

Editor en Jefe
Arturo Santos García

Oftalmología

en la opinión de los expertos

SERIE PARA LA EDUCACIÓN MÉDICA CONTINUA EN OFTALMOLOGÍA

Libro 2

Retina médica y quirúrgica

Dr. en C. Enrique A. Roig Melo Granados

garaitia
EDITORES

Autores

Editor en Jefe

Dr. Arturo Santos García

Editor de la Sección:

Retina médica y quirúrgica

Dr. en C. Enrique A. Roig Melo Granados

Dr. en C. Arturo Santos García

Especialista en Retina Médica y Quirúrgica
 Director del Instituto de Oftalmología y Ciencias Visuales
 Centro Universitario de Ciencias de la Salud
 Universidad de Guadalajara
 Guadalajara, Jalisco
 Coordinador del Programa de Retina Médica y Quirúrgica
 Universidad de Guadalajara

Dr. en C. Enrique A. Roig Melo Granados

Especialista en Retina Médica y Quirúrgica
 Director de Enseñanza
 Instituto de Oftalmología y Ciencias Visuales
 Centro Universitario de Ciencias de la Salud
 Universidad de Guadalajara
 Guadalajara, Jalisco
 Jefe de Enseñanza del Programa de Retina Médica y Quirúrgica
 Universidad de Guadalajara

Dr. Juan Carlos Altamirano Vallejo

Especialista en Retina Médica y Quirúrgica
 Director Médico
 Centro de Retina Médica y Quirúrgica
 Centro Médico Puerta de Hierro
 Guadalajara, Jalisco

Dra. Mónica Ayala Fernández

Especialista en Retina Médica y Quirúrgica
 San Luis Potosí S.L.P. México

Dr. José Daniel Barbosa González

Especialista en Retina Médica y Quirúrgica
 Unidad Oftalmológica González Sirit
 Caracas, Venezuela

Dr. Marco Coassin

Especialista en Retina Médica y Quirúrgica
 Profesor del Departamento de Oftalmología
 Hospital Universitario
 Universidad de Roma
 Roma, Italia

Dra. Sonia Cisneros Gómez

Especialista en Retina Médica y Quirúrgica
 Directora de Calidad
 Centro de Retina Médica y Quirúrgica
 Centro Médico Puerta de Hierro
 Guadalajara, Jalisco

Dr. en C. Gerald J. Chader

Especialidad en Investigación en Retina Médica
 Profesor y Director Científico
 Instituto de Retina Doheny
 Instituto Oftalmológico Doheny
 Universidad del Sur de California
 Los Ángeles, California
 Profesor del Programa de Retina Médica y Quirúrgica
 Universidad de Guadalajara

Dr. Gustavo Del Castillo Ruiz

Especialista en Retina Médica y Quirúrgica
 Puebla, Puebla, México

Dr. en Med. Jesús H. González Cortés

Especialista en Retina Médica y Quirúrgica
 Servicio de Oftalmología
 Hospital Universitario
 Universidad Autónoma de Nuevo León
 Monterrey, Nuevo León

Dr. en C. Mark S. Humayun

Especialista en Retina Médica y Quirúrgica
 Profesor de Oftalmología, Ingeniería Biomédica, Biología Celular y Neurobiología
 Instituto Oftalmológico Doheny
 Universidad del Sur de California
 Los Ángeles, California
 Profesor del Programa de Retina Médica y Quirúrgica
 Universidad de Guadalajara

Dr. José D. Luna Pinto

Especialista en Retina Médica y Quirúrgica
 Fundación Ver
 Centro Privado de Ojos Romagosa, SA
 Córdoba, Argentina

Dra. Yael I. Morales Martínez

Especialista en Retina Médica y Quirúrgica
 Centro de Retina Médica y Quirúrgica
 Guadalajara, Jalisco

Dra. en C. Weng Tao

Directora Científica
 Departamento de Investigación y Desarrollo
 Neurotech
 Lincoln, Rhode Island

Declaración de intereses:

El autor manifiesta que no tiene o ha tenido relación de algún tipo con las compañías con las que directa o indirectamente se podrían asociar con la información del manuscrito. No existe ninguna influencia en el proceso de selección de información, redacción o de contenido, por lo que no existe ningún tipo de sesgo, en este sentido; en la expresión del criterio científico.

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, almacenada en un sistema de recuperación o transmitida en ninguna forma o por ningún medio electrónico, óptico, mecánico, fotocopiado o de cualquier clase sin permiso escrito del editor. Esta edición ha sido producida en México por Garaitia Editores, S.A. de C.V.

Copyright © 2010 Garaitia Editores, S.A. de C.V.

Oftalmología en la opinión de los expertos
 Serie para la Educación Médica Continua en Oftalmología

• Libro 2. Retina médica y quirúrgica

ISBN 978-607-9024-01-7

Diseño y formación: Garaitia Editores

Impreso en México

garaitia
EDITORES

Garaitia Editores, S.A. de C.V.
 Miguel Ángel de Quevedo 505, Desp. 2
 Col. Romero de Terreros • 04310, México, D.F.
 Tel. 5658 8666 • www.garaitia.com

Contenido

| | |
|--|-----------|
| Edema macular diabético | |
| Introducción | 5 |
| Epidemiología y factores de riesgo | 5 |
| Fisiopatogenia y aspectos moleculares | 7 |
| <i>Aldosa reductasa. Ruta del sorbitol</i> | 8 |
| <i>Proteínas productos de la glucosilación no enzimática (AGEs) y receptores para los productos finales de glucosilación avanzada (RAGE)</i> | 8 |
| <i>Factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF)</i> | 8 |
| <i>Molécula de adhesión (I-CAM)</i> | 9 |
| <i>Factor derivado del epitelio pigmentario de retina (PEDF)</i> | 9 |
| Métodos diagnósticos y clasificación | 9 |
| <i>Clasificación</i> | 9 |
| <i>Métodos de diagnóstico</i> | 10 |
| <i>Importancia de la clasificación del edema macular</i> | 10 |
| Tratamiento del edema macular diabético | 11 |
| Tratamiento con fotocoagulación láser en mácula ETDRS | 11 |
| Antiangiogénicos en el tratamiento del edema macular diabético | 12 |
| Estudios con antiangiogénicos para EMD | 12 |
| <i>Pegaptamib</i> | 12 |
| <i>Bevacizumab</i> | 12 |
| <i>Ranibizumab</i> | 13 |
| Acetónido de triamcinolona en el tratamiento del edema macular diabético | 13 |
| Tratamientos combinados para edema macular diabético | 13 |
| Tratamiento quirúrgico para edema macular diabético | 13 |
| Uso de acetónido de triamcinolona durante la vitrectomía para edema macular diabético | 14 |
| Recomendaciones y ruta crítica para el manejo del EMD | 14 |
| Conclusiones | 15 |
| Autoevaluación | 16 |
| Referencias bibliográficas | 17 |
| | |
| Tecnología de células encapsuladas de enfermedades vitreoretinianas | |
| Introducción | 20 |
| Descripción del dispositivo | 21 |
| Modificación genética celular | 23 |
| Procedimiento de implantación | 24 |
| Ensayos clínicos en curso | 24 |
| Uso potencial de la TCE en enfermedades vitreoretinianas | 24 |
| <i>TCE basada en la liberación de factores neurotróficos para el tratamiento de la retinitis pigmentosa</i> | 24 |
| <i>TCE basado en la liberación de factores neurotróficos para el tratamiento de atrofia geográfica</i> | 26 |
| <i>TCE- Factores neurotróficos para el tratamiento del glaucoma</i> | |
| <i>ECT factores antiangiogénicos en el tratamiento de degeneración macular relacionada con la edad y la retinopatía diabética</i> | 27 |

| | |
|---|----|
| <i>TCE factores antiinflamatorios para el tratamiento de uveítis</i> | 27 |
| Conclusiones | 28 |
| Autoevaluación | 29 |
| Referencias bibliográficas | 30 |
| | |
| Inyección intravítrea de agentes farmacológicos | |
| Introducción | 31 |
| Técnica para aplicación de inyecciones intravítreas | 32 |
| Recomendaciones antes de la inyección | 32 |
| Alteraciones con potencial de riesgo | 32 |
| Procedimiento de inyección | 33 |
| Recomendaciones después de la inyección | 35 |
| Complicaciones | 36 |
| Agentes farmacológicos intravítreos | 36 |
| Antiangiogénicos intravítreos | 36 |
| <i>Pegaptamib</i> | 37 |
| <i>Bevacizumab</i> | 38 |
| <i>Ranibizumab</i> | 38 |
| Indicaciones reportadas del uso de antiangiogénicos en IIV | 38 |
| Uso de antiangiogénicos en Oftalmología | 39 |
| Esteroides intravítreos | 39 |
| <i>Dexametasona</i> | 39 |
| <i>Acetónido de triamcinolona</i> | 39 |
| Antibióticos intravítreos | 40 |
| Antimicóticos intravítreos | 40 |
| Antivirales intravítreos | 40 |
| Conclusiones | 40 |
| Autoevaluación | 41 |
| Referencias bibliográficas | 43 |
| | |
| Visión artificial: prótesis electrónica epirretiniana | |
| Introducción | 45 |
| Enfermedades degenerativas retinianas: una visión general | 46 |
| Perspectivas de las terapias disponibles para pacientes con degeneraciones retinianas | 47 |
| Dispositivos electrónicos: consideraciones generales | 49 |
| Bases morfológicas y neuronales para la implantación de una prótesis retiniana | 52 |
| Conexiones centrales en degeneraciones retinianas y la implantación de la prótesis | 54 |
| Percepción visual: mediciones en baja visión y procesamiento cerebral después de la intervención terapéutica | 55 |
| El protocolo clínico y las pruebas del dispositivo epirretiniano | 57 |
| Estudios futuros | 61 |
| Conclusiones | 63 |
| Autoevaluación | 64 |
| Referencias bibliográficas | 65 |

Edema macular diabético

Dr. en C. Enrique Roig Melo Granados
 Dr. en C. Jesús Hernán González Cortés
 Dra. Sonia Cisneros
 Dr. Marco Coassin
 Dr. en C. Arturo Santos García

Introducción

La diabetes mellitus (DM) es la causa más frecuente de ceguera en la población en edad laboral en el mundo occidental que da por resultado una pérdida significativa de la productividad. Muchos estudios sugieren que después de 15 años de vivir con diabetes, cerca de 2% de los individuos afectados presenta ceguera y 10% desarrolla una incapacidad visual grave¹. La retinopatía diabética (RD) causa discapacidad visual por una o varias de las siguientes condiciones: edema macular, isquemia macular, hemorragia vítrea, desprendimiento de retina traccional y glaucoma neovascular. El edema puede ocurrir en cualquier parte de la retina, sin embargo, por lo general se detecta principalmente en el área macular, donde es más probable que produzca síntomas visuales. El edema macular diabético (EMD) es una manifestación importante de la retinopatía diabética, puede estar presente en cualquier estadio de la retinopatía y representa la primera causa de ceguera legal (AV corregida para distancia $\leq 20/200$, en el mejor de los ojos) en pacientes diabéticos. Esta entidad se caracteriza por presentar engrosamiento retiniano que resulta de la trasudación de elementos sanguíneos hacia el espacio extracelular, debido a la permeabilidad anormal de las células endoteliales de los microaneurismas, los capilares telangiectásicos y las anomalías microvasculares intrarretinianas. El desarrollo del edema macular requiere la acumulación de líquido en el espacio extracelular de la retina. Se piensa que la absorción del líquido trasudado ocurre a través de

los capilares adyacentes y/o las células del epitelio pigmentado de la retina. El edema retiniano se desarrolla únicamente cuando el trasudado es mayor que la absorción. El objetivo de este capítulo es hacer una descripción del conocimiento actual de esta entidad, abordando aspectos básicos y clínicos, de diagnóstico y tratamiento.

Epidemiología y factores de riesgo

Se ha estimado que 10% de todos los pacientes con DM desarrollará EMD a lo largo de su vida. La magnitud del problema puede ser apreciada considerando que la diabetes es un problema muy común en México, lo que significa que aproximadamente unos 200 000 diabéticos en México tienen EMD. Muchos de estos casos suponen problemas sobre la agudeza visual ya que hasta 30% de los pacientes con edema macular clínicamente significativo, tendrán una pérdida de visión moderada y discapacitante.

Es importante destacar que el EMD no es una condición que se desarrolla independientemente de otros problemas de la diabetes. Por el contrario, está claramente asociado a varios factores (Cuadro 1).

Genero, raza y edad

En los diversos estudios publicados es común observar que el género, la raza y la edad de los pacientes, no influyen en la aparición o desarrollo del edema macular. Solamente la edad temprana en el momento del diagnóstico, en los pacientes con DM tipo 2, se asocia con una mayor incidencia de aparición de edema macular.²⁻⁴

Género, raza y edad
 Tipo de diabetes y tratamiento con insulina
 Grado de retinopatía diabética
 Tiempo de evolución de la diabetes mellitus
 Control de la glucemia
 Presencia de hipertensión arterial
 Nivel de lípidos y aterosclerosis
 Presencia de microalbuminuria o nefropatía diabética
 Fotocoagulación panretiniana
 Cirugía de catarata
 Uso de hipoglucemiantes orales del grupo de las tiazolidinedionas

Cuadro 1. Factores de riesgo asociados con el desarrollo del edema macular diabético

Tipo de diabetes y tratamiento con insulina

Existe la creencia de que el edema macular es más frecuente en los pacientes con DM tipo 2 respecto a los tipo 1. Pero los estudios publicados demuestran que el EMD es ligeramente más frecuente en la DM tipo 1. Así Klein, *et al.*²⁻⁴ encontraron una incidencia a los 10 años de 13.6% en los pacientes con tipo 1 frente a 12.6% en los pacientes con tipo 2. Respecto al tratamiento con insulina, el mismo autor demostró que los pacientes con una incidencia más elevada de edema macular son los diabéticos tipo 2 insulino-tratados con 17.6% a los 10 años de seguimiento, frente a 9.2% de incidencia en los pacientes diabéticos tipo 2 no insulino-tratados y 13.6% en los diabéticos tipo 1.

Grado de retinopatía diabética

Se ha establecido claramente una correlación positiva entre el grado de RD y la presencia de EMD. En los pacientes con RD no proliferativa leve, hay aproximadamente 3% de incidencia de EMD y en los que tienen RD no proliferativa de moderada a grave puede llegar hasta 40%. En los pacientes con RD proliferativa, la incidencia del EMD puede llegar hasta 71%.⁵

Tiempo de evolución de la diabetes mellitus

La duración de la diabetes también afecta al edema macular: en los pacientes con diabetes tipo 1 de 10 años de evolución, hay una incidencia de 13.6% de EMD. A los 20 años, esta cifra aumenta a 25-30%.

En el caso de los diabéticos tipo 2 la incidencia del EMD depende no sólo de la duración de la enfermedad, sino también del uso de la insulina. Si estos pacientes están tratados con insulina, la incidencia del EMD es 10% a los 10 años y 30 a 35% a los 20 años. Estas cifras son mucho menores si los pacientes no están bajo tratamiento con esta hormona (5% a los 10 años y 15% a los 20 años).⁶ Es importante hacer mención que el uso de la insulina no es directamente responsable de este aumento en la incidencia, sino el hecho de que estos pacientes han tenido un control metabólico inadecuado durante mucho tiempo.

Control de la glucemia

La presencia de niveles elevados de HbA^{1c} se asocia a una mayor incidencia de EMD en todos los estudios publicados, tanto para los pacientes con DM tipo 1 como para los que tienen tipo 2. En el *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT),⁷⁻¹⁰ se demostró que el control de la glucemia es uno de los factores más importantes en el desarrollo del edema macular en pacientes diabéticos tipo 1.⁷⁻¹⁰ En este estudio se encontró que un estricto control de la glucemia, durante un periodo prolongado (se siguieron 1 441 pacientes con DM tipo 1, durante un periodo medio de 6.5 años) reduce la incidencia de EMD, con un riesgo relativo de 0.78, el porcentaje de cambio es de - 22.1%.

Presencia de hipertensión arterial (HTA)

Respecto a la influencia de la HTA sobre la aparición del EMD, la relación no está tan claramente demostrada. Así Klein, *et al.*⁴, a los 10 años de seguimiento de sus pacientes, encontraron una mayor incidencia de EMD en los pacientes con niveles elevados de tensión arterial diastólica en los pacientes con DM tipo 2, pero no en los diabéticos tipo 1. Pero estos resultados se contradicen con los que encontraron en los primeros cuatro años de seguimiento.¹¹⁻¹² En este primer estudio la hipertensión arterial diastólica se relacionó con la presencia de edema macular, solamente en los pacientes con DM tipo 1 y no con el tipo 2.

Nivel de lípidos y aterosclerosis

Se ha demostrado una correlación entre los niveles elevados de colesterol y la mayor presencia de exudados duros en la retina.^{13,14} Klein, *et al.*,¹⁵ publica-

ron un estudio en el que relaciona la presencia de exudados duros con niveles elevados de colesterol LDL y lipoproteína A. Por otra parte en un estudio de Santos *et al.*,¹⁶ se ha podido identificar a ciertos polimorfismos de la apolipoproteína E como factores de riesgo para desarrollar grados más graves de edema macular diabético y exudados duros.

Presencia de microalbuminuria o nefropatía diabética

La asociación de nefropatía diabética y la aparición de formas graves de retinopatía (edema macular, retinopatía diabética proliferativa) se ha demostrado en diversos estudios,¹⁷ pero no la relación inversa. En el estudio más extenso de Klein, *et al.*,¹⁸ la presencia de insuficiencia renal al inicio del estudio no resultó ser un factor de riesgo en la aparición de EMD.

Fotocoagulación panretiniana (FCPR)

En diversos estudios se ha observado que la aplicación FCPR con láser empeora o produce la aparición de edema macular.^{19,20} Donald, *et al.*,²¹ en una revisión de 175 pacientes tratados por retinopatía diabética proliferativa con características de alto riesgo, encontraron que 43% de casos presentaba un aumento del edema macular preexistente, que persistía a las 10 semanas del tratamiento; tras 15 meses de seguimiento 27% de los casos seguía con edema macular pero sólo en 8% se traducía en pérdida de agudeza visual. Igualmente, el Estudio multicéntrico de tratamiento temprano de la retinopatía diabética (ETDRS)²² demostró que en 10% de los casos de pacientes sometidos a FCPR, se producía un descenso en la agudeza visual debido a la aparición de edema macular o un empeoramiento del mismo. Ante estos hechos el estudio ETDRS⁵¹ aconseja empezar tratando las lesiones causantes del edema macular, antes de iniciar la FCPR; y en caso de necesidad de empezar el tratamiento de forma inmediata, aconseja asociar a la fotocoagulación focal de la mácula la fotocoagulación del área nasal, siguiendo con el lado temporal tras dos semanas de descanso.

Cirugía de catarata

Los estudios respecto al riesgo de desarrollo de EMD o empeoramiento del mismo posterior a la cirugía de catarata son contradictorios ya que algu-

nos demuestran una asociación positiva²³⁻²⁷ y otros no;²⁸⁻³² sin embargo, un consejo de utilidad es diagnosticar y aplicar tratamiento para el EMD previo a la cirugía de ser posible, aunque no se cumpla con los criterios del ETDRS, cuando la catarata impide el tratamiento focal con láser se puede optar por una aplicación intravítrea de antiangiogénico y/o triamcinolona antes, durante, o inmediatamente después de la cirugía de catarata.

Uso de tiazolidinedionas

Ésta es una clase de hipoglucemiantes orales que se utilizan para el control de la DM, los cuales funcionan mejorando la sensibilidad a la insulina. La rosiglitazona es un agonista altamente selectivo y potente para los receptores activados de los proliferadores del peroxisoma-gamma (PPAR γ). Estudios recientes han demostrado una relación directa entre la incidencia del EMD y el uso de estos medicamentos, en especial la rosiglitazona, lo que representa un factor predisponente para la aparición del EMD o a la pobre respuesta al tratamiento de pacientes con esta complicación asociada a la RD, de hecho se ha reportado mejoría del edema al suspender estos medicamentos.^{53,54}

Fisiopatogenia y aspectos moleculares (Figura 1)

La característica clave de la diabetes es la presencia de hiperglucemia, dado que estos pacientes carecen de insulina o bien de una respuesta adecuada a la misma, esta situación descrita en forma simple es el detonador de una serie de eventos intra y extracelulares que implican la alteración estructural de diversas sustancias que conforman el organismo, así como el disparo de varias cascadas de señalización intracelular que producen cambios en la expresión de diversos genes, lo que se traduce en alteraciones en la respuesta celular a diversos estímulos, teniendo como intermediarios a citosinas, factores de crecimiento, hormonas, radicales libres, etc. Estas alteraciones moleculares llevan a modificaciones histológicas y morfológicas de los tejidos, que a su vez, se traducen en alteraciones anatómicas que son visibles clínicamente, y finalmente funcionales que llevan a una disminución de la agudeza visual.

La hiperglucemia *per se* induce la expresión de proteínas proapoptóticas, particularmente en

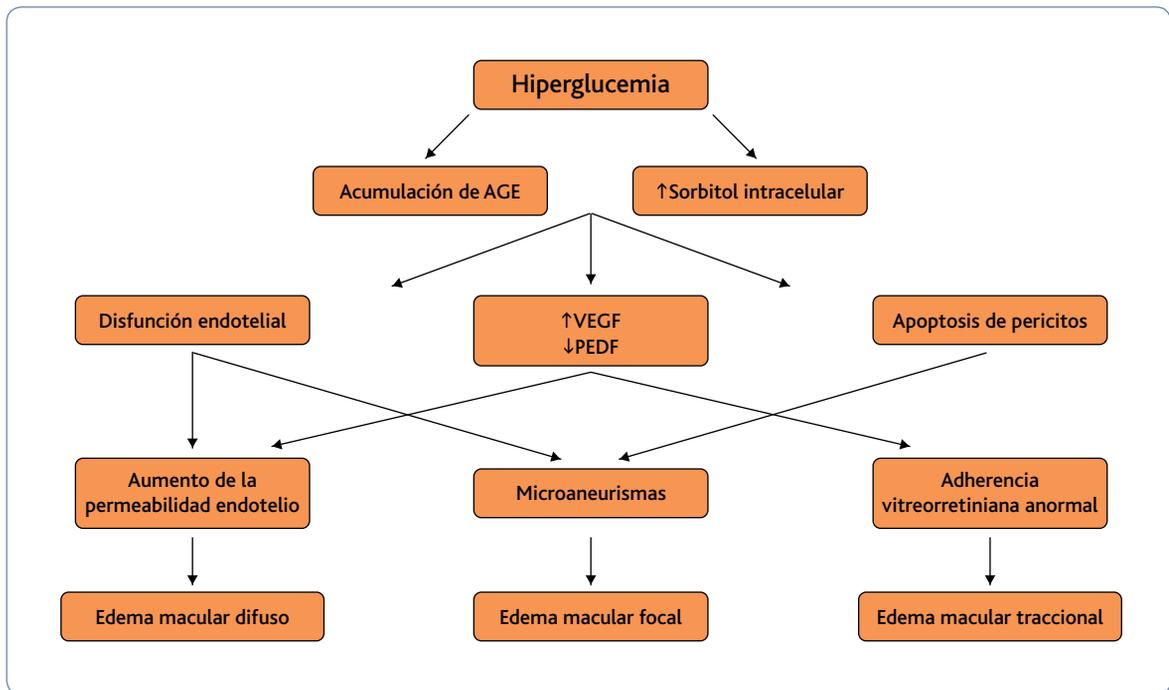


Figura 1.

Mecanismos moleculares y fisiopatogénicos del edema macular diabético.

neuronas de la retina y pericitos; por otro lado lleva a la formación de productos finales de glucosilación avanzada (AGE) estos productos tienden a acumularse en la pared vascular, donde el entrecruzamiento de estas moléculas cambia el ambiente extracelular y aumenta la permeabilidad endotelial, induce quimiotaxis de leucocitos y activación de la secreción de citocinas y factores de crecimiento.

Aldosa reductasa, ruta del sorbitol

En la DM, la ruta del sorbitol es la principal vía por la cual la glucosa es convertida a sorbitol por la acción de la aldosa reductasa (AR). Posteriormente, el sorbitol se oxida a fructosa y como resultado de este par de reacciones, se produce un desequilibrio en la osmolaridad intracelular. En las células cuya captación de glucosa es independiente de insulina (entre ellas los pericitos y células endoteliales), la hiperglucemia intracelular conduce a una constante acumulación intracelular de sorbitol, lo que puede explicar la muerte de estas células lo que puede contribuir a la formación de lo que clínicamente se traduce en microaneurismas y aumento de la permeabilidad capilar.

Proteínas productos de la glucosilación no enzimática y receptores para los productos finales de glucosilación avanzada (AGE)

Se ha identificado a la hiperglucemia y consecuentemente a los AGE como el factor de riesgo más importante para el desarrollo y la progresión de la RD. El mecanismo de acción de los AGE es por medio de la unión a sus receptores y a la producción de intermediarios reactivos de oxígeno (ROS). Se ha demostrado que los AGE son un factor potente para la sobreexpresión del factor de crecimiento vascular endotelial.

Factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF)

El VEGF ha sido identificado como el *mediador principal en la neovascularización de la retina asociado a la isquemia y al aumento de la permeabilidad vascular*, que finalmente se traduce en edema macular. La expresión del VEGF es inducida por la ausencia de oxígeno en una amplia variedad de células y tejidos. Pero también se ha identificado al aumento en la concentración de los productos finales de la glucosilación (AGE) como uno de los principales estímulos de la sobreexpresión de VEGF.¹⁰ En cuanto a la generación de EMD es impor-

tante mencionar que esta molécula es 50 000 veces más potente que la histamina para aumentar la permeabilidad vascular.

Molécula de adhesión (I-CAM)

Se ha determinado que en retinas diabéticas hay un aumento de I-CAM y agregación leucocitaria, lo que se traduce en un aumento de la permeabilidad que se pudiera considerar como un componente inflamatorio. El acetónido de triamcinolona ha sido descrito como un agente útil para el tratamiento de esta condición posiblemente mediante la regulación de esta parte de los eventos moleculares asociados al EMD.

Factor derivado del epitelio pigmentario de retina (PEDF)

El PEDF se ha reconocido en informes recientes como un poderoso antiangiogénico endógeno que se sintetiza en varios tejidos del cuerpo incluyendo algunos del ojo como el epitelio ciliar y del epitelio pigmentario de la retina. Se ha encontrado que la concentración intraocular de esta proteína es inversamente proporcional a la del VEGF y al grado de retinopatía diabética. Es decir, la concentración intraocular está notablemente disminuida en pacientes con grados más avanzados de retinopatía diabética y edema macular. Por lo tanto se ha considerado como una proteína candidata para el tratamiento del edema macular y la retinopatía diabética.

Métodos diagnósticos y clasificación

Clasificación

La necesidad de clasificar al edema macular diabético, derivó de la observación clínica de que los efectos de diferentes tratamientos tenían como resultado una variabilidad en la agudeza visual final. Aunque en diferentes estudios y publicaciones se ha clasificado al EMD de diversas maneras, el estudio multicéntrico de tratamiento temprano de la retinopatía diabética (ETDRS) se ha tomado como estándar durante muchos años.

En este estudio se clasificó al edema macular diabético con base en la observación clínica del aumento de grosor de la mácula en dos grupos: *edema macular clínicamente significativo* (EMCS) y *no*

clínicamente significativo. Este estudio definió al EMCS como aquel que cumpliera alguna de estas tres características:

1. Engrosamiento retiniano dentro de las 500 μ centrales contando desde el centro de la fovea.
2. Presencia de exudados duros dentro de las 500 μ centrales si se relacionan con engrosamiento de la retina adyacente.
3. Presencia de zonas de engrosamiento de retina del tamaño de un diámetro papilar o mayor; si alguna parte del mismo está dentro de un diámetro papilar, contando desde el centro de la fovea.

Posteriormente, el EMCS se subclasificó en tres subgrupos con base en sus características angiográficas en:

1. *Edema macular focal*. Aquel relacionado con la presencia de microaneurismas con fuga de fluoresceína en fases tardías (que clínicamente se relaciona muy a menudo con exudados duros circinados) (Figura 2).



Figura 2.

Fotografía clínica de fondo de ojo de un paciente con edema macular diabético focal.

2. *Edema macular difuso*. Con fuga difusa del colorante, pocos microaneurismas, relacionado con edema quístico (Figura 3).
3. *Maculopatía isquémica*. Edema macular relacionado con aumento de tamaño de la zona foveal avascular.

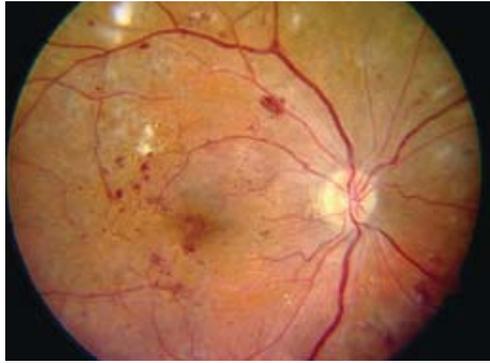


Figura 3.

Fotografía clínica de fondo de ojo de un paciente con edema macular diabético difuso.

Hay que tomar en cuenta que en la época que se realizó este estudio, no se contaba con la tomografía de coherencia óptica (OCT) así es que la adherencia vitreoretiniana era muy difícil de valorar.

Después del advenimiento de la OCT hace algunos años, no solamente se puede detectar la presencia o no del engrosamiento y cuantificarlo en micras (μ), sino también observar las características morfológicas alteradas de la mácula y la presencia de quistes, desprendimientos serosos subfoveales y principalmente valorar la interfase vitreoretiniana con la que se puede evidenciar la presencia de tracción vitreomacular, membranas epirretinianas y engrosamiento de la hialoides posterior. Por tanto, además de clasificar al edema macular en focal y difuso ahora se agrega otra subclasificación:

1. Edema macular con componente traccional (Figura 4)
2. Edema macular sin componente traccional

Métodos de diagnóstico

Con base en lo anterior, en cualquier práctica médica oftalmológica se debe contar con al menos dos métodos para diagnosticar y clasificar al EMD, además de la valoración clínica por supuesto:

1. **Tomografía de óptica coherente.** Permite detectar y cuantificar el engrosamiento macular aún en condiciones en las que clínicamente es difícil. Se considera en general, que un grosor de la fovea mayor a 275 μ es indicativo de edema macular. Además permite diferenciar y

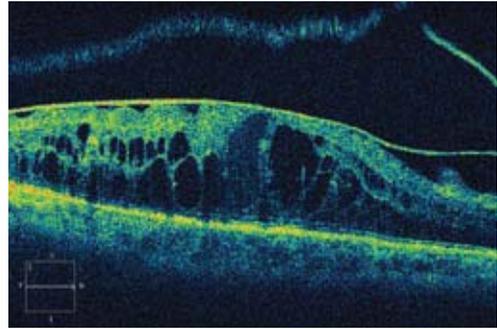


Figura 4.

OCT de alta resolución de un paciente con edema macular con componente traccional.

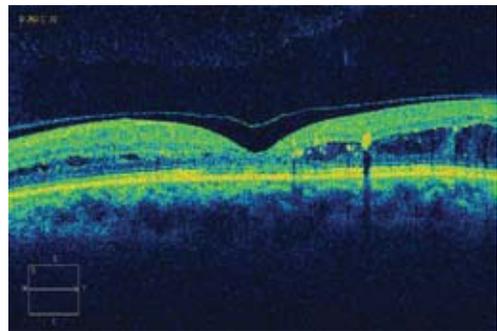


Figura 5.

OCT de alta resolución de un paciente con edema macular sin componente traccional.

clasificar el componente traccional. Adicionalmente, proporciona un método objetivo para evaluar el efecto del tratamiento y dar seguimiento (Figura 5).

2. **Angiografía de fondo de ojo con fluoresceína.** Con este estudio se puede diferenciar y definir la presencia de microaneurismas que tienen fugas (edema focal) (Figura 6) o una fuga difusa del colorante (edema difuso) (Figura 7) además de descartar la falta de perfusión macular (maculopatía isquémica).

Importancia de la clasificación del edema macular

La clasificación del edema macular es básica para planear el tratamiento adecuado. Primeramente, se

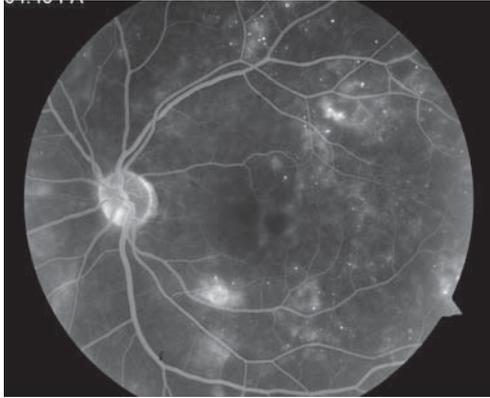


Figura 6.

Angiografía con fluoresceína de un paciente con edema macular focal.

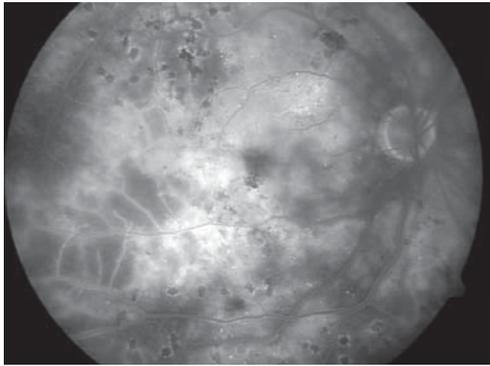


Figura 7.

Angiografía con fluoresceína de un paciente con edema macular difuso.

debe utilizar OCT para hacer una clasificación en cuanto las características de la interfase vitreomacular para definir si existe componente fraccional (Figura 4). De ser así, se debe considerar el tratamiento quirúrgico, ya que otra modalidad de tratamiento (como láser o inyección de agentes farmacológicos) tendrá un efecto parcial y temporal. El uso de OCT para clasificar el EMD en diferentes patrones (esponjoso, difuso, etc.) es de poco valor en la elección del tratamiento ya que se ha demostrado que un mismo paciente puede tener varios patrones dependiendo del corte tomográfico.

Una vez descartado un componente traccional, la angiografía nos permite diferenciar el edema fo-

cal del difuso (Figuras 6 y 7). Esta diferenciación es importante ya que el tratamiento y el pronóstico visual son diferentes. En primera instancia se debe descartar falta de perfusión macular (maculopatía isquémica), y clasificar después en edema focal o difuso. En caso de edema focal se debe considerar la aplicación de láser focal a los microaneurismas que se encuentren entre 500 y 3000 μ del centro de la fovea, esta modalidad se puede o no combinar con la aplicación de antiangiogénicos y/o triamcinolona. En caso de edema difuso, probablemente la aplicación de antiangiogénicos y/o triamcinolona sea la opción más adecuada.

Tratamiento del edema macular diabético

Esta complicación de la retinopatía diabética es la responsable de la discapacidad visual en un gran número de pacientes. Desde 1985 con el ETDRS y hasta el día de hoy, se ha buscado la mejor alternativa para su tratamiento. Se debe reconocer que la única opción terapéutica aceptada como estándar de manejo es la fotocoagulación focal/parrilla macular. Sin embargo, en los últimos años han aparecido tratamientos alternativos que han demostrado beneficio visual; especialmente con la aplicación intravítrea de medicamentos antiangiogénicos y esteroides aunque falta comprobar un efecto favorable a largo plazo en estudios multicéntricos fase III. En algunas ocasiones el tratamiento quirúrgico también ha ofrecido beneficios. A continuación se describe un panorama de las modalidades de tratamiento para el EMD.

Tratamiento con fotocoagulación láser en mácula ETDRS

En 1985, el estudio multicéntrico del tratamiento temprano de la retinopatía diabética (ETDRS) demostró que la fotocoagulación láser focal podía reducir 50% la posibilidad de pérdida visual en pacientes con EMCS y retinopatía diabética no proliferativa leve o moderada.⁽³³⁻³⁴⁾ Aquellos pacientes con una agudeza visual menor que 20/40 quienes recibieron un tratamiento focal adecuado tuvieron el doble de posibilidades de presentar una mejoría en su agudeza visual. Además, el tratamiento aumentó la posibilidad de resolución del edema. En aquellos casos con EMCS, 30% de los ojos sin tratamiento

comparado con 15% en ojos con tratamiento focal desarrolló pérdida visual moderada en un periodo de tres años. En los ojos con agudeza visual menor a 20/40, retinopatía menos grave y edema macular que involucraba el centro de la fovea, ocurrió una mejoría visual moderada en 5% de los ojos sin tratamiento y 17% de los ojos con tratamiento focal en un periodo de tres años.

Es evidente que el tratamiento focal del edema macular diabético deberá considerarse siempre que se identifique un engrosamiento retiniano que involucre o que amenace el centro de la mácula. Siempre que sea posible se deberán seguir los lineamientos del ETDRS y tratar únicamente aquellos casos que presenten edema macular clínicamente significativo, una vez que se descarte componente traccional con el OCT. Sin embargo, existen algunas situaciones clínicas en las que el oftalmólogo deberá considerar el tratamiento del edema macular aunque este no cumpla con los criterios para ser clínicamente significativo. Por ejemplo, (1) en aquellos pacientes en los que el seguimiento clínico será inadecuado, (2) en aquellos pacientes en los que se observa edema macular que no es clínicamente significativo, pero que avanza rápidamente, (3) en pacientes con edema macular que no es clínicamente significativo con cataratas densas que estén progresando y que dificultarán el tratamiento focal, (4) pacientes con edema macular que no es clínicamente significativo que serán intervenidos con cirugía de catarata, especialmente si existen antecedentes de empeoramiento del edema macular posterior a la cirugía de catarata del ojo contralateral y (5) en aquellos pacientes con edema macular que no es clínicamente significativo que evolucionan rápidamente a retinopatía diabética proliferativa con características de alto riesgo con el fin de producir la resolución del edema antes de iniciar la fotocoagulación panretiniana.

Antiangiogénicos en el tratamiento del edema macular diabético

Como ya se mencionó previamente, se ha documentado el papel del VEGF en la generación del EMD. Hace algunos años se desarrolló un anticuerpo monoclonal humanizado anti-VEGF para el tratamiento del cáncer de colon, el bevacizumab. Este fármaco revolucionó el tratamiento de la forma

exudativa de la degeneración macular relacionada con la edad (DMRE). Con este mismo razonamiento, se comenzó a utilizar para el tratamiento del EMD con resultados prometedores. Posteriormente, se desarrolló el primer medicamento para uso ocular anti-VEGF, el pegaptamib y posteriormente el ranibizumab. Aunque estos dos últimos están aprobados para el tratamiento de la DMRE exudativa y el primero para cáncer de colon, se han estudiado ampliamente para el tratamiento del EMD solos o en combinación con otras formas de tratamiento.

Estudios con antiangiogénicos para EMD

Pegaptamib

El pegaptamib fue una de las primeras moléculas estudiadas como tratamiento potencial para el EMD. El *Macugen Diabetic Retinopathy Study Group*, condujo un estudio fase II para EMD con afectación de la fovea.³⁵ Se administró el medicamento en las semanas 0, 6, y 12. Se podía inyectar adicionalmente después de la semana 12 a juicio del investigador. Los resultados demostraron un efecto favorable con aplicación de 0.3 mg después de un seguimiento de 36 semanas; 73% de los pacientes registró una mejoría de la agudeza visual con un promedio de mejoría de 4.7 letras y 18% ganó más de tres líneas. Además, el grupo de estudio requirió menos tratamiento láser focal que el grupo control.

Bevacizumab

Por razones de costo y disponibilidad es, la molécula anti-VEGF más estudiada para el tratamiento del EMD. Varios estudios, comenzando con el DRCR Net³⁶ han demostrado que el bevacizumab puede ser un tratamiento efectivo para el EMD al mostrar una mejoría de la agudeza visual y el grosor en el OCT. En este primer estudio el grupo al que se inyectaron 2.5 mg a las semanas 0 y 6 mostró una mejoría de seis letras, también demostró que los ojos sin tratamiento previo y aquellos con desprendimiento seroso foveal respondían mejor.

Faghihi *et al.*,³⁷ compararon el uso de bevacizumab vs triamcinolona o la combinación de ambos. Al final del estudio se pudo observar una tendencia a que el efecto favorable de una sola inyección de bevacizumab no durara más de 16 semanas y que

la combinación con triamcinolona puede tener una acción aditiva adicional al prolongar el efecto.

Después de analizar los reportes de la literatura respecto al uso de bevacizumab se puede concluir que su uso ofrece efectos favorables a corto plazo, especialmente en ojos sin tratamiento previo. Aunque el periodo para hacer un retratamiento no es claro, se puede decir que está entre tres y 12 semanas. Una repetición entre tres a seis semanas ofrece un efecto máximo. Así mismo el uso combinado con triamcinolona puede alargar este efecto hasta 24 semanas.

Ranibizumab

Nguyen *et al.*³⁸ han informado los resultados a seis meses del *Ranibizumab for Edema of the Macula in Diabetes* (READ-2). En este estudio se compararon tres grupos: 0.5 mg de ranibizumab basal y a los meses 1, 3 y 5. El segundo grupo: láser focal/parrilla basal y tres meses después. El tercer grupo: láser + inyección de ranibizumab basal y en el tercer mes. A seis meses de seguimiento, el mejor grupo fue el de sólo ranibizumab con una ganancia de 7.24 letras. Veintidós por ciento de los pacientes en este grupo ganó tres o más líneas.

Actualmente se llevan a cabo varios estudios multicéntricos con el uso de ranibizumab a diferentes dosis y^{54,55} periodos de reinyección. El VEGF es una molécula que cuando se sobreexpresa desencadena el EMD pero que es necesaria para el buen funcionamiento de las células de la retina por lo que se estudia la posibilidad de utilizar microdosis de este fármaco con lo que se obtendrían los efectos favorables con una posible disminución de los efectos indeseables del bloqueo total del VEGF.

Acetónido de triamcinolona en el tratamiento del edema macular diabético

El acetónido de triamcinolona (AT) ha demostrado ser de utilidad en el tratamiento del EMD en múltiples estudios. Inicialmente Martidis lo utilizó para casos refractarios al tratamiento con láser focal con buenos resultados. Encontró una mejoría de 2.4 líneas a seis meses de seguimiento y una reducción del grosor macular por OCT de 38%. Desde entonces se han publicado muchos estudios con el uso solo o combinado de AT con bevacizumab, ranibizumab y

láser focal. En todos ellos se ha observado una mejoría de la visión a mediano plazo. Sin embargo, una de las preocupaciones del uso del AT son las complicaciones relacionadas a los conservadores de la presentación comercial común en Estados Unidos. En México (ATLC, Laboratorios GRIN) y más recientemente en Estados Unidos (Triesence, ALCON Laboratories) ya se cuenta con presentaciones libres de conservadores que pueden disminuir en forma significativa estos efectos indeseables.

Después de la aparición de los antiangiogénicos, se pensó que el AT sería desplazado por estos, sin embargo; en muchos estudios se ha demostrado una superioridad de la triamcinolona sobre los antiangiogénicos cuando se comparan, especialmente en cuanto a los resultados visuales a largo plazo (más de seis meses), solos o en combinación con otras modalidades de tratamiento como el láser.

Algunos estudios menores han comparado bevacizumab vs triamcinolona como el de Paccola³⁹ en el que se demostró que los resultados son mejores y más duraderos con la triamcinolona. Shimura *et al.*,⁴⁰ trataron varios pacientes con 1.25 mg de bevacizumab vs triamcinolona 4 mg y encontraron que los efectos favorables duran hasta 24 semanas con la triamcinolona.

Tratamientos combinados para edema macular diabético

Como consecuencia de la aparición de estas diferentes modalidades de manejo para el edema macular y usando el razonamiento de que cada una de las tres opciones de tratamiento (fotocoagulación láser, antiangiogénicos y triamcinolona) tiene mecanismos de acción diferentes en el tratamiento del EMD se han informado resultados favorables⁴¹⁻⁴⁴ combinando estas opciones, buscando mejores agudezas visuales y menores tasas de retratamiento. Se han reportado buenos resultados con combinaciones de antiangiogénico con triamcinolona, láser con triamcinolona y con el uso de combinación de láser con antiangiogénico. Quizá la opción de utilizar una combinación de las tres mejore los resultados visuales y disminuya las tasas de retratamiento. En la descripción de los antiangiogénicos se han descrito varios estudios que soportan la idea de que la combinación ofrece mejores resultados a largo plazo que el uso sólo de un

antiangiogénico, sin embargo, la confirmación se deberá hacer hasta que se realice un estudio multicéntrico comparativo.

Tratamiento quirúrgico para edema macular diabético

La relación existente entre el vítreo y la retina a nivel macular ha sido objeto de múltiples estudios, con diversos resultados. En 1991 el ETDRS comunicó que 35% de los ojos tuvo una resolución espontánea del EMD en seis meses de seguimiento.⁽⁴⁵⁾ Hilel Lewis fue el primero en describir el beneficio de la vitrectomía para el tratamiento del edema macular diabético.⁽⁴⁶⁾ Desde entonces y hasta antes de la aparición de la tecnología del OCT, esta forma de manejo se reservaba para los casos refractarios al tratamiento convencional con láser focal, o cuando era muy evidente que el edema estaba relacionado con una proliferación fibrovascular o hialoides tensa que progresivamente traccionaba a la mácula. A partir del advenimiento de la OCT se pudo observar que muchos casos de edema macular diabético estaban relacionados con una adherencia anormal excesiva de la corteza vítrea posterior que ocasionaba una tracción anteroposterior o tangencial de la mácula, lo que se traduce en edema macular, situación que era imposible valorar clínicamente y que sólo con el OCT se hacía evidente. Ésta es una explicación de la razón por la que muchos casos de edema macular no mejoraban con el tratamiento convencional con láser o incluso con el uso de medicamentos antiangiogénicos intravítreos.

La vitrectomía con eliminación de la corteza vítrea posterior se ha convertido en una forma de tratamiento muy eficaz para ciertos casos de edema macular que ha sido reportado en numerosas ocasiones.

A la publicación original de Lewis, *et al.* en 1992, en la que describía el resultado visual en 10 pacientes con EMD difuso sometidos a vitrectomía posterior en los que pudo observar la presencia de una hialoides posterior engrosada, en los cuales la agudeza visual mejoró en 9 de los 10 casos,⁴⁵ siguieron otros como los de Harbour, *et al.*,⁴⁷ y de Gandorfer, *et al.*,⁴⁸ en los que además se realizaba la remoción de la membrana limitante interna. Respecto a la relación entre mejoría de la agudeza visual y mejoría del espesor macular, Massin, *et al.*,⁴⁹ encontraron que

la vitrectomía posterior se traducía en un aumento de agudeza visual sólo en aquellos pacientes en los que se observaba la presencia de tracción macular, pero no en los que no aparecía dicha tracción en el OCT, si bien en ambos grupos de pacientes el espesor macular disminuía.

Uso de acetónido de triamcinolona durante la vitrectomía para edema macular diabético

La hialoides posterior y la membrana limitante interna (MLI) son estructuras transparentes que, en una retina edematosa son aún más difíciles de visualizar. El uso de AT como adyuvante durante la cirugía de vítreo para facilitar la visualización y remoción de la corteza vítrea posterior y la MLI ha sido descrito ampliamente y ha comprobado su efectividad para facilitar dichas maniobras.⁽⁵⁰⁻⁵¹⁾ En México existe una presentación libre de conservadores (ATLC, Laboratorios GRIN S.A. de C.V.) que elimina los riesgos del uso de las presentaciones comerciales con conservadores (Figura 8).

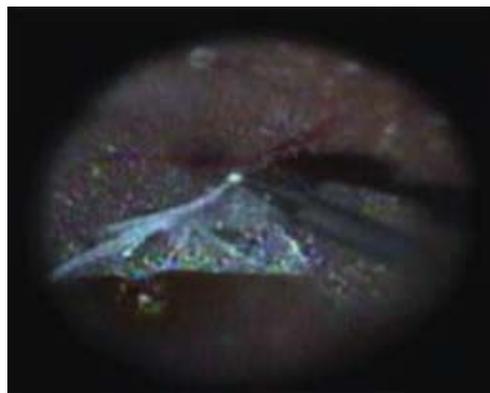


Figura 8.

Fotografía transoperatoria de la remoción de la MLI utilizando ATLC como adyuvante.

Recomendaciones y ruta crítica para el manejo del EMD

Se pueden sugerir las siguientes recomendaciones y ruta crítica para el manejo del EMD:

1. Ante la presencia de un paciente diabético con disminución de agudeza visual es reco-

- mendable realizar una evaluación clínica detallada del segmento anterior y la retina para descartar otras causas de disminución de la visión (catarata, desprendimiento de retina o glaucoma).
2. Si se sospecha o confirma un engrosamiento macular, se recomienda realizar OCT para:
 - a) Determinar el grado de engrosamiento macular (generalmente mayor a 275 μ)
 - b) Tener una medición objetiva del grosor macular para evaluar el resultado del tratamiento
 - c) Descartar la presencia de alteraciones en la interfase vitreoretiniana (membrana epirretiniana, hialoides tensa o tracción vitreomacular)
 - d) Determinar la morfología macular (presencia de quistes, despegamiento seroso de fovea, agujero macular etc.).
 3. Realizar una angiografía con fluoresceína para:
 - a) Descartar isquemia macular
 - b) Hacer una clasificación del edema en focal o difuso
 - c) Observar los microaneurismas que fugan (en fases tardías).
 4. En caso de detectar alteraciones en la interfase vitreoretiniana por OCT valorar vitrectomía con remoción de corteza vítrea posterior y en algunos casos de la membrana limitante interna. Considerar el uso de AT como adyuvante para la visualización y remoción de estas estructuras.
 5. Si se descartan alteraciones en la interfase vitreoretiniana por OCT, determinar con base en la angiografía si se trata de *edema macular focal* o *difuso*. Nunca planear un tratamiento para EMD con base únicamente en el aumento del grosor evidente en la OCT.
 6. En caso de *edema macular focal* iniciar la aplicación de fotocoagulación láser focal a los microaneurismas que fugan situados entre 500 y 3000 μ del centro de la fovea y considerar la aplicación intravítrea previa, concomitante o posterior de antiangiogénicos y/o triamcinolona.⁽⁵²⁾
 7. En caso de *edema macular difuso* considerar la aplicación intravítrea de antiangiogénicos y/o triamcinolona.
 8. Si se ha decidido aplicar antiangiogénicos intravítreos, los datos publicados sugieren un efecto favorable a corto plazo, por lo tanto, se debe considerar la combinación con triamcinolona y/o láser o aplicar un retratamiento a corto plazo.
 9. Hacer un seguimiento clínico (agudeza visual) y por OCT del paciente y considerar retratamiento si no hay disminución del edema después de al menos seis semanas.
 - 10.- Independientemente del tratamiento a seguir aconsejar al paciente un control estricto de la glucemia y la tensión arterial así como de los niveles de colesterol.

Conclusiones

1. El edema macular diabético es una de las causas más frecuentes de discapacidad visual en pacientes diabéticos y en edad productiva.
2. El diagnóstico de EMCS es principalmente clínico y se recomienda realizar siempre OCT para descartar un componente traccional y una angiografía de fondo de ojo con fluoresceína para clasificarlo en focal o difuso y descartar isquemia macular.
3. El tratamiento de elección con resultados a largo plazo sigue siendo la fotocoagulación láser a la mácula.
4. A pesar de no contar con estudios multicéntricos fase III a gran escala, los antiangiogénicos son de utilidad en el tratamiento del EMCS, sin embargo se debe considerar combinarlos con láser, triamcinolona o ambos ya que varios estudios comparativos demuestran un efecto más prolongado.
5. El control metabólico tanto de la glucemia como de la presión arterial debe acompañar siempre al tratamiento del oftalmólogo.

Autoevaluación

1. El tratamiento de elección para el edema macular focal es:

- a) Bevacizumab intravítreo
- b) Pegaptamib intravítreo
- c) Ranibizumab intravítreo
- d) Fotocoagulación láser focal

2. En un paciente que se sospeche edema macular se debe realizar:

- a) Biomicroscopia de fondo de ojo con lente diagnóstico de contacto
- b) OCT
- c) Angiografía de fondo de ojo con fluoresceína
- d) Todos los anteriores

3. ¿Cuál de los siguientes factores se ha relacionado con el desarrollo y gravedad del EMCS?

- a) Aplicación de fotocoagulación panretiniana
- b) Uso de rosiglitazona
- c) Falta de control estricto de la glucemia
- d) Grado de retinopatía diabética
- e) Todos los anteriores

4. Todos los siguientes factores se han relacionado con la fisiopatogenia del EMCS excepto:

- a) Disminución del PEDF
- b) Acumulación de productos de glucosilación avanzada (AGE)
- c) Disminución de VEGF
- d) Aumento de sorbitol intracelular

5. La OCT se recomienda en el manejo del EMD para:

- a) Planear el tipo de antiangiogénico a utilizar
- b) Descartar isquemia macular
- c) Poder clasificarlo en esponjoso o difuso
- d) Descartar un componente traccional

6. La angiografía con fluoresceína de fondo de ojo se recomienda en el manejo del EMCS para:

- a) Diferenciar el tratamiento quirúrgico o con láser
- b) Planear el tipo de antiangiogénico a utilizar
- c) Descartar un componente isquémico
- d) Todas las anteriores

7. ¿Cuáles de los siguientes medicamentos han demostrado ser de utilidad en el tratamiento del EMCS?

- a) Ranibizumab
- b) Acetónido de triamcinolona
- c) Ambos
- d) Ninguno

8. ¿Cuál de las aseveraciones siguientes es correcta respecto al uso de antiangiogénicos intravítreos para el tratamiento del EMCS?

- a) La combinación de antiangiogénicos con triamcinolona, láser o ambas puede resultar en un efecto más duradero y reducir el número de retratamientos
- b) Bevacizumab es el tratamiento de elección para el edema macular focal
- c) Ranibizumab es el tratamiento de elección para el edema macular focal
- d) Todas son correctas

Referencias bibliográficas

1. Williams R, Airey M, Baxter H, Forrester J, Kennedy-Martin T, Girach A. Epidemiology of diabetic retinopathy and macular oedema: a systematic review. *Eye* 2004; 18:963-83.
2. Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin Epidemiology Study of Diabetic retinopathy. XIV. Ten year incidence and progression of diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1994;112:1217-28.
3. Klein BE, Klein R, Moss SE, Palta M. A cohort study of the relationship of diabetic retinopathy to blood pressure. *Arch Ophthalmol* 1995;113:601-6.
4. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, Demets KJ. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy: IV. Diabetic macular edema. *Ophthalmology* 1984;91:1464-74.
5. Klein R, Klein BE, Moss SE. Epidemiology of proliferative diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 1992; 15:1875-91.
6. Aroca PR, Salvat M, Fernandez J, Mendez I Risk factors for diffuse and focal macular edema. *Diabetes Complications* 2004;18:211-5.
7. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Progression of retinopathy with intensive versus conventional treatment in the diabetes control and complications trial. *Ophthalmology* 1995;102:647-61.
8. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive diabetes treatment on the progression of diabetic retinopathy in insulin-independent diabetes mellitus. *Arch Ophthalmol* 1995;113:36-51.
9. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-86.
10. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Early worsening of diabetic retinopathy in the diabetes control and complications trial. *Arch Ophthalmol* 1998;116:874-86.
11. Fuller JH. Hypertension and diabetes: Epidemiologic aspects as a guide to management. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993;21:S63-S66.
12. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes; UKPDS.
13. Fong DS, Segal PP, Myers F, Ferris FL, Hubbard LD, Davis MD. Subretinal fibrosis in diabetic macular edema. ETDRS Report 23. *Arch Ophthalmol* 1997;115: 873-7.
14. Gordon B, Chang S, Kavanagh M, Berrocal M, Yannuzzi L, Robertson C, Drexler A. The effects of lipid lowering on diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 1991;112: 385-91.
15. Klein BE, Moss SE, Klein R, Surawicz TS. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. XIII. Relationship of serum cholesterol to retinopathy and hard exudates. *Ophthalmology* 1991;98: 1261-5.
16. Santos A, Salguero ML, Gurrola C, Muñoz F, Roig-Melo E, Panduro A. The epsilon4 allele of apolipoprotein E gene is a potential risk factor for the severity of macular edema in type 2 diabetic Mexican patients. *Ophthalmic Genet.* 2002 Mar;23(1):13-9.
17. Kofoed-Enevoldsen A, Jensen T, Borch-Johnsen K, et al. Incidence of retinopathy in type 1 diabetes: association with clinical nephropathy. *J Diabet Complications* 1987;1:96-9.
18. Klein R, Moss SE, Klein BE. Is gross proteinuria a risk factor for the incidence of proliferative diabetic retinopathy? *Ophthalmology* 1993;100:1140-6.
19. Meyers SM. Macular edema after scatter laser photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 1980;0:210-216.
20. Fong DS, Ferris III FL, Davis MD, Chew EY, Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Causes of severe visual loss in the early treatment diabetic retinopathy study: ETDRS report no. 24. *Am J Ophthalmol* 1999;127:137-41.
21. McDonald HR, Schatz H. Macular edema following panretinal photocoagulation. *Retina* 1985;5:5-10.
22. Chew EY, Ferris FL, Csaky KG, Murphy RP, Agrón E, Thomson DJS, eed GF, Schachat AP. Th long term effects of laser treatment in patients with diabetic retinopathy. The ETDRS follow-up study. *Ophthalmology* 2003; 10:1683-9.
23. Pollack A, Dotan S, Oliver M. Progression of diabetic retinopathy after cataract extraction. *Br J Ophthalmol* 1991;75:547-51.
24. Dowler JG, Sehmi KS, Hykin PG, Hamilton AM. The natural history of macular edema after cataract surgery in diabetes. *Ophthalmology* 1999;106:663-8.
25. Menchini U, Bandello F, Brancato R, Camesaca F, Galdini M. Cystoid macular oedema after extracapsular cataract extraction and intraocular lens implantation in diabetic patients without retinopathy. *Br J Ophthalmol* 1993;77:208-11.
26. Cataract management guideline panel. Management of functional impairment due to cataract in adults. *Ophthalmology* 1993;100(suppl):221S-222S.
27. Funatsu H, Yamashita H, Noma H, Shimizu E, Mimura T, Hori S. Prediction of macular edema exacerbation after phacoemulsification in patients with non proliferative diabetic retinopathy. *J of Cataract and Refract Surg* 2002;28:1355-63.
28. Fundus photographic risk factors for progression of diabetic retinopathy. ETDRS report number 12. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology* 1991;98:823-33.
29. Ederer F, Hiller R, Taylor HR. Senile lens changes and diabetes in two population studies. *Am J Ophthalmol* 1981;91:381-95.

30. Klein BEK, Klein R, Moss SE. Prevalence of cataracts in a population-based study of persons with diabetes mellitus. *Ophthalmology* 1985;92:1191-6.
31. Dowler JG, Hykin PG, Lightman SL, Hamilton AM. Visual acuity following extracapsular cataract extraction in diabetes: a meta-analysis. *Eye* 1995;9:313-7.
32. Pollack A, Dotan S, Oliver M. Course of diabetic retinopathy following cataract surgery. *Br J Ophthalmol* 1991;75:2-8.
33. ETDRS Research Group. ETDRS Report No. 1: Photocoagulation for diabetic macular edema. *Arch ophthalmol* 1985;103:1796-1806.
34. ETDRS Research Group. ETDRS Report No.9: Early photocoagulation for diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 1991;98:767-785.
35. Cunningham ET Jr, Adamis AP, Altaweel M, Aiello LP, Bressler NM, D'Amico DJ, Goldbaum M, Guyer DR, Katz B, Patel M, Schwartz SD, Macugen Diabetic Retinopathy Study Group (2005) A phase II randomized double-masked trial of pegaptanib, an antivascular endothelial growth factor aptamer, for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 112:1747-1757.
36. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network (2007) A phase II randomized clinical trial of intravitreal bevacizumab for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 114:1860-1867.
37. Faghihi H, Roohipour R, Mohammadi SF, Hojat-Jalali K, Mirshahi A, Lashay A, Piri N, Faghihi Sh (2008) Intravitreal bevacizumab versus combined bevacizumab-triamcinolone versus macular laser photocoagulation in diabetic macular edema *Eur J Ophthalmol* 18:941-948/
38. Nguyen QD, Shah SM, Heier JS, Do DV, Lim J, Boyer D, Abraham P, Campochiaro PA, READ-2 Study Group (2009) Primary end point (six months) results of the ranibizumab for edema of the macula in diabetes (READ-2) study. *Ophthalmology*. doi:10.1016/j.jophtha.2009.04.023.
39. Paccola L, Costa RA, Folgosa MS, Barbosa JC, Scott IU, Jorge R (2008) Intravitreal triamcinolone versus bevacizumab for treatment of refractory diabetic macular oedema (IBEME study). *Br J Ophthalmol* 92:76-80.
40. Shimura M, Nakazawa T, Yasuda K, Shiono T, Iida T, Sakamoto T, Nishida K (2008) Comparative therapy evaluation of intravitreal bevacizumab and triamcinolone acetonide on persistent diffuse diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 145:854-86138.
41. Ahmadi H, Ramezani A, Shoeibi N, Bijanzadeh B, Tabatabaei A, Azarmina M, Soheilian M, Keshavarzi G, Mohebbi MR (2008) Intravitreal bevacizumab with or without triamcinolone for refractory diabetic macular edema; a placebo-controlled, randomized clinical trial. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 246:483-489.
42. Faghihi H, Roohipour R, Mohammadi SF, Hojat-Jalali K, Mirshahi A, Lashay A, Piri N, Faghihi Sh (2008) Intravitreal bevacizumab versus combined bevacizumab-triamcinolone versus macular laser photocoagulation in diabetic macular edema. *Eur J Ophthalmol* 18:941-948.
43. Soheilian M, Ramezani A, Bijanzadeh B, Yaseri M, Ahmadi H, Dehghan MH, Azarmina M, Moradian S, Tabatabaei H, Peyman GA (2007) Intravitreal bevacizumab (avastin) injection alone or combined with triamcinolone versus macular photocoagulation as primary treatment of diabetic macular edema. *Retina* 27:1187-119.
44. Soheilian M, Ramezani A, Obudi A, Bijanzadeh B, Salehipour M, Yaseri M, Ahmadi H, Dehghan MH, Azarmina M, Moradian S, Peyman GA (2009) Randomized trial of intravitreal Bevacizumab alone or combined with triamcinolone versus macular photocoagulation in diabetic macular edema. *Ophthalmology* 116:1142-115.
45. Yamaguchi Y, Otani T, Kishi S. Resolution of diabetic cystoid macular edema associated with spontaneous vitreofoveal separation. *Am J Ophthalmol* 135:116-8.
46. Lewis H, Abrams GW, Blumenkranz MS, Campo RV. Vitrectomy for diabetic macular traction and edema associated with posterior hyaloidal traction. *Ophthalmol* 1992;99:753-9.
47. Harbour JW, Smidy WE, Flynn HW, Rubsamen PE. Vitrectomy for diabetic macular edema associated with a thickened and taut posterior hyaloid membrane. *Am J Ophthalmol* 1996;121:405-13.
48. Gandorfer A, Messmer EM, Ulbig MW, Kampik A. Resolution of diabetic macular edema after surgical removal of the posterior hyaloid and the inner limiting membrane. *Retina* 2000;20:126-33.
49. Massin P, Duguid G, Erginay A, Haouchine B, Gaudric A. Optical coherence tomography for evaluating diabetic macular edema before and after vitrectomy. *Am J Ophthalmol* 2003;135:169-77.
50. Sakamoto T, Ishibashi T. Visualizing vitreous in vitrectomy by triamcinolone. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2009 Sep;247(9):1153-63.
51. Yamakoshi T, Kachi S, Sugita J, Asami T, Ishikawa K, Ito Y, Terasaki H. Triamcinolone-assisted removal of internal limiting membrane enhances the effect of vitrectomy for diabetic macular edema. *Ophthalmic Res*. 2009;41(4):203-9.
52. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network (2009) Three year follow-up of a randomized trial comparing focal/grid photocoagulation and intravitreal triamcinolone for diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol* 127:245-251.
53. Ryan, Edwin H; Han, Dennis P.; Ramsay, Robert C.; David F. Diabetic macular edema associated with glitazone use may/June 2006 - volume 26 - issue 5 - pp 562-570.
54. Donald S. Fong, Richard Contreras Glitazone Use Associated with Diabetic Macular Edema *American Journal of Ophthalmology*, Volume 147, Issue 4, April 2009, Pages 583-586.e1.
55. The READ-2 Study: Ranibizumab for Edema of the macula in Diabetes ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00407381.
56. Microdoses of ranibizumab in Diabetic Macular Edema (MINIMA-2) ClinicalTrials.gov Identifier: NCT0112085.

Tecnología de células encapsuladas en enfermedades vitreoretinianas

Dra. en C. Weng Tao

Dr. Juan Carlos Altamirano Vallejo

Dr. José Daniel Barbosa González

Dr. en C. Arturo Santos García

Introducción

La tecnología de células encapsuladas (TCE) es esencialmente un sistema de liberación prolongada que puede ser usado para actuar en tejidos específicos liberando agentes terapéuticos, incluyendo el sistema nervioso central (SNC) y los ojos, para tratar enfermedades crónicas. En éste capítulo nos enfocaremos en sus aplicaciones para enfermedades retinianas.

Los avances en biología molecular en las dos últimas décadas han permitido descubrir moléculas y proteínas con potenciales terapéuticos muy prometedores, incluyendo citocinas, factores neurotróficos y antagonistas. Sin embargo, el valor de estas nuevas moléculas no ha sido bien establecido para su uso clínico, debido principalmente a la falta de un sistema eficaz para su liberación. La barrera hematoencefálica (BHE) o hematorretiniana (BHR) previene el paso de moléculas de gran tamaño del torrente sanguíneo al cerebro o a la retina, y vencer estas barreras es uno de los principales desafíos para la liberación sostenida a largo plazo de proteínas en el SNC y la retina.

Para la liberación de proteínas en el SNC o en la retina, los enfoques tradicionales son bastante limitados. Esto queda demostrado con el fracaso de un estudio clínico en el que se pretendía administrar de forma sistémica el factor neurotrófico ciliar (CNTF 24 kD), un miembro de la familia de las citocinas IL-6, para la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) (patrocinado por Regeneron®). En este estudio, la administración sistémica de CNTF (inyección

subcutánea) dio como resultado niveles no detectables de CNTF en el SNC a pesar de las altas dosis utilizadas y, como consecuencia, no se demostró beneficio terapéutico alguno. De hecho, los altos niveles de CNTF periféricos se relacionaron con más efectos secundarios como fiebre, fatiga y cambios en la química sanguínea, los cuales son consistentes con la activación de la respuesta en la fase aguda.^{1,2} Por lo tanto, la administración sistémica de grandes moléculas, como CNTF y otros factores neurotróficos, simplemente no es un método eficaz para el tratamiento de enfermedades del SNC y trastornos retinianos.

Existen otras dos opciones para liberar moléculas en la cavidad vítrea y la retina: la inyección en bolo de proteínas recombinantes purificadas y la terapia génica. El éxito del ranibizumab (Lucentis®, laboratorios Genentech, CA, EUA) y bevacizumab (Avastin®, laboratorios Genentech, CA, EUA) ha hecho de la inyección intravítrea el estándar para el manejo de la degeneración macular relacionada con la edad variante exudativa. Sin embargo, la inyección en bolo es inconveniente y requiere inyecciones repetidas para una terapia a largo plazo con todos los riesgos que esto conlleva, como la inhibición de las propiedades neuroprotectoras del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y la atrofia de las células ganglionares con el uso crónico de los mismos (Figura 1). La terapia génica, por otra parte, puede lograr una expresión sostenida a una proteína determinada. Sin embargo, las dosis de una proteína terapéutica son difíciles de controlar debido al

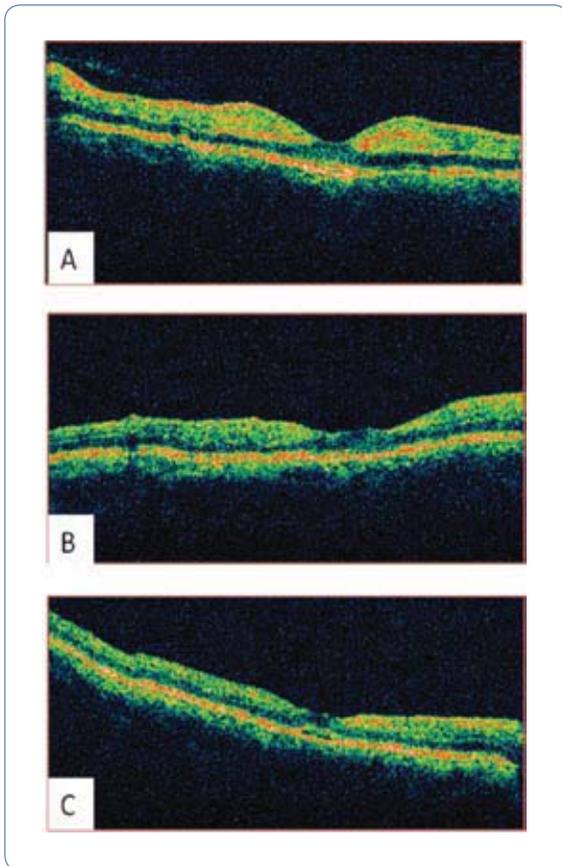


Figura 1.

A. Corte tomográfico en un paciente con edema macular diabético (AVMC 20/70) antes de recibir tratamiento con inyección intravítrea de antiangiogénico. B. Una vez que el paciente ha sido sometido a su tercera inyección, la imagen muestra un adelgazamiento a expensas de la atrofia de la capa de células ganglionares (AVMC 20/60). C. Nueve meses después, y tras cinco inyecciones intravítreas de agentes farmacológicos (antiangiogénico) la imagen muestra una atrofia grave de la capa de células ganglionares (AVMC 20/200).

hecho de que ningún medio fiable está disponible para regular los niveles de expresión del transgén. Además, es imposible revertir el tratamiento una vez que el gen ha sido transfectado.

La tecnología de células encapsuladas o TCE es un sistema de liberación prolongada que utiliza células vivas de una cepa inmortalizada para secretar un agente terapéutico determinado. Esto se logra normalmente mediante ingeniería genética aplicada a un tipo de células específicas para expresar una molécula (agente) en particular. Las células modificadas por ingeniería genética son encapsuladas en polímeros semipermeables. Posteriormente la cápsula es implantada en el lugar que se va a tratar (por ejemplo, la cavidad vítrea). Hay varias ventajas de la

TCE; primero, permite cualquier codificación genética para una proteína terapéutica, la cual puede ser modificada por ingeniería genética dentro de las células y por lo tanto tiene una amplia gama de aplicaciones. Además, la proteína terapéutica se sintetiza al momento y es liberada *in situ*, de manera que es necesaria una cantidad relativamente pequeña de la proteína para alcanzar un efecto terapéutico. La liberación prolongada garantiza no sólo la disponibilidad de la proteína en el lugar elegido, sino, una liberación continua y a largo plazo. De esta forma, la cantidad liberada de la molécula seleccionada puede ser controlada para alcanzar la dosis óptima del tratamiento. Por último, el tratamiento con TCE puede ser suspendido si así se desea, simplemente retirando el implante capsular. Por lo tanto, la TCE es un medio muy eficaz de liberación prolongada de proteínas biológicamente activas y polipéptidos en el SNC y en la retina. De hecho, la TCE ha demostrado ser una excelente alternativa para las enfermedades degenerativas de la retina, especialmente considerando la limitada distribución de volumen, el fácil acceso a la cavidad vítrea, y la naturaleza crónica de las enfermedades.

La eficacia terapéutica que los factores de crecimiento liberados por la TCE han demostrado en un número considerable de modelos animales con enfermedades neurodegenerativas, incluyendo CNTF en roedores, y primates con el modelo de enfermedad de Huntington,^{3,4} factor neurotrófico derivado de la glia (GDNF) en ratas con modelo de enfermedad de Parkinson,^{5,6} y factor de crecimiento de las neuronas (NGF) en roedores y primates con modelos de Alzheimer.⁷⁻⁹ Por otra parte, los estudios han demostrado que los factores de crecimiento producidos por células de mamíferos, sintetizadas de novo, son más potentes que los recombinantes purificados expresados en *Escherichia coli*.^{10,11} El trasplante de células de mamíferos encapsuladas puede liberar agentes terapéuticos en sitios efectores en el SNC para producir efectos terapéuticos en dosis más bajas que las requeridas en otros medios de liberación.¹⁰

Descripción del dispositivo

Un prototipo del dispositivo para implante intraocular con TCE ha sido desarrollado por Neuro-

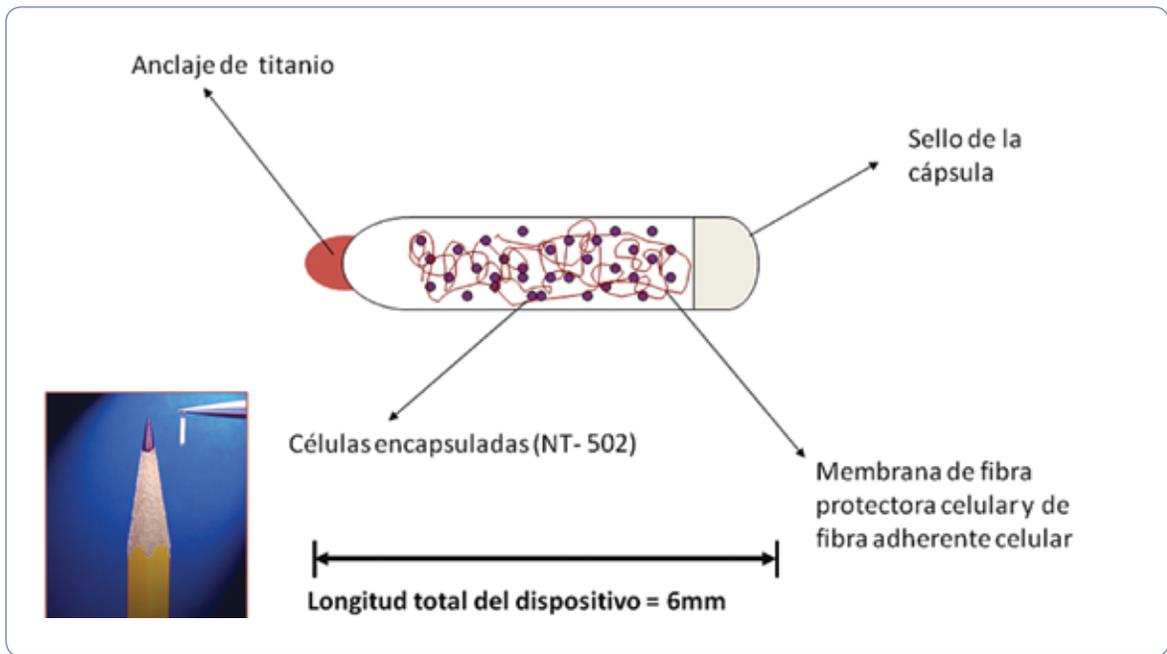


Figura 2.

Esquema del implante de ECT. El implante es construido con una sección de membrana de polímero semipermeable y matrices de soporte para acomodar las células vivas. Los dos extremos de la sección del polímero son sellados y un asa de titanio es colocada en el extremo de anclaje. El asa permite que el implante sea anclado a la esclera. La longitud total del implante es de 6 mm.

tech, para liberación prolongada de agentes terapéuticos en el tratamiento de enfermedades oftálmicas¹² (Figura 2). El dispositivo consiste en células genéticamente modificadas empaquetadas en un tubo hueco de membrana semipermeable que evita que los factores inmunes, por ejemplo, anticuerpos y células inmunes del paciente (receptor), entren al dispositivo, permitiendo solamente la entrada de nutrientes y la salida de las moléculas terapéuticas que se difunden libremente a través de la membrana (Figura 3). Las células encapsuladas secretan agentes terapéuticos continuamente, y reciben su sustento del medio en el que se encuentran (por ejemplo, la cavidad vítrea). El dispositivo está diseñado para ser implantado a través de una pequeña incisión vía pars plana y una pequeña asa de titanio le permite ser anclado a la esclera (Figura 4). El dispositivo actual mide 6 mm de largo (incluyendo el asa de titanio) y aproximadamente 1 mm de diámetro. Estas dimensiones nos aseguran que el dispositivo se encuentra fuera del eje visual del ojo humano.

El dispositivo vacío está compuesto de un anclaje, que proporciona adhesión celular, dentro de

una membrana de fibra hueca sellada, y cuenta con el asa en uno de sus extremos para su manipulación quirúrgica y su posterior fijación. Antes de la encapsulación de las células, los dispositivos son ensamblados en un ambiente controlado, son empaquetados y esterilizados. Por otra parte, la membrana de fibra hueca semipermeable está compuesta de polisulfona (PS). La PS se considera un polímero cuya estabilidad perdura por décadas.

El sustrato de la matriz es creado por la extrusión de tereftalato de polietileno en monofilamentos. Los hilos de los monofilamentos son trenzados en "S" en 30 cordones de filamentos con una densidad de 150 Dtex. Hay 180 cordones de esta unión de monofilamentos por dispositivo. No hay matriz biológica exógena (como colágeno, etc.) agregada al sustrato de la matriz en la encapsulación. Las cápsulas de membrana de polímero aproximadamente de 6 mm de largo y 1 mm de diámetro son manufacturadas usando membrana de fibra hueca e hilos de tereftalato de polietileno. Los extremos del dispositivo son fijados con pegamento de metacrilato de uso médico con un asa de titanio en uno de ellos. Después los dispositivos preensamblados son llena-

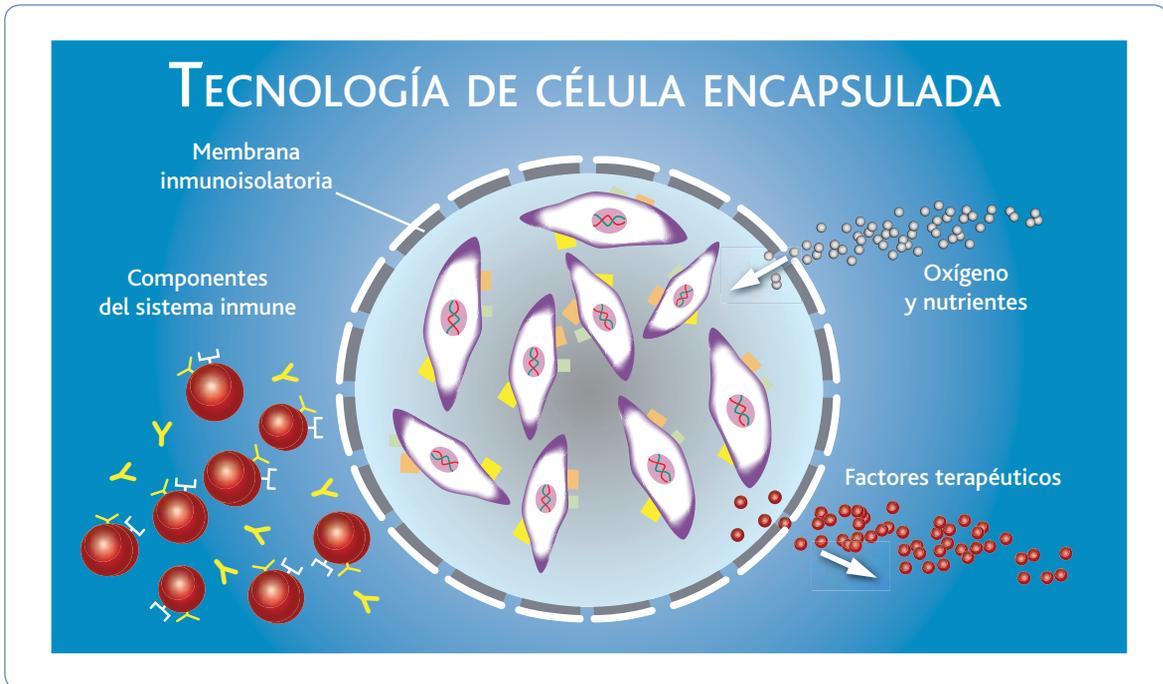


Figura 3.

Imagen del dispositivo en donde se muestran las propiedades de la membrana semipermeable.

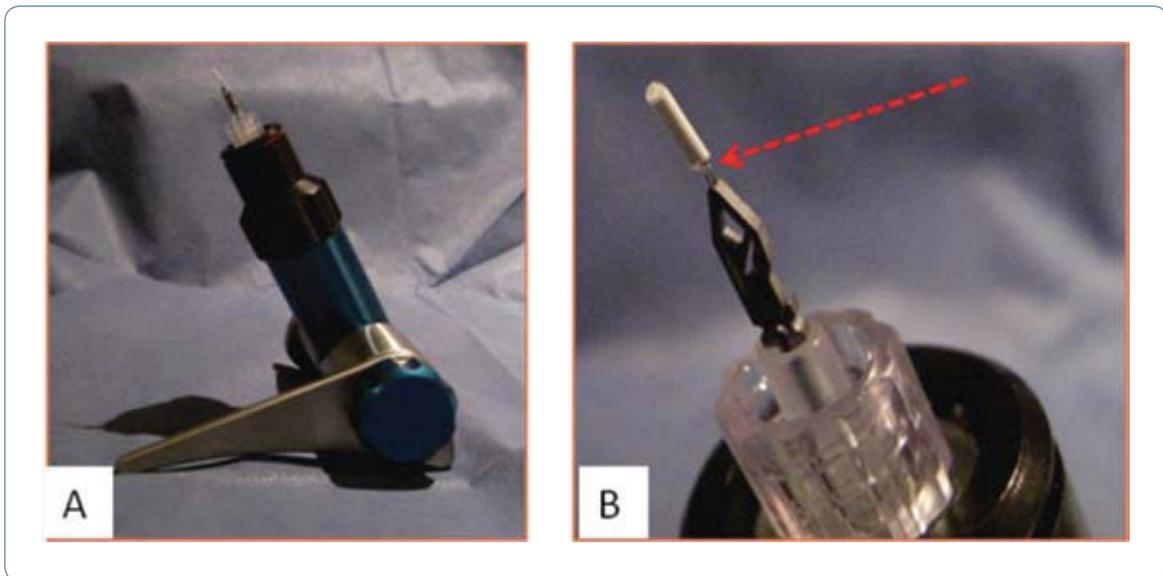


Figura 4.

A. Imagen del dispositivo (cápsula) con TCE en una base que le brinda soporte durante el procedimiento quirúrgico. B. Acercamiento de la misma en donde se puede apreciar el asa de titanio mediante la cual es fijada a la esclera en pars plana (flecha roja).

dos por las células modificadas genéticamente.

Modificación genética celular

Las líneas celulares que producen agentes terapéu-

ticos (como los factores de crecimiento, citocinas, anticuerpos, o receptores) fueron generadas por la transfección de células NTC-200 (derivadas de retina humana) con un gen específico que contiene un

plásmido usando Fugene 6 (Roche, Indianápolis, IN) de acuerdo al protocolo del fabricante. Las líneas celulares estables y policlonales fueron seleccionadas usando G418 (Gibco-BRL, Gaithersburg, MD) a una concentración de 1.0 mg/ml y mantenida a 0.25 mg/ml. Una vez hecho esto, se establecieron múltiples líneas celulares. Las líneas celulares fueron cultivadas continuamente por lo menos en 40 ocasiones para determinar su estabilidad.

Procedimiento de implantación

El dispositivo es removido de su envase asegurando, manualmente, las muescas de la tapa que permiten el cierre del interior del deflector del envase al girar la tapa en sentido contrario a las manecillas del reloj y suavemente jalar la tapa del envase. Esto permite que se despliegue el dispositivo sujetado por un clip de titanio. El dispositivo es examinado por si presenta algún defecto, y de ser así, se desecha. En caso de no presentar defecto alguno, una sutura de Prolene 9-0 doble armada se pasará a través del asa de anclaje del implante. El dispositivo se libera del clip de titanio. Después el implante es insertado a través de una incisión escleral de 2 mm, 3-4 mm posterior al limbo en el cuadrante inferonasal (Figura 5). El dispositivo es posteriormente asegurado a la esclera, se cierra la incisión, como ha sido descrito en los implantes para el dispositivo de liberación de acetónido de fluocinolona. En el posoperatorio, se puede apreciar la sutura de la herida quirúrgica en el cuadrante temporal inferior, así como la presencia de la cápsula (Figura 6).

Ensayos clínicos en curso

El estudio NT-501 (implante de TCE con factor neurotrófico ciliar-CNTF) está actualmente bajo investigación clínica activa para pacientes con retinitis pigmentosa (RP) y atrofia geográfica (AG) secundaria a degeneración macular relacionada con la edad (DMRE) seca.

Los siguientes ensayos clínicos de NT-501 han sido satisfactoriamente completados o están aún en curso:

- a) CNTF 1. Estudio fase 1 de NT-501-10 y NT-501-6A.02, Implantes de células NTC-210 humanas encapsuladas que liberan el factor neurotrófico ciliar (CNTF), en pacientes con

retinitis pigmentosa – 10 Pacientes. Estatus: concluido.

- b) CNTF 2. Estudio fase 2 de Implantes de células NTC-210 humanas encapsuladas liberando factor neurotrófico ciliar (CNTF), en pacientes con deterioro de la agudeza visual asociado a degeneración macular con AG – 51 pacientes. Estatus: concluido.
- c) CNTF 3. Estudio fase 3 de Implantes de células NTC-210 humanas encapsuladas liberando factor neurotrófico ciliar (CNTF), en pacientes con retinitis pigmentosa usando la agudeza visual como resultado primario – 65 pacientes. Estatus: concluido.
- d) CNTF 4. Estudio fase 2 de Implantes de células NTC-210 humanas encapsuladas liberando factor neurotrófico ciliar (CNTF), en pacientes con retinitis pigmentosa usando sensibilidad del campo visual como resultado primario – 68 pacientes. Estatus: en curso.

Uso potencial de la TCE en enfermedades vitreoretinianas

Aunque hay una gran cantidad de enfermedades oculares, hay tres manifestaciones clínicas principales que constituyen un objetivo para esta terapia: la degeneración de fotorreceptores en la retina neurosensorial, la proliferación vascular y la inflamación. Múltiples proteínas muestran grandes propiedades neurotróficas, antiangiogénicas y/o antiinflamatorias. Estas proteínas tienen el potencial de retardar significativamente o incluso, detener diferentes enfermedades retinianas.

Sin embargo, la falta de una concentración efectiva en el sitio a tratar, los efectos secundarios, y/o los inconvenientes asociados con la aplicación de inyecciones intravítreas de agentes farmacológicos de forma frecuente son los desafíos actuales en la administración de estas modalidades terapéuticas.

1) TCE basada en la liberación de factores neurotróficos para el tratamiento de la retinitis pigmentosa

El NT-501 es un producto de TCE con CNTF que consiste en células encapsuladas que secretan CNTF recombinante humano. Una vez implantado, el CNTF es liberado de forma continua en la cavi-

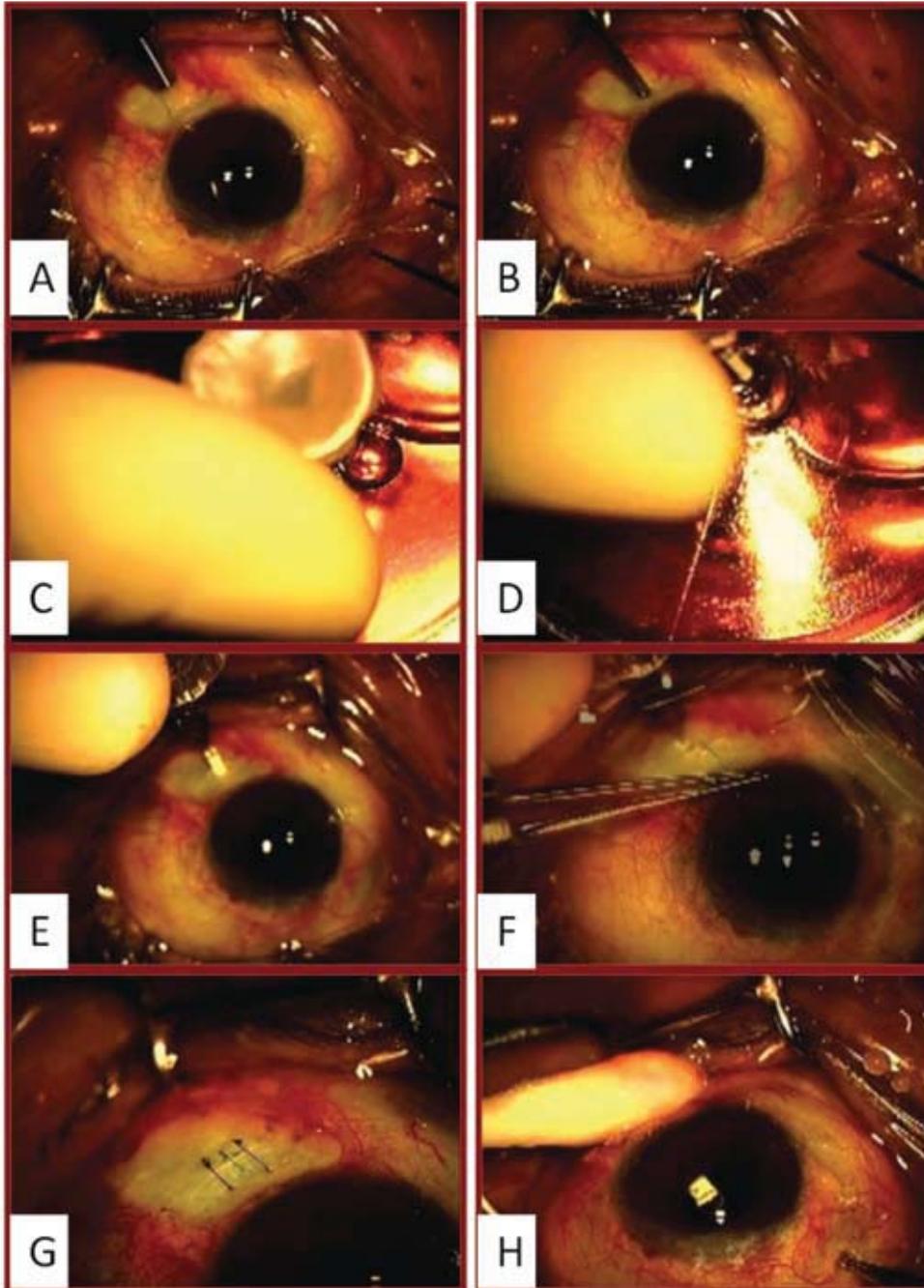


Figura 5.

A. Imagen que muestra la realización de la incisión con una hoja de diamante B. Ampliación de la incisión. C y D. Se toma el dispositivo de su contenedor protector. E. Se introduce el dispositivo a través de la incisión realizada previamente. F. Se procede a fijar la cápsula por medio del asa de titanio en la misma, y G. La incisión es suturada. F. Imagen en la que se aprecia la cápsula gracias a la indentación generada con el hisopo.

dad vítrea. El objetivo terapéutico de la liberación intraocular del CNTF es reducir o detener la pérdida progresiva de los fotorreceptores, lo cual es caracte-

rístico en la retinitis pigmentosa (RP) y otras retinopatías relacionadas.

La retinitis pigmentosa es un grupo de enfer-

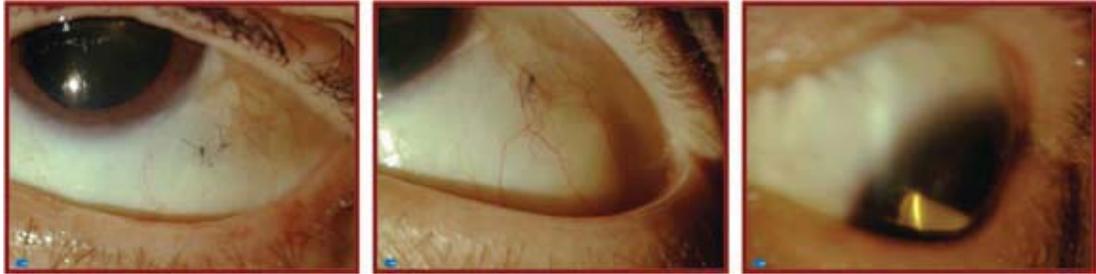


Figura 6.

Imágenes de un paciente en su estatus posoperatorio (día 7) que fue sometido a una cirugía para el implante de una cápsula con TCE. Se puede apreciar la sutura que sostiene la cápsula en el cuadrante temporal inferior, así como la cápsula implantada cuando se pide al paciente que mire hacia abajo.

medades degenerativas retinianas incurables que tienen una etiología molecular compleja. Aproximadamente 100 000 norteamericanos padecen RP. Más de 100 mutaciones inducidas en RP han sido identificadas en diferentes genes, incluyendo: rodopsina, pigmento visual de los bastones; perifera, una proteína de estructura de membrana y PDEB, la subunidad beta de la fosfodiesterasa cíclica del GMP (GMPc) de los bastones. Sin embargo, el genotipo es desconocido en la mayoría de los pacientes. A pesar de esta heterogeneidad genética, tiende a haber un patrón común de pérdida visual en los pacientes con RP, y por lo general, los pacientes experimentan alteraciones en la visión nocturna a edades tempranas de la vida debido a una degeneración de fotorreceptores (bastones). Los conos restantes llegan a ser su principal sostén de visión, pero con los años y décadas, los conos poco a poco se degeneran, conduciendo a la ceguera. Estas dos fases de degeneración en la vida visual de un paciente con RP pueden implicar diferentes mecanismos patógenos subyacentes. Independientemente de los efectos causales iniciales, el resultado final es la degeneración progresiva de los fotorreceptores. Esta vía patogénica común nos brinda un objetivo para la intervención terapéutica.

Existe un gran número de modelos de RP de origen natural y/o producto de la ingeniería genética en animales. Diversos estudios han demostrado las prometedoras posibilidades terapéuticas que los factores de crecimiento, los factores neurotróficos, y las citocinas tienen en modelos animales de RP a

corto plazo, y de todos ellos, el CNTF ha mostrado ser el más eficaz en cuanto a la reducción de la degeneración de la retina.¹³ Desafortunadamente, los efectos adversos locales asociados con la administración intraocular de estos factores en niveles relativamente altos, su vida media tan corta cuando se administran mediante inyecciones intravítreas y la existencia de la barrera hematorretiniana que impide que estos factores sean administrados de forma sistémica, han impedido que estos agentes y factores sean administrados de forma útil y práctica para el tratamiento de la RP. Para poder evitar estos problemas de liberación en el caso del CNTF, se ha desarrollado el dispositivo NT-501 con TCE.

b) TCE basado en la liberación de factores neurotróficos para el tratamiento de atrofia geográfica

Actualmente, no existen tratamientos disponibles para la discapacidad visual progresiva secundaria a la degeneración macular con atrofia geográfica. Los resultados de los estudios preclínicos de Neurotech (estudios fase 1) en pacientes con RP establecen la probabilidad de un tratamiento seguro y una fuerte razón para realizar investigaciones clínicas de la liberación intraocular de CNTF usando el dispositivo NT-501 para el tratamiento de formas atróficas en la degeneración retiniana de este tipo. Los resultados de un estudio clínico fase 1 de RP en 10 pacientes, recibiendo una cantidad más baja (cinco pacientes) o más alta (cinco pacientes) de CNTF sugieren el potencial de actividad biológica y la posible eficacia

de este factor. Estos pacientes seleccionados presentaban retinitis pigmentosa en etapas avanzadas y todos tenían un componente de degeneración macular con atrofia que era la principal causa de la disminución en la agudeza visual. Cuatro de los cinco pacientes pertenecientes al grupo con el dispositivo de liberación baja comenzaron el estudio sin la capacidad de leer letras. Un paciente, que al empezar el estudio no leía ninguna letra, pudo ver 20 letras al séptimo mes, lo que representó una mejoría considerable. En el caso del grupo con el dispositivo de liberación alta, los pacientes tuvieron una agudeza visual mejor corregida (AVMC) basal en un rango de 24 a 49 letras (cada uno tenía un seguimiento mínimo de cuatro meses). El aumento promedio de la visión en el ojo tratado al momento de finalizar el estudio, fue de 13 letras (rango de 4 a 17 letras) comparado con únicamente tres letras en el caso del ojo control (rango de 0 a 7 letras). Esto da como resultado la hipótesis de que los implantes productores de CNTF mejoran la agudeza visual en algunos de estos pacientes con RP avanzada y degeneración macular con atrofia geográfica.¹⁴

c) TCE- Factores neurótrópicos para el tratamiento del glaucoma

Además de patologías como la RP y la DMRE con atrofia geográfica, la TCE puede ser aplicada para el tratamiento de la neurodegeneración en el glaucoma. Esta condición es caracterizada por una degeneración progresiva de la retina neurosensorial, llevando eventualmente a la ceguera. En una serie de modelos *in vitro*, algunos factores neurotróficos protegen a diversos tipos de neuronas retinianas, incluyendo a las células ganglionares retinianas y a los fotorreceptores. Estos factores han demostrado tener efectos neuroprotectores en la retina de modelos animales, así como también en otras partes del SNC a pesar de la complicada naturaleza de los mecanismos moleculares subyacentes que provocan la degeneración en ésta y en otras enfermedades. La preservación de los fotorreceptores y de las células ganglionares al retrasar el proceso degenerativo puede tener enormes beneficios terapéuticos, aunque la fisiopatología subyacente de la enfermedad no sea corregida. La liberación de factores neurotróficos en el ojo mediante las células encapsuladas podría retardar en forma significativa la pérdida de

la función visual asociada a enfermedades en las que la degeneración juega un papel importante. Una de las moléculas más prometedoras que ha demostrado una eficacia significativa en estos modelos es el CNTF y la eficacia de la administración local de este agente ha sido demostrada en un gran número de modelos animales.

d) ECT factores antiangiogénicos en el tratamiento de degeneración macular relacionada con la edad y la retinopatía diabética

La proliferación vascular en la retina puede ocurrir en sitios diferentes dentro del ojo, y desempeña un papel relevante en muchas enfermedades oculares. En el caso de la DMRE, la angiogénesis de la vasculatura coroidea puede causar fuga de líquidos, hemorragias subretinianas, intrarretinianas, subepitelio pigmentario de la retina (EPR), y en los espacios subneurosensoriales, llevando en última instancia, a la pérdida de los elementos neurosensoriales de la retina. En la retinopatía diabética, la neovascularización del nervio óptico y de la retina puede conducir a la aparición de hemorragias en la cavidad vítrea y posteriormente, a desprendimientos traccionales de retina. Además, la angiogénesis en el iris (rubeosis iridis) puede causar glaucoma neovascular. La liberación de factores antiangiogénicos, ya sea sola o en combinación con factores neurotróficos, podría afectar de forma significativa la progresión de estas enfermedades.

Algunos de los factores antiangiogénicos que parecen ser prometedores en el tratamiento de enfermedades vasoproliferativas son los inhibidores del factor de crecimiento del endotelial vascular (VEGF), los receptores solubles del VEGF, la endostatina, la angiostatina y el factor derivado del epitelio pigmentario (PEDF). Todos ellos pueden ser evaluados mediante la utilización de modelos animales bien establecidos que imitan estas enfermedades humanas.

e) TCE factores antiinflamatorios para el tratamiento de uveítis

Uveítis es un término general que se usa para describir un grupo de afecciones que tienen, como característica común, la inflamación del tracto uveal. La uveorretinitis autoinmune experimental (URAE) puede ser inducida en muchos animales tras la in-

yección subretiniana de albúmina serosa bovina (ASB) o fibroblastos, la mayoría de los estudios se realizó en conejos. Se conoce un número considerable de antiinflamatorios no esteroideos y proteínas antiinflamatorias, que pueden ser de gran ayuda en terapias a largo plazo para el tratamiento de uveítis si pueden ser liberados por células encapsuladas. Algunos de estos factores antiinflamatorios que pueden ser prometedores para el tratamiento de las uveítis son los inhibidores de las citocinas inflamatorias, tales como anticuerpos o receptores solubles.

Conclusiones

El desarrollo preclínico de la tecnología de células encapsuladas ha demostrado tener eficacia terapéutica, con liberación prolongada y relativamente segura en los ojos de modelos animales. Basados en esta información, estudios clínicos fase 1 del NT-501 en retinitis pigmentosa, seguidos de tres estudios clínicos fase 2 del NT-501 en RP y atrofia geográfica se llevaron a cabo y fueron concluidos exitosamente. La seguridad y la liberación constante de un factor terapéutico fueron demostradas en estos ensayos clínicos. La TCE puede servir potencialmente como un sistema de liberación prolongada, no sólo para pacientes con retinitis pigmentosa y atrofia geográfica, sino también para una serie de

Autoevaluación

1. La tecnología de células encapsuladas se basa en:

- a) Introducir un gen a células de EPR para que sinteticen una proteína deseada
- b) Un dispositivo que contenga células capaces de sintetizar proteínas específicas
- c) Un sistema de liberación prolongada de proteínas
- d) Todas son correctas

2. La tecnología de células encapsuladas puede tener utilidad para el tratamiento de:

- a) Retinitis pigmentosa
- b) DMRE exudativa y seca
- c) Uveítis
- d) Retinopatía diabética
- e) Todas

3. ¿Qué proteínas se pueden liberar a partir de la tecnología de células encapsuladas?

- a) Factor neurotrófico ciliar (CNTF)
- b) Factor derivado del EPR (PEDF)
- c) Ambos
- d) Ninguno

Referencias bibliográficas

1. Cedarbaum J. M. (1995) The pharmacokinetics of subcutaneously administered recombinant human ciliary neurotrophic factor (rHCNTF) in patients with amyotrophic lateral sclerosis: relation to parameters of the acute-phase response. the ALS CNTF Treatment Study (ACTS) Phase I-II Study Group. *Clin Neuropharmacol*; 18, 500-14.
2. Cedarbaum JM. (1995) A phase I study of recombinant human ciliary neurotrophic factor (rHCNTF) in patients with amyotrophic lateral sclerosis. The ALS CNTF Treatment Study (ACTS) Phase I-II Study Group. *Clin Neuropharmacol*; 18, 515-32.
3. Emerich DF, Lindner MD, Winn SR, Chen EY, Frydel BR, Kordower JH. (1996) Implants of encapsulated human CNTF-producing fibroblasts prevent behavioral deficits and striatal degeneration in a rodent model of Huntington's disease. *J Neurosci*; 16, 5168-81.
4. Emerich DF, Winn SR, Hantraye PM, et al. (1997) Protective effect of encapsulated cells producing neurotrophic factor CNTF in a monkey model of Huntington's disease. *Nature*; 386, 395-9.
5. Emerich DF, Plone M, Francis J, Frydel BR, Winn SR, Lindner MD. (1996) Alleviation of behavioral deficits in aged rodents following implantation of encapsulated GDNF-producing fibroblasts. *Brain Res*; 736, 99-110.
6. Tseng JL, Baetge EE, Zurn AD, Aebischer P. (1997) GDNF reduces drug-induced rotational behavior after medial forebrain bundle transection by a mechanism not involving striatal dopamine. *J Neurosci*; 17, 325-33.
7. Emerich DF, Hammang JP, Baetge EE, Winn SR. (1994) Implantation of polymer-encapsulated human nerve growth factor-secreting fibroblasts attenuates the behavioral and neuropathological consequences of quinolinic acid injections into rodent striatum. *Exp Neurol*; 130, 141-50.
8. Emerich DF, Winn SR, Harper J, Hammang JP, Baetge EE, Kordower JH. (1994) Implants of polymer-encapsulated human NGF-secreting cells in the nonhuman primate: rescue and sprouting of degenerating cholinergic basal forebrain neurons. *J Comp Neurol*; 349, 148-64.
9. Kordower JH, Winn SR, Liu YT, et al. (1994) The aged monkey basal forebrain: rescue and sprouting of axotomized basal forebrain neurons after grafts of encapsulated cells secreting human nerve growth factor. *Proc Natl Acad Sci USA*; 91, 10898-902.
10. Lindner MD, Kearns CE, Winn SR, Frydel B, Emerich DF. (1996) Effects of intraventricular encapsulated hNGF-secreting fibroblasts in aged rats. *Cell Transplant*; 5, 205-23.
11. Hoane MR, Puri KD, Xu L, et al. (2000) Mammalian-cell-produced neurturin (NTN) is more potent than purified escherichia coli-produced NTN [In Process Citation]. *Exp Neurol*; 162, 189-93.
12. Tao W, Wen R, Goddard MB, et al. (2002) Encapsulated cell-based delivery of CNTF reduces photoreceptor degeneration in animal models of retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci*; 43, 3292-8.
13. LaVail, M.M., D. Yasumura, M.T. Matthes, C. Lau-Villacorta, K. Unoki, C.H. Sung, and R.H. Steinberg. Protection of mouse photoreceptors by survival factors in retinal degenerations. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1998; 39:592-602.
14. Sieving PA, Caruso RC, Tao W, Coleman HR, Thompson DJS, Fullmer KR, Bush RA. CNTF for Human Retinal Degeneration: Phase I Trial of Ciliary Neurotrophic Factor Delivered by Encapsulated Cell Intraocular Implants. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006 103:3896-3901.

Inyección intravítrea de agentes farmacológicos

Dr. en C. Enrique a Roig Melo Granados
 Dra. Mónica Ayala Fernández
 Dr. Gustavo del Castillo Ruiz
 Dr. José Luna Pinto

Introducción

La primera referencia del uso de una inyección intravítrea (IIV) fue realizada en 1911 por Ohm, quien la utilizó para introducir aire en el ojo para el tratamiento del desprendimiento de retina.¹ Posteriormente, se usó como vía de administración para hacer llegar concentraciones terapéuticas de medicamentos a nivel intraocular, específicamente a la cavidad vítrea y a la retina. En un inicio esta técnica se utilizó en el tratamiento de enfermedades poco frecuentes y de mal pronóstico como la endoftalmitis y algunas retinopatías virales mediante la inyección de antibióticos y antivirales intravítreos.^{2,3} En 1945 se utilizó como vía de administración para el tratamiento de la endoftalmitis inyectando penicilina.^{4,5} En estos últimos años se ha producido un aumento exponencial de su uso por la expansión de sus aplicaciones clínicas, la inyección de acetónido de triamcinolona para el edema macular, alteraciones vasculares retinianas, inflamación intraocular, neovascularización coroidea⁶⁻⁹ primero, y más adelante con el desarrollo de fármacos antiangiogénicos: pegaptamib sódico,¹⁰⁻¹³ ranibizumab¹⁴⁻¹⁶ y bevacizumab¹⁷⁻²¹ para el tratamiento de la neovascularización coroidea y otras patologías como las obstrucciones de rama y de vena central de la retina, edema macular diabético, retinopatía diabética proliferativa, edema macular quístico y glaucoma neovascular.

Aunque la mayoría de los fármacos no está diseñados para su uso intraocular, esta vía de administración es ampliamente aceptada, siendo en

la actualidad de uso generalizado, debido a sus ventajas frente a otras vías de administración en el tratamiento de ciertas enfermedades oculares. El auge de este procedimiento se observó a partir del uso de antiangiogénicos y esteroides intraoculares en el tratamiento de enfermedades de la retina como la degeneración macular relacionada con la edad y la retinopatía diabética. Desde entonces, se ha podido observar una explosión en el número de estos procedimientos, y también de quienes la practican, ya que inicialmente, cuando esta práctica se limitaba a la aplicación de antibióticos intravítreos, era un procedimiento reservado más bien para el especialista en retina, pero con la expansión de indicaciones y con el interés económico derivado de ello, actualmente es una práctica común para el oftalmólogo general. La efectividad de los antiangiogénicos para el tratamiento de algunas enfermedades retinianas ha propiciado, en muchos casos, un abuso en las indicaciones y en la utilización de este procedimiento, además, esta técnica no está exenta de complicaciones. Actualmente este procedimiento se aplica a un gran número de pacientes y es probable que se siga haciendo hasta que se desarrollen otras vías de administración menos riesgosas y más efectivas que logren concentraciones terapéuticas del medicamento a nivel intraocular. El procedimiento se aplica en forma repetida, por lo que el desarrollo de métodos efectivos de liberación prolongada será de gran utilidad. El resultado de estos tratamientos mediante IIV va a depender no sólo de la eficacia de la medicación

inyectada, sino también de sus riesgos (seguridad, tolerancia y complicaciones propias del fármaco). Distintos fármacos presentan riesgos distintos y en proporciones diferentes. A estos hay que añadir los riesgos propios del procedimiento.

La complicación más temida de este procedimiento por ser potencialmente devastadora, es la endoftalmitis; no obstante, tomando ciertas medidas de asepsia y protocolizando el procedimiento, se puede disminuir el riesgo. El objetivo de este capítulo es hacer una revisión de la técnica de inyección, los medicamentos y sus indicaciones a fin de contribuir a la difusión del conocimiento actual y disminuir los riesgos y complicaciones en la práctica de este procedimiento.

Técnica para aplicación de inyecciones intravítreas

Debido al incremento en el número de inyecciones intravítreas de medicamentos, especialmente anti-VEGF y al desarrollo de varios estudios multicéntricos en los que se utilizó esta técnica, se han publicado algunos consensos y revisiones²²⁻²⁴ que pueden servir como guía para reducir las complicaciones potenciales asociadas a la inyección de agentes farmacológicos intraoculares. A continuación se hace un resumen de estos consensos y publicaciones.

Recomendaciones antes de la inyección:

1. Estudiar el caso y determinar la indicación, medicamento a inyectar e identificar factores de riesgo para prevenir complicaciones.
2. Explicar al paciente:
 - a) Cuál es el objetivo del tratamiento
 - b) Cómo es el procedimiento
 - c) Cuáles son sus expectativas y posibles riesgos
 - d) La posibilidad de inyecciones repetidas y su frecuencia
 - e) Alternativas de tratamiento si las hubiese
 - f) Razonamiento para utilizar un fármaco no aprobado para su uso intraocular o aprobado para otra enfermedad, si es el caso.
3. Firma del consentimiento válidamente informado, una vez que el paciente ha entendido

lo anteriormente explicado de acuerdo a la Norma Oficial Mexicana NOM-168-SSA1-1998

Alteraciones con potencial de riesgo

Blefaritis/conjuntivitis infecciosa preexistente

La infección ocular externa, incluyendo la blefaritis, crónica o aguda, conjuntivitis infecciosa o infección de vías lagrimales, deberán tratarse antes de realizar el procedimiento, aunque esto requiera diferir el procedimiento, excepto claro está en el caso de una IIV de antibióticos para el tratamiento de endoftalmitis aguda. Las bacterias de la superficie ocular, especialmente el estafilococo epidermidis, son la fuente más común de microorganismos causantes de la endoftalmitis. También se debe considerar que anomalías palpebrales como el ectropión, pueden constituir riesgo de endoftalmitis.²⁵⁻²⁸

Glaucoma

La administración de medicamentos por medio de IIV implica la inyección de un volumen de líquido al globo ocular, se debe tomar en cuenta que la inyección de 0.05 ml aumenta la presión intraocular (PIO) en 5 mmHg sobre la basal, y un volumen de 0.1 ml aumenta la PIO hasta aproximadamente 46 mmHg. Se debe tomar en cuenta que presiones intraoculares mayores a 42 mmHg conllevan un riesgo elevado de oclusión de arteria central de la retina o daño grave en pacientes con glaucoma avanzado. Se recomienda tomar la PIO antes del procedimiento y aplicar tratamiento o realizar una paracentesis de cámara anterior si ésta es mayor a 32 mmHg. Si la inyección es impostergable como en casos de glaucoma neovascular se debe realizar la paracentesis inmediatamente después de la aplicación.

Alergia a yodopovidona o medicamentos a inyectar

Aunque es una condición rara, generalmente el paciente ha tenido experiencia previa y refiere este problema. Se debe evitar el uso de yodopovidona o del medicamento a inyectar si existe historia previa de alergia. Como alternativa se puede utilizar antibióticos tópicos profilácticos días antes de la inyección o el uso de jabón quirúrgico líquido diluido.

Procedimiento de inyección

Equipo mínimo recomendado

- Gotas para dilatación pupilar
- Gotas de anestésico tópico
- Blefarostato estéril
- Yodopovidona al 5 y 10%
- Hisopos estériles
- Jeringa de 1 ml con aguja desmontable
- Aguja calibre 30
- Compás medidor o marcador escleral 3.0 mm o 3.5 mm

Instalaciones para realizar el procedimiento

La IIV implica el riesgo de endoftalmitis que es una complicación devastadora. Es por ello que en algunos consensos, publicaciones y prácticas clínicas se ha sugerido la realización del procedimiento en quirófano. Otra razón que se argumenta para esta práctica es la implicación legal que puede existir de no hacerlo así. Sin embargo, los grandes estudios multicéntricos en los que se han llevado a cabo miles de IIV no contemplaron esta opción, y se encontraron tasas muy bajas de endoftalmitis. En México, si consideramos a la IIV como procedimiento de riesgo mínimo (procedimiento intraocular) la NOM-178-SSA1-1998 indica que se debe realizar en áreas especiales como salas de curaciones o lugares preparados en los que no exista un volumen alto de entrada y salida de pacientes como podría ser un consultorio común.

Momentos antes de la inyección corroborar PIO y presencia de infecciones oculares

Debe realizarse una revisión con lámpara de hendidura y tonometría para asegurarse de descartar infecciones oculares e hipertensión ocular.

Dilatación pupilar para la visualización del fondo de ojo

Es aconsejable para una adecuada visualización inmediata posterior a la IIV del fondo de ojo para el control del «latido venoso» y de la «palidez» papilar, por si fuese necesaria alguna acción posterior.

Almacenamiento y preparación del medicamento a inyectar

Se recomienda preparar la inyección momentos antes del procedimiento, la práctica generalizada de

preparar varias jeringas de un solo vial y dejarlas en refrigeración en el caso de los antiangiogénicos NO es aconsejable ya que la esterilidad del medicamento y su efectividad se pueden ver comprometidas, especialmente porque los antiangiogénicos son proteínas sensibles al calor y la luz que pueden ocasionar su desnaturalización. En caso de medicamentos en forma de polvo para ser reconstituídos de un solo uso como la triamcinolona y los antibióticos no es recomendable usarlos después del día de su preparación. En cualquier caso se debe revisar la fecha de caducidad, concentración del medicamento y volumen a inyectar.

Preparación de la inyección

Se debe utilizar una jeringa de 1 ml equipada con aguja desmontable ya que se deberá cargar el medicamento con una aguja, y reemplazarla por otra calibre 30 que ofrece ventajas importantes sobre las agujas calibre 25 o 27: permite la inyección de cualquier medicamento, produce menos dolor al momento de la aplicación y disminuye las posibilidades de reflujo de medicamento o vítreo a través del sitio de inyección. Nunca inyectar con la misma aguja que se introdujo al vial que contiene el medicamento para evitar contaminación de la aguja que se introducirá a la cavidad vítrea.

Anestesia tópica

Es innecesaria la aplicación de anestésicos subconjuntivales u otro tipo de anestesia diferente a la aplicación tópica de tetracaína o proparacaína, que en general es suficiente para este procedimiento.

Aplicación de yodopovidona

El método más importante que se ha demostrado para prevenir la endoftalmitis es la aplicación de una solución de yodopovidona al 10% en el borde palpebral y al 5% en fondo de saco conjuntival.²⁹⁻³³ Excepto en el caso de pacientes con alergia conocida a la yodopovidona, este procedimiento es imprescindible antes de la IIV. En los párpados, se debe aplicar gentilmente con un hisopo impregnado con yodopovidona al 10% sin exprimir o manipularlos demasiado para evitar la salida de secreción de las glándulas de Meibomio. Después se debe aplicar una gota de yodopovidona al 5% en el fondo de saco conjuntival que no es tóxica para el epitelio

corneal. La aplicación profiláctica de antibióticos tópicos días previos al procedimiento como rutina se debe evitar ya que no ha demostrado ser de utilidad (Figura 1).



Figura 1

Aplicación de yodopovidona al borde palpebral.

Colocación del blefarostato

La colocación de un blefarostato es obligatoria, los más apropiados son aquellos que tienen una pestaña, pues separan mejor las pestañas, a la vez que aíslan el ojo del borde palpebral y de la secreción de las glándulas de Meibomio. No se debe aplicar una IIV sin la colocación de un blefarostato. Esto reduce significativamente el riesgo de endoftalmitis (Figura 2).



Figura 2

Colocación del blefarostato.

Medición de la distancia adecuada, desde limbo hacia el sitio de inyección

Una vez colocado el blefarostato, se debe medir el sitio de inyección a partir del limbo esclerocorneal a 3.5 mm para ojos afacos o seudofacos y 4 mm para ojos con cristalino. Aunque se trate de un médico experimentado, no se debe confiar en calcular la distancia ya que un error puede llevar a una perforación de la retina, especialmente en ojos de mayor o menor tamaño (Figura 3).



Figura 3

Medición de la distancia a inyectar con un compás en el cuadrante temporal inferior.

Sitio para la inyección

Generalmente se acepta que los cuadrantes temporal superior y temporal inferior son los sitios de elección para la IIV. Se recomienda realizarla en el cuadrante temporal inferior para facilitar la maniobra y para que el medicamento produzca la menor sintomatología visual (escotoma, miodesopsias) posterior a la inyección (Figura 3).

Inserción de la aguja

Perpendicularmente a través de la esclera con la punta dirigida hacia el centro del globo para evitar dañar el cristalino. Hay que tener especial cuidado en no contaminar la aguja por contacto. Inyección del producto (0.05-0.1 ml según el fármaco) de manera suave para evitar un efecto difusor. Introducir la aguja entre la mitad y un tercio de su longitud (Figura 4).

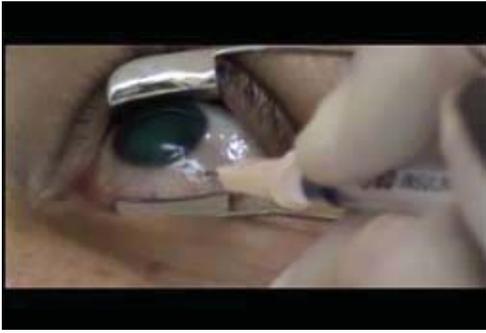


Figura 4

Inserción de la aguja calibre 30 en el sitio de inyección.

Extracción suave de la aguja

Se puede utilizar un hisopo de algodón estéril o para prevenir el reflujo del fármaco o vítreo acuoso, y contener algún sangrado subconjuntival posterior (Figura 5).



Figura 5

Aplicación de hisopo en el sitio de inyección para evitar reflujo de medicamento, prolapso de vítreo o contener una hemorragia conjuntival.

Exploración del fondo de ojo, percepción luminosa, y presión intraocular

Una vez retirado el blefarostato se debe siempre observar la papila asegurándose de la perfusión de la arteria central de la retina. También debe asegurarse que el paciente perciba luz y se deberá tomar la presión intraocular asegurándose que ésta no re-

base los 40 mmHg. Si alguna de estas condiciones no se cumpliera se deberá proceder a la realización de una paracentesis en cámara anterior para disminuir la PIO.

Paracentesis en cámara anterior

En el supuesto de que se requiera sustraer humor acuoso mediante la realización de una paracentesis de cámara anterior para estabilizar la PIO, especialmente cuando se inyectan volúmenes superiores a 0.05 ml como en el caso de combinación de antiangiogénicos y ATLC, se deberá realizar en una lámpara de hendidura, colocar el blefarostato y se deberá insertar una aguja calibre 30 nueva (diferente a la que se usó para la IIV) en el limbo esclerocorneal en el sector temporal inferior teniendo cuidado de evitar contacto con el cristalino y de inmediato se deberán succionar 0.05 ml de humor acuoso, o como alternativa, insertar la aguja con la jeringa sin el émbolo y dejar que el humor acuoso salga en forma pasiva. Una vez hecho esto se deberá revisar de nuevo la PIO, la perfusión de la arteria central de la retina y la percepción de luz.

Recomendaciones después de la inyección

Prescripción de antibióticos y esteroides tópicos

No existe un consenso respecto a la necesidad y eficacia en el uso de antibióticos y esteroides tópicos los primeros días después del procedimiento y su utilización se considera opcional. Tampoco es necesario ocluir el ojo.

Indicaciones al paciente

No hay recomendaciones especiales respecto a reposo o posición a guardar. Se deberá instruir al paciente respecto a los síntomas normales después de una IIV y posibles complicaciones y efectos secundarios así como datos de alarma para acudir de inmediato.

- a) Síntomas y efectos secundarios comunes. Se deberá alertar al paciente sobre la presencia común de miodesopsias, posible molestia y ojo rojo leve, así como posible presencia de una hemorragia subconjuntival.
- b) Síntomas de alarma que requieren contactar a un oftalmólogo. Se deberá instruir al

paciente sobre los siguientes datos de alarma que requieren atención y revisión inmediata: disminución de la visión, dolor ocular intenso, enrojecimiento del ojo diferente al causado por la inyección o secreción purulenta del ojo. Especialmente la pérdida muy importante de visión, con dolor ocular y enrojecimiento pueden ser síntomas de una endoftalmitis.

Seguimiento y revisión subsiguiente

Las revisiones subsiguientes dependerán de la patología de base pero en general se recomienda una revisión dentro de la primera semana posterior a la inyección que es cuando se pueden presentar las complicaciones más importantes como la endoftalmitis o la uveítis grave.

Complicaciones

La generalización y relativa facilidad de la técnica de IIV puede llevar a la relajación en las medidas básicas de seguridad para este procedimiento, lo que puede conducir a complicaciones importantes. Para conocer la frecuencia real de las complicaciones se deben tomar en cuenta los estudios multicéntricos en los que se estudiaron medicamentos antiangiogénicos y en los que se utilizó la técnica y se analizaron las complicaciones como el ANCHOR, MARINA, etc.³⁴⁻³⁶

A continuación se describen las complicaciones observadas y su frecuencia (Cuadro 1):

Endoftalmitis infecciosa

Mención especial merece esta complicación que es devastadora y puede llevar a una pérdida importante de la visión. Después de un análisis de miles de IIV en los estudios multicéntricos se pudo observar lo siguiente:

1. La incidencia de endoftalmitis por paciente después de inyecciones repetidas es significativamente mayor que las reportadas en endoftalmitis secundaria a cirugía de catarata. La incidencia se ha reportado entre 0.006 y 0.18% por inyección y entre 0.07 y 1.3% por paciente.³⁷⁻⁴⁰ Esto apoya la idea de tener un cuidado extremo para seguir un protocolo y disminuir la posibilidad de una infección.

2. La incidencia de endoftalmitis se puede disminuir siguiendo un protocolo de medidas de higiene básicas especialmente mediante la aplicación de yodopovidona y el uso de blefarostato.
3. Si se detecta a tiempo y es tratada por un especialista de retina en forma correcta, se pueden reducir los resultados visuales devastadores.

Pseudoendofthalmitis

Es una complicación que se observa con una frecuencia menor a 1% de los casos y que debe reconocerse para diferenciarla de la endoftalmitis infecciosa ya que el manejo es muy diferente. Clínicamente puede simular una endoftalmitis infecciosa ya que presenta turbidez en cavidad vítrea, celularidad importante en cámara anterior e incluso hipopión estéril. Esta complicación se observaba con mayor frecuencia después de la IIV de triamcinolona en su presentación con conservadores (Kenalog) por esta razón se desarrollaron presentaciones libres de conservadores con las que no se ha observado esta complicación, de las cuales en México esta disponible ATLC (Laboratorios GRIN). El tratamiento es a base de esteroides tópicos.

Agentes farmacológicos intravítreos

Como se ha mencionado, los primeros medicamentos que se inyectaron en forma intravítrea fueron los antibióticos para el tratamiento de la endoftalmitis, posteriormente los antivirales para el tratamiento de algunas retinopatías virales y, más recientemente, los esteroides y agentes antiangiogénicos para el tratamiento de una gran cantidad de padecimientos de la retina. A continuación se hará una breve descripción de los medicamentos y sus indicaciones.

Antiangiogénicos intravítreos

El factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) es una proteína que se produce en forma constitutiva o normal en varios tejidos del cuerpo entre ellos los del ojo. Su función principal está relacionada con el mantenimiento y remodelación de los capilares de los vasos sanguíneos y también con la supervivencia de otros tipos celulares no vasculares como algunas células de la retina. Sin embargo esta proteína se sobreexpresa en condiciones patológi-

| Complicación | Durante el procedimiento | Tempranas (<7 días) | Tardías (<7 días) | Incidencia | Relacionadas con el medicamento |
|---------------------------------------|--------------------------|---------------------|-------------------|--|---------------------------------|
| Hemorragia conjuntival | X | X | | 20 - 40% | |
| Dolor | X | X | | 30 % | |
| Catarata traumática | X | X | X | < 1 % | |
| Progresión de catarata | | | X | 15% | X |
| Oclusión de arteria central de retina | X | X | | < 1 % | |
| Reflujo de vítreo | X | X | | 20 % | |
| Hemorragia vítrea | X | X | X | < 1 % | |
| Miodesopsias | X | X | X | 30 % | X |
| Inflamación intraocular | X | X | | 20% | X |
| Uveítis pseudoendofalmitis | | X | | < 1 % | X |
| Endofalmitis | | X | X | 0.15 % / Inyección 1% por paciente múltiples inyecciones | |
| Desprendimiento de retina | | X | X | < 1 % | |
| Hipertensión ocular | X | X | X | 40 % | |

CUADRO 1.

cas relacionadas básicamente con la hipoxia tisular y con la inflamación por lo que es una pieza clave en la fisiopatología de muchas enfermedades de la retina.

Hace algunos años, la *Food and Drug Administration* (FDA) de Estados Unidos aprobó el bevacizumab un anticuerpo anti-VEGF para el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico. Bajo la lógica de que es un anticuerpo anti-VEGF y que en la degeneración macular relacionada a la edad exudativa el VEGF tiene una participación importante, aparecieron las primeras publicaciones sobre el uso de este anticuerpo administrado en IIV para el tratamiento de la neovascularización coroidea asociada a la

DMRE. Desde entonces se multiplicaron las indicaciones del uso de los antiangiogénicos y se desarrollaron otros nuevos para uso intraocular.

Pegaptamib

El pegaptanib sódico es un oligonucleótido modificado que se une con alta especificidad y afinidad al factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) 165 extracelular, inhibiendo su actividad. En 2004 fue el primer medicamento autorizado por la FDA para el tratamiento de la DMRE exudativa. A dosis de 0.3 mg que ha sido la dosis más efectiva, demostró su efectividad para el tratamiento de la DMRE húmeda, sin embargo también ha sido utilizado en

el tratamiento de la retinopatía diabética proliferativa y edema macular. Desafortunadamente los resultados no han sido tan alentadores comparados con otros antiangiogénicos.¹¹⁻¹³

Bevacizumab

Fue el primer anticuerpo anti-VEGF que se desarrolló y se utilizó para el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico. Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado que se une selectivamente y neutraliza la actividad biológica del factor de crecimiento endotelial vascular humano (VEGF). Bevacizumab contiene una IgG de estructura humana con regiones determinadas complementariamente, de un anticuerpo murino humanizado que se une al VEGF. Es por mucho el agente anti-VEGF más utilizado y estudiado en el mundo en el tratamiento de muchas enfermedades oculares, tanto por su efectividad como por su costo bajo comparado con ranibizumab. No existen estudios multicéntricos aleatorizados a gran escala sobre su seguridad pero es aparentemente tan seguro como su contraparte con la ventaja del costo. Sin embargo, su uso en IIV para el tratamiento de cualquier enfermedad ocular está fuera de la prescripción. En México la COFEPRIS sólo lo ha autorizado para el tratamiento del cáncer de colon metastásico.

Ranibizumab

El ranibizumab es un fragmento de anticuerpo monoclonal recombinado humanizado dirigido contra el factor de crecimiento endotelial vascular tipo A (VEGF-A). Se une con gran afinidad a isoformas de VEGF-A generadas por corte y empalme alternativo del ARNm, a saber, VEGF121 y VEGF165, así como al producto biológicamente activo derivado de la escisión proteolítica de dichas isoformas, VEGF110. La unión del ranibizumab al VEGF-A impide la interacción de este último con sus receptores VEGFR-1 y VEGFR-2 en la superficie de las células endoteliales. El tamaño relativamente menor del fragmento Fab con respecto al del anticuerpo íntegro, supuestamente facilita la penetración de la molécula en la retina. Este medicamento se desarrolló después de los resultados prometedores del uso de bevacizumab para el tratamiento de la DMRE, siendo ésta la única indicación para la que la FDA la ha aprobado en Estados Unidos y la COFEPRIS la ha autorizado

en México, aunque se ha utilizado en muchas otras enfermedades oculares. Debido al interés económico en este medicamento se han realizado varios estudios sobre la efectividad y sobre todo la seguridad en el uso de este fármaco y se ha buscado expandir sus indicaciones.¹⁴⁻¹⁶

Indicaciones reportadas del uso de antiangiogénicos en IIV

Estas son algunas de las indicaciones en las que se ha reportado el uso de los antiangiogénicos en Oftalmología en forma de IIV, es importante hacer énfasis en que, con excepción del ranibizumab para el tratamiento de la DMRE exudativa, las demás indicaciones están fuera de prescripción y su aplicación queda bajo responsabilidad del médico tratante:

- Degeneración macular relacionada con la edad
 - Neovascularización coroidea
 - Despegamiento de epitelio pigmentario de retina
 - Proliferación angiomasosa de retina RAP
 - Drusas blandas (despegamiento drusoide de EPR)
- Retinopatía diabética
 - Edema macular clínicamente significativo
 - Retinopatía diabética proliferativa
- Neovascularización de retina
- Hemorragia vítrea
 - Glaucoma neovascular
 - Preoperatorio en vitrectomía diabética
 - Posoperatorio en vitrectomía para hemorragia vítrea recurrente
- Oclusión de vena central de retina
 - Edema macular
 - Glaucoma neovascular
- Oclusión de rama venosa de retina
 - Edema macular
 - Neovascularización de retina
- Neovascularización coroidea
 - Miopía
 - Idiopática
 - Traumática
 - Secundaria a coroiditis
- Histoplasmosis
- Coroiditis serpiginosa
 - Secundaria a tumores
 - Secundaria a coroidopatía serosa central

- Edema macular quístico
 - Secundario a uveítis
 - Secundario a cirugía de catarata
 - Asociado a retinopatía diabética
- Otras
 - Retinopatía del prematuro
 - Coroidopatía serosa central
 - Enfermedades que cursan con neovascularización de retina (Eales)
 - Tumores y alteraciones vasculares (hemangioma capilar, coats, aneurismas miliares de Leber)

Uso de antiangiogénicos en Oftalmología

Es muy importante hacer mención en este apartado sobre el uso de los antiangiogénicos en la práctica diaria de la Oftalmología. Si bien es cierto que han demostrado resultados visuales prometedores en el tratamiento de enfermedades de la retina que antes de la era de los antiangiogénicos tenían un pronóstico visual pobre, se debe tener mucha cautela con su utilización y abuso. Debemos hacer énfasis en que el VEGF es una molécula necesaria e indispensable para la supervivencia de las células de la retina, especialmente de las células ganglionares y que un bloqueo crónico y total de esta molécula puede resultar en una mejoría temporal de la visión pero los efectos a largo plazo del uso continuo de bloqueadores del VEGF todavía están por demostrarse. Los antiangiogénicos representan una herramienta en el tratamiento de ciertas enfermedades pero en muchos casos no sustituyen a los tratamientos convencionales que han demostrado mediante estudios multicéntricos controlados su valor. Esto es especialmente cierto para el tratamiento de la retinopatía diabética proliferativa y el edema macular diabético cuyo tratamiento sigue siendo el uso de la fotocoagulación láser. Evidentemente los anti-VEGF tienen un papel importante en el tratamiento de estas enfermedades pero se ha demostrado que los tratamientos combinados con láser y triamcinolona tienen efectos a más largo plazo, que la sola inhibición del VEGF a base de inyecciones repetidas, así mismo la utilización de microdosis de estos agentes puede tener los mismos efectos favorables sin los efectos indeseable secundarios.⁴⁹

Esteroides intravítreos

Dexametasona

La dexametasona se ha utilizado ampliamente para el tratamiento de algunas enfermedades de la retina en las que se desea una concentración intraocular elevada de este medicamento, inicialmente se utilizó para el tratamiento de la endoftalmitis infecciosa en combinación con los antibióticos. La principal desventaja de este medicamento que ha propiciado que se utilice poco es su eliminación muy rápida de la cavidad vítrea.

Acetónido de triamcinolona

Antes de la llegada de los antiangiogénicos al mercado el auge en la aplicación de IIV para enfermedades diferentes a la endoftalmitis y las retinitis virales se inició con la aplicación de IIV de acetónido de triamcinolona, los primeros reportes⁶ hacían referencia a su utilización para edema macular diabético refractario al tratamiento, posteriormente para el tratamiento de la DMRE húmeda y finalmente en combinación con los antiangiogénicos y con otras modalidades del tratamiento como la terapia fotodinámica y el láser de argón ha demostrado que tiene efectos favorables a más largo plazo que la sola utilización de los antiangiogénicos. Además, en un inicio, se atribuían muchos efectos secundarios indeseables como la inflamación intraocular grave, glaucoma de difícil tratamiento atribuibles a los conservadores de la fórmula que estaba disponible hace un tiempo. Afortunadamente en la actualidad existe en el mercado mexicano una presentación libre de conservadores (ATLC, Laboratorios GRIN) autorizada por la COFEPRIS para uso intraocular con lo que se ha reducido en forma importante estos efectos secundarios. A continuación se enumeran algunas indicaciones reportadas del uso en forma de IIV del acetónido de triamcinolona, como en el caso de los antiangiogénicos su utilización queda bajo responsabilidad del médico tratante.

- Degeneración macular relacionada con la edad
 - Neovascularización coroidea
- Retinopatía diabética
 - Edema macular clínicamente significativo
- Neovascularización coroidea
 - Miopía
 - Idiopática

- Edema macular quístico
- Secundario a uveítis
- Secundario a cirugía de catarata

Antibióticos intravítreos

La administración intravítrea de antibióticos es un componente fundamental del tratamiento de la endoftalmitis. Los niveles de antibióticos necesarios para cubrir los microorganismos involucrados se pueden alcanzar rápidamente de esta manera y permanecer un tiempo adecuado en el espacio intravítreo. Los antibióticos más frecuentemente utilizados son la vancomicina, la ceftazidima y la amikacina. Sin embargo, esta última al ser un aminoglucósido ha sido asociado con toxicidad retiniana importante, por lo que su uso ha disminuido.

El estudio de vitrectomía en endoftalmitis (EVS) demostró que la vitrectomía inmediata favorece el pronóstico de los pacientes con endoftalmitis posoperatoria. Este efecto fue aún más claro en el subgrupo de pacientes diabéticos, en los que hasta 57% alcanzó una agudeza visual de 20/40 cuando fueron tratados con vitrectomía, en comparación con 40% que lo hizo sin este procedimiento. El EVS mostró que un factor predictivo del pronóstico visual del paciente era la agudeza visual en el momento de la presentación inicial. Los pacientes con peor agudeza visual en su presentación tuvieron un peor desenlace (agudeza visual <20/100), independientemente del microorganismo identificado. La vitrectomía, junto con la toma de cultivos de humor vítreo está altamente recomendada en esta situación.⁴¹⁻⁴⁶

Antimicóticos intravítreos

Aunque las infecciones intraoculares ocasionadas por hongos son raras, es importante hacer mención de ellas pues algunos casos de endoftalmitis, especialmente en pacientes inmunocomprometidos, con septicemia o después de un traumatismo con cuerpos extraños intraoculares de origen vegetal pueden desarrollar una endoftalmitis micótica. Algunos de

los antimicóticos⁴⁷⁻⁴⁸ que se han utilizado y sus dosis son: anfotericina 5-10 µg/ 0.1 ml, fluconazol 25 µg/0.1 ml y miconazol 25 µg/0.1 ml.

Antivirales intravítreos

Las retinopatías virales son enfermedades raras, entre ellas están la retinitis por citomegalovirus (CMV), la necrosis retiniana aguda (NRA) y la necrosis retiniana progresiva externa (PORN). Estas enfermedades son producidas por algunos virus como el CMV y virus relacionados al herpes. La frecuencia de estas patologías tuvo un incremento en la década de los 1980 y 1990 con la aparición de la epidemia del síndrome de inmunodeficiencia adquirida. Afortunadamente el número ha decrecido, sin embargo, cuando se presentan son devastadoras y se debe actuar rápidamente para evitar la ceguera, también es importante mencionar por ejemplo que la NRA se presenta en individuos inmunocompetentes. Algunos de los antivirales que se han utilizado en forma intravítrea son: foscarnet y ganciclovir.^{2,3}

Conclusiones

1. La inyección intravítrea de agentes farmacológicos es un procedimiento útil para el tratamiento de varias enfermedades oculares. Sin embargo, se deben seguir protocolos estrictos antes, durante y después del procedimiento para reducir la posibilidad de complicaciones serias
2. La aplicación de yodopovidona al borde palpebral y fondo de saco conjuntival es el factor más importante que se ha demostrado que reduce la posibilidad de endoftalmitis
3. Usar siempre blefarostato
4. Utilizar una aguja calibre 30 para la inyección
5. Los únicos medicamentos autorizados por la COFEPRIS en México para uso intraocular son el pegaptamib, ranibizumab y ATLC
6. Los antiangiogénicos están autorizados en México para el tratamiento de la DMRE exudativa

Autoevaluación

1. El factor más importante para disminuir la posibilidad de una endoftalmitis infecciosa después de una IIV es:

- a) Aplicación de antibiótico profiláctico unos días antes del procedimiento
- b) Aplicación de antibiótico profiláctico unos días después del procedimiento
- c) Aplicación de yodopovidona en el borde palpebral y fondo de saco conjuntival
- d) Preparar el medicamento a inyectar días antes de la aplicación

2. Medicamento autorizado por la COFEPRIS para uso intraocular

- a) Bevacizumab
- b) ATLC
- c) Ambas
- d) Ninguna

3. ¿Cuál de las siguientes medidas son importantes antes de la aplicación de IIV?

- a) Detectar y tratar blefaritis o conjuntivitis infecciosa
- b) Tomar la PIO y descartar glaucoma
- c) Explicar al paciente cuantas IIV es probable que requiera a lo largo de su tratamiento
- d) Obtener un consentimiento válidamente informado
- e) Todas las anteriores

4. ¿Cuál de las siguientes medidas son importantes durante la aplicación de IIV?

- a) Aplicar yodopovidona al 5% en fondo de saco conjuntival
- b) Utilizar aguja calibre 30 para la inyección
- c) Medir con un compás o marcador escleral el sitio de la inyección entre 3.5 y 4 mm del limbo
- d) Usar siempre blefarostato
- e) Todas las anteriores

5. ¿Cuál de las siguientes medidas son importantes después de la aplicación de IIV?

- a) Advertir al paciente sobre los datos de alarma por los que deba buscar al médico
- b) Citar al paciente en los días siguientes al procedimiento
- c) Ambas
- d) Ninguna de las anteriores

6. ¿Cuál de las siguientes complicaciones se relaciona directamente al fármaco inyectado?

- a) Desprendimiento de retina
- b) Oclusión de arteria central de la retina
- c) Inflamación intraocular / pseudoendofalmitis
- d) Catarata traumática

7. ¿Qué medidas se deben tomar inmediatamente después de la inyección para disminuir la posibilidad de una oclusión de la arteria central de la retina secundaria a un aumento importante de la PIO?

- a) Observar en el fondo de ojo la perfusión de la arteria en la papila
- b) Asegurarse de que el paciente tenga al menos una visión de percepción de luz
- c) Hacer una paracentesis si la PIO es mayor a 42 mmHg
- d) Todas las anteriores

8. Respecto al uso de antiangiogénicos en la Oftalmología ¿cuál de las siguientes aseveraciones es correcta?

- a) Sustituyen eficazmente a la fotocoagulación láser en el tratamiento de la retinopatía diabética proliferativa
- b) Sustituyen eficazmente a la fotocoagulación láser en el tratamiento del edema macular diabético
- c) El uso de bevacizumab está aprobado por las autoridades sanitarias para el tratamiento de la oclusión de vena central de retina
- d) El uso de ranibizumab está aprobado por las autoridades sanitarias para el tratamiento del edema macular diabético
- e) Deben usarse con precaución discutiendo con el paciente otras modalidades de tratamiento

Referencias bibliográficas

- Olm J. Über die Behandlung der Netzhautablösung durch operative Entleerung der subretinalen Flüssigkeit und Einspritzung von Luft in den Glaskörper. *Albrecht von Graefes Arch Ophthalmol* 1911; 79: 442-450.
- Henry K, Cantrill H, Fletcher C, Chinnock BJ, Balfour HH Jr. Use of intravitreal ganciclovir (dihydroxy propoxymethyl guanine) for cytomegalovirus retinitis in a patient with AIDS. *Am J Ophthalmol* 1987; 103: 17-23.
- Vitravene injection (fomivirsen sodium intravitreal injectable). Approval letter, pages 1-4. Vol 2004. *US Food and Drug Administration*. Disponible en: www.fda.gov/cder/foi/nda/98/20961_Vitravene_Approv.pdf.
- Rycroft B. Penicillin and the control of deep intraocular infection. *Br J Ophthalmol* 1945; 29: 57-87.
- Schneider J, Frankel SS. Treatment of late postoperative intraocular infections with intraocular injection of penicillin. *Arch Ophthalmol* 1947; 37: 304-307.
- Martidis A, Duker JS, Greenberg PB, Rogers AH, Puliafito CA, Reichel E, et al. Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2002; 109: 920-927.
- Greenberg PB, Martidis A, Rogers AH, Duker JS, Reichel E. Intravitreal triamcinolone acetate for macular oedema due to central retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol* 2002; 86: 247-248.
- Antcliff RJ, Spalton DJ, Stanford MR, Graham EM, Ffytche TJ, Marshall J. Intravitreal triamcinolone for uveitic cystoid macular edema: an optical coherence tomography study. *Ophthalmology* 2001; 108: 765-772.
- Young S, Larkin G, Branley M, Lightman S. Safety and efficacy of intravitreal triamcinolone for cystoid macular oedema in uveitis. *Clin Exp Ophthalmol* 2001; 29: 2-6.
- The Eyetech Study Group. Preclinical and phase 1A clinical evaluation of an anti-VEGF pegylated aptamer (EYE001) for the treatment of exudative age-related macular degeneration. *Retina* 2002; 22: 143-152.
- The Eyetech Study Group. Anti-vascular endothelial growth factor therapy for subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration: phase II study results. *Ophthalmology* 2003; 110: 979-986.
- Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET Jr, Feinsod M, Guyer DR; VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization Clinical Trial Group. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2004; 351: 2805-2816.
- Cunningham ET Jr, Adamis AP, Altaweel M, Aiello LP, Bressler NM, D'Amico DJ, et al. A phase II randomized double-masked trial of pegaptanib, an antivascular endothelial growth factor aptamer, for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2005; 112: 1747-1757.
- Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006; 355: 1419- 1431.
- Brown DM, Kaiser PK, Michels M, Soubrane G, Heier JS, Kim RY, et al. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006; 355: 1432-1444.
- Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006; 355: 1419- 1431.
- Dhalla MS, Shah GK, Blinder KJ, Ryan EH Jr, Mittra RA, Tewari A. Combined photodynamic therapy with verteporfin and intravitreal bevacizumab for choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Retina* 2006; 26: 988-993.
- Yoganathan P, Deramo VA, Lai JC, Tibrewala RK, Fastenberg DM. Visual improvement following intravitreal Bevacizumab (avastin) in exudative age-related macular degeneration. *Retina* 2006; 26: 994-998.
- Haritoglou C, Kook D, Neubauer A, Wolf A, Priglinger S, Strauss R, et al. Intravitreal bevacizumab (avastin) therapy for persistent diffuse diabetic macular edema. *Retina* 2006; 26: 999-1005.
- Jorge R, Costa RA, Calucci D, Cintra LP, Scott IU. Intravitreal bevacizumab (avastin) for persistent new vessels in diabetic retinopathy (IBEPE Study). *Retina* 2006; 26: 1006-1013.
- Rosenfeld PJ, Moshfeghi AA, Puliafito CA. Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2005; 36: 331-335.
- Aiello LP, Brucker AJ, Chang S, Cunningham ET Jr, Damico DJ, Flynn HW Jr, et al. Evolving guidelines for intravitreal injections. *Retina* 2004; 24: S3-S19.
- The Royal College of Ophthalmologists. Intravitreal injections Procedure Guideline». (www.rcophth.ac.uk/docs/z-old-website-documents/IVT_Inject_Guidelines_FINAL_for_website.pdf)
- Jaissle GB, Szurman P, Bartz-Schmidt KU (2005) Recommendation for the implementation of intravitreal injections—statement of the German Retina Society, the German Society of Ophthalmology (DOG) and the German Association of Ophthalmologists (BVA)]. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 222(5):390-395
- Speaker MG, Milch FA, Shah MK, Eisner W, Kreiswirth BN. Role of external bacterial flora in the pathogenesis of acute postoperative endophthalmitis. *Ophthalmology* 1991; 98: 639-650.
- Bannerman TL, Rhoden DL, McAllister SK, Miller JM, Wilson LA. The source of coagulase-negative staphylococci in the Endophthalmitis Vitrectomy Study. A comparison of eyelid and intraocular isolates using pulsed-field gel electrophoresis. *Arch Ophthalmol* 1997; 115: 357-361.
- Han DP, Wisniewski SR, Wilson LA, Barza M, Vine AK, Doft BH, et al. Spectrum and susceptibilities of microbiologic isolates in the Endophthalmitis Vitrectomy Study. *Am J Ophthalmol* 1996; 122: 1-17.
- Leong JK, Shah R, McCluskey PJ, Benn RA, Taylor RF. Bacterial contamination of the anterior chamber during phacoemulsification cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 2002; 28: 826-833.
- Ferguson AW, Scott JA, McGavigan J. Comparison of 5% povidone iodine solution against 1% povidone-iodine solution in preoperative cataract surgery antisepsis: a prospective randomised double blind study. *Br J Ophthalmol* 2003; 87: 163-167.

30. Speaker MG, Menikoff JA. Prophylaxis of endophthalmitis with topical povidone-iodine. *Ophthalmology* 1991; 98: 1769-1775.
31. Miño de Kaspar H, Chang RT, Singh K, Egbert PR, Blumenkranz MS, Ta CN. Prospective Randomized Comparison of 2 Different Methods of 5% Povidone-Iodine Applications for Anterior Segment Intraocular Surgery. *Arch Ophthalmol* 2005; 123: 161-165.
32. Isenberg S, Apt L, Yoshimori R, Khwarg S. Chemical preparation of the eye in ophthalmic surgery IV: comparison of povidone-iodine on the conjunctiva with a prophylactic antibiotic. *Arch Ophthalmol* 1985; 103: 1340-1342.
33. Grimes S, Mein C, Trevino S. Preoperative antibiotic and povidone-iodine preparation of the eye. *Ann Ophthalmol* 1991; 23: 263-266.
34. Jager RD, Aiello LP, Patel SC *et al* (2004) Risks of intravitreal injection: a comprehensive review. *Retina* 24(5):676-698.
35. Heier JS, Antoszyk AN, Pavan PR *et al* (2006) Ranibizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: a phase I/II multicenter, controlled, multidose study. *Ophthalmology* 113(4):633-642.e4.
36. Ranibizumab (Lucentis) in neovascular age-related macular degeneration: evidence from clinical trials. Mitchell P, Korobelnik JF, Lanzetta P, Holz FG, Prünke C, Schmidt-Erfurth U, Tano Y, Wolf S. *Br J Ophthalmol*. 2010 Jan;94(1):2-13.
37. Brown DM, Kaiser PK, Michels M *et al* (2006) Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 355(14):1432-1444.
38. D'Amico DJ, Patel M, Adamis AP *et al* (2006) Pegaptanib sodium for neovascular age-related macular degeneration: two-year safety results of the two prospective, multicenter, controlled clinical trials. *Ophthalmology* 113(6): 992-1001.e6.
39. Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET Jr *et al* (2004) Pegaptanib for neovascular age related macular degeneration. *N Engl J Med* 351(27):2805-2816.
40. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS *et al* (2006) Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 355(14):1419-1431.
41. Endophthalmitis Vitrectomy Study Group. Results of the Endophthalmitis Vitrectomy Study: a randomized trial of immediate vitrectomy and of intravenous antibiotics for the treatment of postoperative bacterial endophthalmitis. *Arch. Ophthalmol.* 113 (1995): 1479-1496.
42. Endophthalmitis Vitrectomy Study Group. Relationship between clinical presentation and microbiologic spectrum. *Ophthalmology* 104 (1997): 261-272.
43. Endophthalmitis Vitrectomy Study Group. Microbiologic factors and visual outcome. *Am. J. Ophthalmol.* 104 (1997): 124-130.
44. Wisniewski SR, Hammer ME, Grizard WS. An investigation of the hospital charges related to the treatment of endophthalmitis in the EVS. *Ophthalmology* 104 (1997): 739-745.
45. Barza M, Pavan PR, Doft BH. Evaluation of microbiological diagnostic techniques in postoperative endophthalmitis in the EVS. *Arch. Ophthalmol.* 115 (1997): 1142-1150.
46. Doft BH, Kelsey SF, Wisniewski SR, The EVS Group: additional procedures after the initial vitrectomy or tap-biopsy in the Endophthalmitis Vitrectomy Study. *Ophthalmology* 105 (1998): 707-716.
47. Mosier MA, Lusk B, Pettit TH, Howard DH, Rhodes. Fungal endophthalmitis following intraocular lens implantation. *J. Am J Ophthalmol.* 1977 Jan;83(1):1-8.
48. Subina Narang, Amod Gupta, Vishali Gupta, M. Dogra, Jagat Ram, S.S Pandav, A Chakrabarti, Fungal endophthalmitis following cataract surgery: clinical presentation, microbiological spectrum, and outcome. *Am Journ Ophthal* Volume 132, Issue 5, Pages 609-617 November 2001.
49. Microdoses of ranibizumab in Diabetic Macular Edema (MINI-MA-2) ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01112085.

Visión artificial: prótesis electrónica epirretiniana

Dr. Mark S. Humayun
 Dra. Yael Morales Martínez
 Dr. Gerald Chader
 Dr. Arturo Santos García

Introducción

Cientos de miles de personas en todo el mundo tienen problemas de visión o pérdida total de la misma debido a degeneraciones retinianas hereditarias, como la retinitis pigmentosa (RP). Del mismo modo, millones de personas sufren de pérdida visual debido a degeneración macular relacionada con la edad (DMRE). En ambas enfermedades, la patología se encuentra en el fotorreceptor retiniano que es disfuncional y muere. No obstante, las neuronas secundarias están relativamente a salvo.

Para reemplazar la función de los fotorreceptores, se puede utilizar un dispositivo electrónico y las neuronas retinianas secundarias recibirán una señal que estimula una imagen visual externa. El dispositivo tiene una cámara de video en miniatura montada en las gafas del paciente, que captura imágenes y las pasa a un microprocesador que convierte los datos en una señal electrónica. Esta señal, a su vez, es transmitida a una matriz de electrodos colocados sobre la superficie de la retina, la cual transmite la señal patrón a el resto de las neuronas secundarias viables. Estas neuronas (células ganglionares, bipolares, etc.) empiezan a procesar la señal, la cual pasa por el nervio óptico hacia el cerebro para su integración final en una imagen visual.

Muchos grupos en diferentes países tienen algunas versiones del dispositivo, incluyendo implantes en el cerebro y el implante en retina, este último puede ser colocado en posición epirretiniana o subretiniana. El dispositivo que va un paso más allá en

el desarrollo es el implante epirretiniano patrocinado por *Second Sight Medical Products* (SSMP). La primera generación del dispositivo tenía 16 electrodos, con pruebas en humanos en fase 1, los ensayos clínicos comenzaron en 2002. La segunda generación del dispositivo cuenta con 60+ electrodos y actualmente se encuentra en fase 2/3 del ensayo clínico. Se está planeado un aumento en el número de electrodos para las futuras versiones del dispositivo. Es un desafío probar la eficacia del dispositivo ya que los pacientes admitidos en el protocolo tienen poca o ninguna visión. Por lo tanto, se deben desarrollar métodos que registren con precisión las discretas mejoras en la función visual después de la implantación.

Las pruebas estándar, tales como agudeza visual, campo visual, electrorretinograma, o incluso la sensibilidad al contraste en ocasiones no pueden reflejar adecuadamente algunos aspectos de avance que se relacionan con una mejor calidad de vida (CDV). Debido a esto, algunas pruebas están apoyándose en "la capacidad funcional en el mundo real" que evalúa la posible mejora en aspectos de la vida cotidiana. Se ha sugerido una nueva batería de pruebas que incluye (1) una prueba psicofísica estándar, (2) el rendimiento en tareas que se utilizan en situaciones de la vida real como la discriminación de un objeto, la movilidad, etc., y (3) cuestionarios bien elaborados que evalúen los sentimientos propios del paciente así como la utilidad del dispositivo.

En la fase 1 del protocolo del dispositivo de 16-electrodos SSMP, fueron implantados seis sujetos con RP grave, las pruebas continúan desde enton-

ces. Es evidente que aunque la restauración de la visión limitada es un proceso lento, el proceso de aprendizaje de mejora tarda meses en manifestarse. Sin embargo, la percepción de luz fue restaurada en los seis pacientes. En última instancia todos los sujetos vieron discretos fosfenos y podían realizar tareas espaciales visuales simples y de movimiento. Como se mencionó, está en curso la fase 2/3 del protocolo con un dispositivo de 60+ electrodos. Un dispositivo de 250+ electrodos está en la mesa de trabajo, y se está planificando uno con más de 1000 electrodos. Cada uno tiene la posibilidad de mejorar significativamente la visión y la calidad de vida del paciente, siendo el diseño más pequeño, más seguro y con duración para toda la vida del paciente. Desde el modelo teórico, se estima que un dispositivo con alrededor de 1000 electrodos podría dar una buena visión funcional, es decir, reconocimiento de la cara y la capacidad de lectura. Esto podría ser una realidad dentro de cinco a 10 años a partir de ahora.

En resumen, actualmente no hay tratamientos disponibles para los pacientes gravemente afectados con RP y DMRE seca. Una prótesis electrónica parece ofrecer una esperanza en la sustitución de la función de los fotorreceptores degenerados o muertos. Los dispositivos sofisticados con nuevos diseños y con un número creciente de electrodos podrían permitir la restauración de la visión a largo plazo, con una mejoría en el reconocimiento de objetos, movilidad, llevar una vida independiente y mejorar la calidad de vida en general.

Enfermedades degenerativas retinianas: una visión general

Una de las discapacidades más temidas en todo el mundo es la ceguera, se encuentra muy cercana al cáncer. Las condiciones de disminución visual o "robo visual" como las cataratas, por lo general son tratadas satisfactoriamente a través de intervenciones quirúrgicas. Por otra parte, la mayoría de las condiciones intratables de ceguera es de origen retiniano, las más frecuentes son las degeneraciones retinianas hereditarias. Estas condiciones forman una gran familia heterogénea de enfermedades que afectan principalmente a los fotorreceptores retinianos por lo que podrían llamarse degeneraciones de fotorreceptores. Todas estas son enfermedades he-

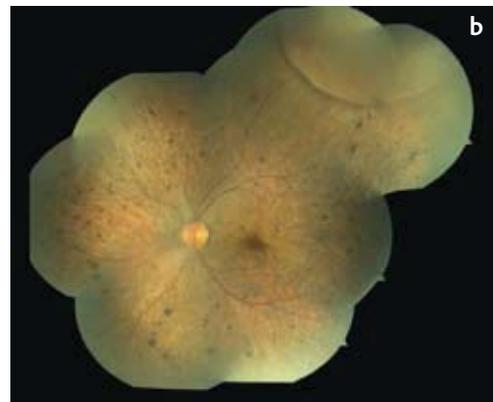


Figura 1

Paciente con retinosis pigmentosa avanzada, se observan cambios pigmentarios "espículas óseas", con una retinosquisis en el cuadrante temporal superior.

reditarias o al menos tienen un fuerte componente genético. Pueden dividirse en dos categorías: (1) degeneraciones como la retinosis pigmentosa (RP) que empieza por afectar principalmente a los bastones (Figuras 1 y 2a), y (2) degeneraciones maculares que afectan principalmente a los conos. Un ejemplo de esto último es la degeneración macular relacionada con la edad (DMRE) (Figura 2b), aunque las células del epitelio pigmentario retiniano (EPR) también se ven afectadas al inicio de la enfermedad. Junto con estas entidades patológicas específicas, hay mucho más variaciones que generalmente se conocen como degeneraciones retinianas raras. Éstas pueden ser; relativamente cono-específicas (al menos al principio), como es la enfermedad de Stargardt, o bastón-específicas, amaurosis congénita de Leber, enfermedad de Batten, o el síndrome de Usher.

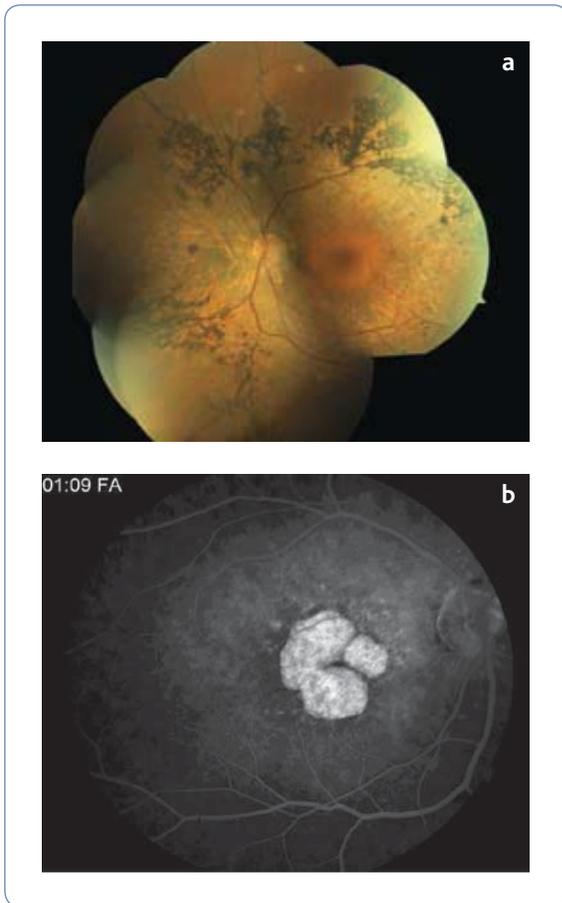


Figura 2

a) Degeneración retiniana de fotorreceptores (RP). b) Atrofia geográfica secundaria a DMRE.

La prevalencia de las degeneraciones retinianas como la RP se estima en alrededor de 1:3 500 en todo el mundo (Haim, 2002).¹⁹ Esta estimación se basa en datos obtenidos en un solo país (Dinamarca) y está en espera la confirmación más global. La mayoría de la evidencia indica que el origen étnico y localización geográfica no desempeñan ningún papel en la prevalencia de la RP. Por el contrario, la DMRE es mucho más frecuente que la RP, pero tiene un patrón más específico de ocurrencia. La mayoría de la DMRE se ve en Europa y en países como EUA, Canadá y Australia que tienen población europea.

Por ejemplo en EUA, se estima que cerca de 2 millones de estadounidenses mayores de 55 años tienen DMRE, y otros 7 millones son "presintomáticos", es decir, tienen pérdida significativa de la visión, pero sí tienen signos clínicos de la enfermedad, tales como la presencia de drusas observadas en el

examen del fondo de ojo. En RP y enfermedades afines, a pesar que el número de personas afectadas en todo el mundo es relativamente pequeño, la enfermedad generalmente es evidente en el nacimiento, en la primera infancia, o por lo menos en la segunda o tercera década de la vida.

Estos individuos sanos resultan muy afectados social y económicamente, con la necesidad de atención especializada a lo largo de sus vidas, la cual por lo general la proporcionan los organismos gubernamentales. Por el contrario, la DMRE afecta principalmente a mayores de 55 años de edad, el gran número de afectados y los efectos secundarios debido a una disminución visual como caídas, alteración en su independencia relacionada con la mala visión; hacen a esta enfermedad costosa en términos de pérdida de calidad de vida y de impacto económico tanto para el individuo como para el gobierno.

Perspectivas de las terapias disponibles para pacientes con degeneraciones retinianas

Los pacientes con herencia de degeneraciones retinianas han tenido pocas posibilidades de tratamiento, esto es especialmente cierto para los pacientes con RP y enfermedades asociadas donde el uso de un suplemento nutricional como la vitamina A ha sido la única posibilidad de tratamiento (Berson *et al.*, 1993).⁵ Sin embargo, el régimen de la vitamina A solamente ayuda a un subconjunto de RP, y aun en estos, sólo retrasa el curso de la enfermedad. Los pacientes con DMRE seca también tienen la posibilidad de terapia nutricional propuesta en el ensayo clínico AREDS, que demuestra que una combinación de antioxidantes puede retrasar el proceso de la enfermedad (AREDS; *Study Research Group*, 2001).⁴ Una vez más, los antioxidantes se recomiendan en una etapa específica de la enfermedad y sólo retardan su curso. DMRE húmeda, es la forma neovascular de la degeneración macular avanzada, con algunas opciones a medicamentos antineovascuales pero esta condición constituye sólo 10% de todos los pacientes con DMRE.

Sin embargo, están en desarrollo nuevos tratamientos para las degeneraciones retinianas, incluyendo el uso de dispositivos electrónicos que toman lugar en los fotorreceptores degenerados, disfun-

cionales, o muertos. Estos dispositivos electrónicos podrían ser la mejor opción de tratamiento en la mayoría de los casos, en comparación con otras posibilidades, como la terapia génica, tratamiento con medicamentos, terapia nutricional y trasplante de células madre. Si se considera a la mayor parte de los pacientes con RP y DMRE seca en relación con estas cinco opciones terapéuticas, caerán en una de dos categorías: pacientes con algunos fotorreceptores viables y los pacientes en los cuales la mayoría o todos los fotorreceptores han muerto. Para la primera categoría, la terapia génica es una posibilidad atractiva de tratamiento, ya que la sustitución del gen defectuoso puede, teóricamente, retardar o incluso revertir el curso de la enfermedad (Hauswirth *et al.*, 2004).²⁰

En determinados casos, los experimentos a largo plazo en modelos animales con RP han tenido mucho éxito (Acland *et al.*, 2001).² Sin embargo, conociendo sólo 50% de mutaciones genéticas para degeneraciones retinianas, un gran número de pacientes podrían ser excluidos del tratamiento. Es difícil trabajar con algunos genes debido a su gran tamaño, etc., limitando aún más los recursos del paciente. Además, las cuestiones de seguridad permanecen con la técnica general de la terapia génica.

La terapia farmacológica es aplicable sólo cuando permanecen un número suficiente de fotorreceptores. Se puede definir como el uso de cualquier agente (natural o sintético) que prolonge la vida de un fotorreceptor, incluso que mejore la función y el rendimiento. Un gran número de dichos agentes ahora han sido identificados (La Vail *et al.*, 1992),³² incluyendo el factor neurotrófico ciliar (CNTF), el cual ha sido probado exitosamente en modelos animales con degeneraciones retinianas. Sin embargo, la vida media de dichos agentes, es relativamente corta, requiriendo reposiciones frecuentes durante un tiempo de vida. Algunos pueden tener efectos secundarios graves debido a la multiplicidad de sus acciones.

El uso de nutrientes para retardar el proceso de la enfermedad en distrofias retinianas hereditarias ha recibido una amplia atención durante los últimos años, el trabajo AREDS no sólo demostró eficacia en el retraso de la DMRE, más recientemente, mostró resultados positivos en el retraso de la progresión

de la RP. Específicamente, Van Veen y Campochiaro con sus respectivos grupos han demostrado que los antioxidantes retrasan la muerte de los fotorreceptores en varios modelos animales de RP (Komeima *et al.*, 2007; Sanz *et al.*, 2007).^{31, 43} Sin embargo, con el uso de agentes farmacológicos es necesario realizar más trabajos en cuestión de seguridad y eficacia, así como para garantizar un número suficiente de fotorreceptores restantes para justificar el uso del tratamiento; en espera de algunos más efectivos y/o cura.

Cuando todos los fotorreceptores están muertos o no funcionan (enfermedad avanzada), dos tácticas principales se pueden emplear para reemplazar los fotorreceptores o al menos su función. Una ruta directa sería el trasplante de fotorreceptores y la terapia con células madre. A pesar del mucho tiempo y esfuerzo invertidos, sólo se han visto resultados modestos con el trasplante de fotorreceptores de ojos donadores a modelos animales con RP (Sagdu-llaev *et al.*, 2003).⁴⁴ El trasplante de células madre para reemplazar los fotorreceptores muertos es una alternativa atractiva al trasplante de capas de retina o de fotorreceptores de ojos donadores.

Las células madre se han encontrado en tejidos de mamíferos adultos, por ejemplo, las células madre de la retina en el margen ciliar (Tropepe *et al.*, 2000).⁵³ Además, se ha progresado en definir las condiciones en las que las células madre asumen la morfología y función de los fotorreceptores adultos. Resultados alentadores de MacLaren *et al.*, (2006)³³ demostraron cierto grado de función de los fotorreceptores reemplazados en un modelo animal con RP, pero es necesario tomar en cuenta las preguntas de seguridad, así como de la función antes de que la técnica pueda ser considerada para el tratamiento de degeneraciones retinianas en general.

La alternativa al trasplante de células madre es el uso de un dispositivo electrónico que sea capaz de traducir un estímulo luminoso en una respuesta eléctrica con la percepción final de una imagen visual. Esto podría ser por la estimulación directa de las células retinianas restantes (capa de la retina interna) o evadiendo el ojo completamente y estimulando directamente al cerebro. La primera, proporciona visión artificial con un implante electrónico funcional tomando el lugar de los fotorreceptores.

Dispositivos electrónicos: consideraciones generales

El proyecto más avanzado de la prótesis retiniana es dirigido por el Dr. Mark Humayun en *Doheny Eye Institute*, Escuela de Medicina USC, en asociación con *Second Sight Medical Products (SSMP)*. Iniciado originalmente por el Dr. Humayun y el Dr. Eugene de Juan Jr. hace aproximadamente dos décadas, actualmente se encuentra en la fase 2 del ensayo clínico. Los primeros trabajos en este ámbito se resumen en un artículo publicado por Humayun (2001).²²

Una prótesis electrónica retiniana ocupa el lugar de las células fotorreceptoras muertas o no funcionales. Traduce imágenes fóticas externas en señales eléctricas en la retina que por último son percibidas por el cerebro como imágenes visuales. Técnicamente, una pequeña cámara es montada detrás de los anteojos del paciente, la cual captura una imagen, y en algunos modelos del dispositivo envía la imagen en forma inalámbrica a un microprocesador para la conversión a una señal eléctrica, la señal se envía a un receptor especializado y luego al implante de microelectrodos en la retina. El implante transmite la señal a las células retinianas subyacentes las cuales después de un proceso preliminar envían la señal por el nervio óptico para su procesamiento final en el cerebro y así sintetizar una imagen visual (Figuras 3, 4 y 5).

Existen argumentos convincentes para el uso de prótesis electrónicas, tanto ahora como para el futuro. Una razón de esperanza de que la prótesis retiniana pueda ser exitosa, proviene del notable avance de los implantes cocleares (Jones *et al.*, 2008).²⁷ Aunque bastante simple, el éxito en la restauración de la audición demostró que al menos algunas neuronas secundarias eran viables y funcionales, es decir, las sobrevivientes a la degeneración transináptica, y que son capaces de transmitir información sensorial del dispositivo implantado.

El éxito del implante ocular depende de la viabilidad y funcionalidad de las neuronas secundarias de la retina. Una forma no invasiva de evaluar la presencia de neuronas viables en la retina interna y no su funcionalidad es mediante tomografía de coherencia óptica (OCT). Matsuo y Morimoto (2007),³⁶ ha examinado las retinas de varios sujetos con RP bajo OCT correlacionando la agudeza visual con el grosor retiniano. Ellos concluyeron que



Figura 3

Una cámara externa y un chip de procesamiento de imágenes se montan en las gafas del paciente. Esto captura la imagen visual, la pixeliza y envía la señal a través de un enlace de telemetría hacia el implante retiniano electrónico.

el OCT "puede ser usado como una prueba clínica para evaluar la viabilidad de la prótesis retiniana en el futuro".

Algunos grupos en el mundo están trabajando en dispositivos de prótesis visuales y cada uno tiene sus propios enfoques y tecnologías. Algunos de estos omiten el ojo completamente y, después del procesamiento electrónico de una imagen de la cámara de video, envían la señal visual directamente al cerebro. Algunos de los primeros en probar la estimulación eléctrica directa del cerebro en pacientes ciegos fueron Brindley y Lewin (1968).⁶

Después de la estimulación del polo occipital del hemisferio cerebral derecho por "una colección de receptores de radio", el paciente experimentó sensaciones de la luz (fosfenos) en la mitad izquierda de su campo visual. Dobbelle (2000)¹² también ha sido pionero en este esfuerzo, tratando de conectar una cámara de televisión a la corteza cerebral visual. Un trabajo más básico en una prótesis visual cortical ha demostrado que percepciones sensoria-

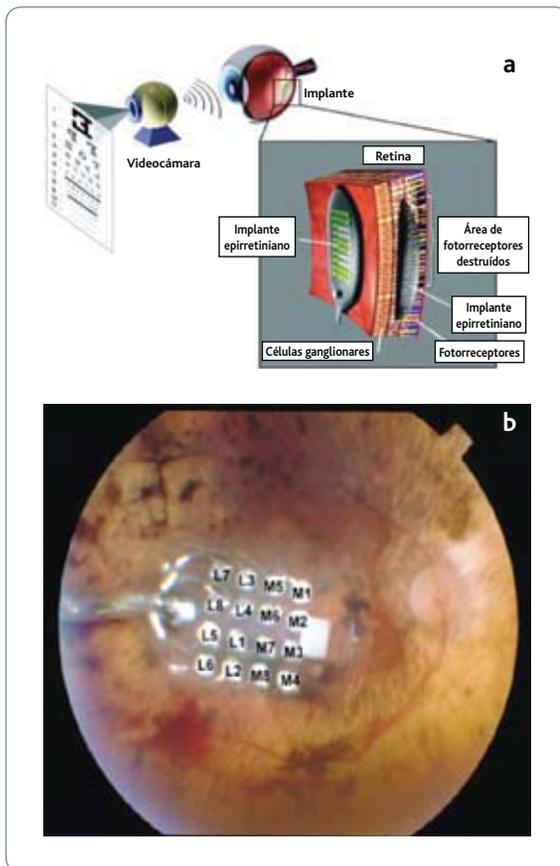


Figura 4

a) Se muestra la posición epirretiniana del implante así como la posición subretiniana localizada entre el EPR y las neuronas secundarias.
b) Fotografía de fondo de ojo de un paciente con RP implantado con una prótesis epirretiniana.

les pueden sucitarse o ser provocadas por "modestos niveles de corrientes eléctricas hacia la corteza" por el conjunto de electrodos de Utah (Normann *et al.*, 1999).³⁷ Del mismo modo, el implante cortical sofisticado realizado por Troyk *et al.*, (2005)⁵⁴ ha progresado hasta el punto en que hay probabilidad de un ensayo clínico futuro.

La mayoría de los grupos se centra en el ojo y emplea un implante intraocular. Algunos diseños del implante son muy recientes, por ejemplo, un sistema optoelectrónico que teóricamente podría estimular una densidad de píxeles de incluso 2 500 pix/mm² (Palanker *et al.*, 2005).³⁸ Otros han adoptado nuevos enfoques quirúrgicos. En este sentido, Tokuda *et al.*, (2007)⁵² han implantado un multichip estimulador en una carter escleral para lograr una estimulación transretiniana supracoroidea. Ellos fueron capaces de obtener potenciales evocados

eléctricamente (PEE) en la corteza visual utilizando este dispositivo. Se ha propuesto el uso de liberadores químicos (neurotransmisores) desde un dispositivo implantado (Peterman *et al.*, 2004)⁴¹, así como una interfase neural que utiliza pilares de nanotubos de carbono alineados verticalmente como microelectrodos (Wang *et al.*, 2006).⁵⁵

Otros enfoques de distintos grupos se encuentran bajo investigación, pero el resumen de estas actividades está fuera del alcance del presente capítulo. Los investigadores han adoptado un abordaje más directo con la implantación de electrodos directamente en la retina, utilizando un abordaje epirretiniano o subretiniano (Figura 4a). En el abordaje subretiniano, el implante electrónico se coloca en el espacio subretiniano entre las células del epitelio pigmentario y los fotorreceptores muertos o por morir (Figura 4a). En el abordaje epirretiniano, el implante se coloca en la superficie de la retina, es decir, sobre la capa de células ganglionares (Figura 4b). La aplicabilidad de dichos abordajes se ha revisado en varias publicaciones, Zrenner (2002);⁶⁵ Weiland *et al.*, (2005),⁶⁰ Winter *et al.*, (2007)⁶² y el reciente libro de Humayun *et al.*, (2007).²⁵ Optobionics fue la primera compañía que intentó un ensayo clínico aprobado por el gobierno de EUA mediante el uso de un implante de abordaje subretiniano con una prótesis de microfotodiodo basada en semiconductores (Peachey y Chow, 1999).⁴⁰

Desde el punto de vista teórico, el espacio subretiniano es quizás el lugar más lógico para la implantación de la matriz de electrodos, ya que coloca la prótesis cerca de los fotorreceptores muertos o moribundos. Ésta es una vía quirúrgica más difícil en comparación con otras como la ruta de la carter escleral o la ruta epirretiniana (descrita más adelante), lo que lleva a la posibilidad de complicaciones quirúrgicas más graves. El dispositivo optobiónico también padeció el hecho de que la corriente que generó fue a partir de energía de luz, es decir, pasiva, sin fuente de alimentación externa. A pesar de estos problemas, los reportes iniciales de esta retina artificial de silicón (RAS) mostraron que era segura y eficaz a la vez (Chow *et al.*, 2004).⁸

Todos los pacientes con RP implantados mostraron un incremento inesperado en la función visual. Curiosamente, esta mejoría incluyó áreas relativa-

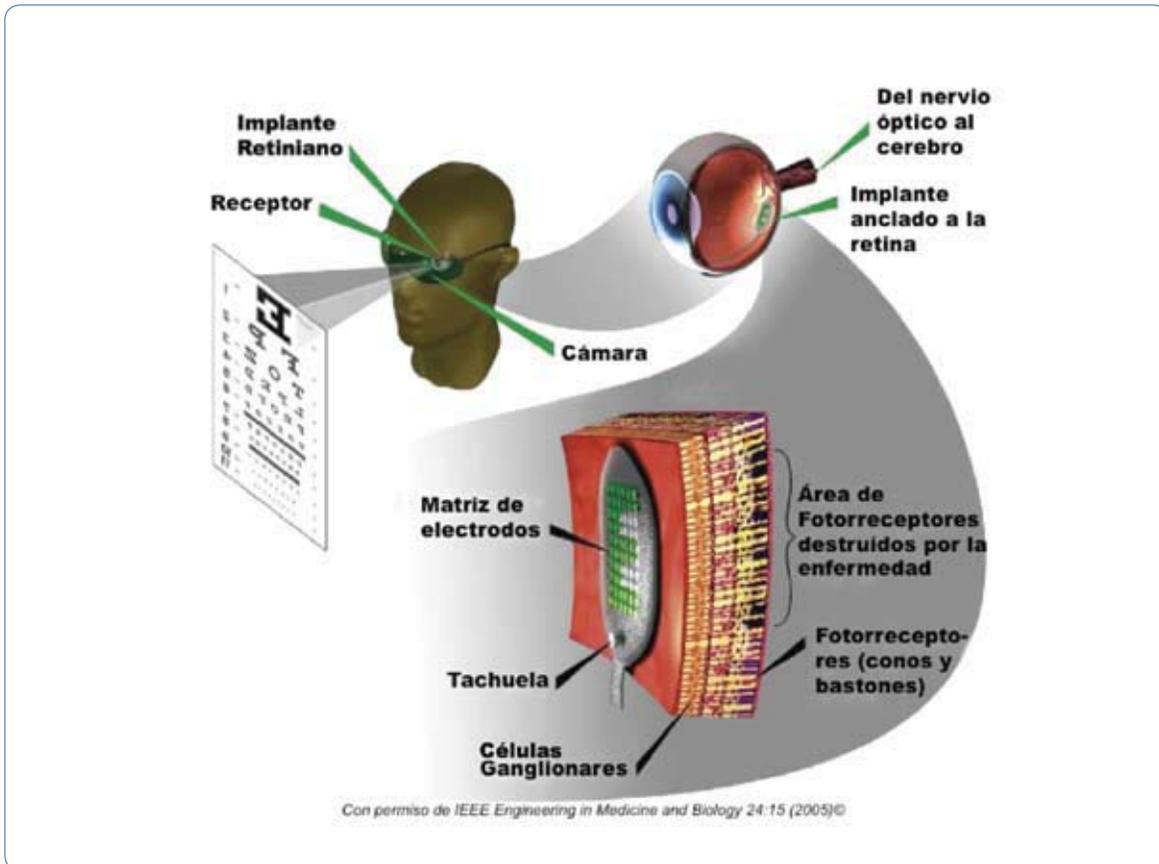


Figura 5

Componentes de una prótesis retiniana electrónica. (Superior izquierda) Imágenes externas como una cartilla visual son capturadas por una cámara miniatura montada detrás de los anteojos del paciente. (Superior derecha) Estas señales se envían a un microprocesador que convierte los datos en una señal electrónica, después a un receptor en el ojo y finalmente a un implante de microelectrodos clavado a la retina. La matriz de electrodos estimula las células retinianas subyacentes y su señal biológica es enviada a través del nervio óptico hacia el cerebro para la creación de una imagen visual. (Abajo) El área de la retina muestra una matriz de electrodos clavada hacia la cara frontal (vitrea) de la retina. (Adaptado con permiso de: *The Department of Energy newsletter*, 5 Enero 2008).

mente lejanas al implante, lo que sugiere un posible efecto de rescate generalizado "cono-neurotrófico" en la retina dañada por la presencia de la retina artificial de silicón (Chow *et al.*, 2004).⁸ Es bien conocido el hecho de que un número de agentes de supervivencia neuronal, encontrados normalmente en la retina, pueda prolongar la vida de los fotorreceptores y su función (La Vail *et al.*, 1992).³²

Estudios posteriores sobre la retina artificial de silicón (RAS) en un modelo de ratas RCS con degeneraciones retinianas confirman la hipótesis de que la implantación de una prótesis activa o inactiva resulta en rescate de fotorreceptores (Pardue *et al.*, 2005).³⁹ Desde que Optobionics no cumplió con los criterios del ensayo clínico en humanos, la compañía está inactiva.

Una versión más exitosa del dispositivo subretiniano es vista en el implante desarrollado por Retina Implant GmbH en Alemania, que también contiene microelectrodos sensibles a la luz.

Este dispositivo se ha probado extensamente en animales (Gekeler *et al.*, 2007)¹⁷ y se ha implantado en seres humanos. El Dr. E. Zrenner de la Clínica de Oftalmología en la Universidad de Tuebingen, encabeza el esfuerzo de investigación y los ensayos clínicos que hasta la fecha han incluido ocho pacientes durante un periodo de 30 días.

Este implante contiene una matriz 1 500 microfotodiodos sensibles a la luz en el espacio subretiniano, pero a diferencia del dispositivo de Optobionics, tiene una fuente de alimentación externa. Los microfotodiodos sirven para ajustar la fuerza del

pulso de estímulo basado en la intensidad de la luz que incide sobre el fotodiodo.

Este dispositivo experimental tiene un cable percutáneo a través del cual se aplican los pulsos de estímulos y señales de control. Sin embargo, debido a su empaquetamiento el dispositivo no puede ser utilizado por largos periodos en cada día, sólo puede ser encendido durante algunas horas. Se espera tener un implante permanente en un futuro próximo. Un líder en la ciencia del implante ha sido también el Proyecto del Implante Retiniano Boston dirigido por los Doctores Joseph Rizzo y John Wyatt Jr. Ellos han desarrollado nuevas estrategias de ingeniería, técnicas quirúrgicas, neuroimagen y pruebas en seres humanos, estudiando la eficacia perceptual a la estimulación de la matriz de electrodos en protocolos quirúrgicos a corto plazo (Rizzo *et al.*, 2003).⁴²

La alternativa a la implantación subretiniana es un abordaje epirretiniano donde el implante se coloca en la superficie de la retina. En este caso, existe una estrecha posición con las células ganglionares de la retina, aunque las células específicas estimuladas por este abordaje aún no se conocen. Sin embargo se ha puesto atención en localizar las células estimuladas eléctricamente mediante el uso de técnicas tales como el modelado matemático (Ziv *et al.*, 2005).⁶⁴ Sin embargo, específicamente para los implantes epirretinianos tres esfuerzos han progresado hasta ensayos clínicos.

Uno de ellos es el IIP-Technologies GmbH, que tiene un implante llamado implante de aprendizaje retiniano diseñado de tal forma que los pacientes puedan optimizar sus percepciones visuales en un diálogo mediado por computadora.

El trabajo humano en este campo se ha iniciado con los estudios de implantación en pacientes legalmente ciegos (Feucht *et al.*, 2005).¹⁵ También se ha demostrado en gatos que la activación de la corteza se obtiene por estimulación epirretiniana (Walter *et al.*, 2005).⁵⁸ Otro esfuerzo se ha denominado proyecto EPI-RET. Este implante tiene una computadora de aprendizaje neural llamada codificador retiniano, que trabaja de forma interactiva con el usuario para lograr la mejor imagen posible. Después de la implantación en dos conejos, Gerding *et al.*, (2007) declararon que "las zonas retinianas en contacto con los dispositivos im-

plantados presentan un daño estructural grave y desorganización".¹⁸

Un informe del Hospital Universitario de ojos en Aachen, Alemania, afirma que seis sujetos han sido implantados con un dispositivo de 25-electrodos que es relativamente grande e incluye una parte que reemplaza la lente ocular. El tercer esfuerzo, es el consorcio USC-SSMP, como se mencionó, probablemente es el más avanzado con un ensayo clínico aprobado a partir de 2002.

Bases morfológicas y neuronales para la implantación de una prótesis retiniana

La base morfológica que demuestra la viabilidad de un implante de retina se estableció en publicaciones destinadas a determinar si en pacientes con RP y con DMRE existía un número adecuado de neuronas de la retina interna posterior a la degeneración y muerte de los fotorreceptores, para que así, estas neuronas actúen como una "plataforma" para el implante de la prótesis.

En RP, se comprobó que había preservación importante de las capas de la retina interna, al inicio de la enfermedad. Stone *et al.*, (1992)⁴⁹ reportaron que, en la región macular de ojos donados de pacientes con distintos tipos de RP, efectivamente existía una pérdida de células ganglionares, pero que un número significativo de células persistía al incrementar la excentricidad. Santos *et al.*, (1997)⁴⁵ encontraron que en la región macular de la retina, 30% de las células ganglionares estaba "histológicamente intacto" junto con 78 y 88% de células de la capa nuclear interna, en grupos de pacientes con RP moderada y grave, respectivamente (Figura 6).

Análisis morfométricos de la retina extramacular demostraron menor preservación de la capa nuclear interna y la capa de células ganglionares (Humayun, 1999).²¹ Un trabajo paralelo en la región macular de pacientes con DMRE demostró que la capa de células ganglionares y la capa nuclear interna de los pacientes con atrofia geográfica (AG) (Kim *et al.*, 2002a)²⁹ y DMRE disciforme (Kim *et al.*, 2002b)³⁰ están relativamente bien conservadas en comparación con la capa nuclear externa.

La morfometría muestra un número significativo de células que permanecen en la retina interna, en los casos más avanzados de degeneración reti-

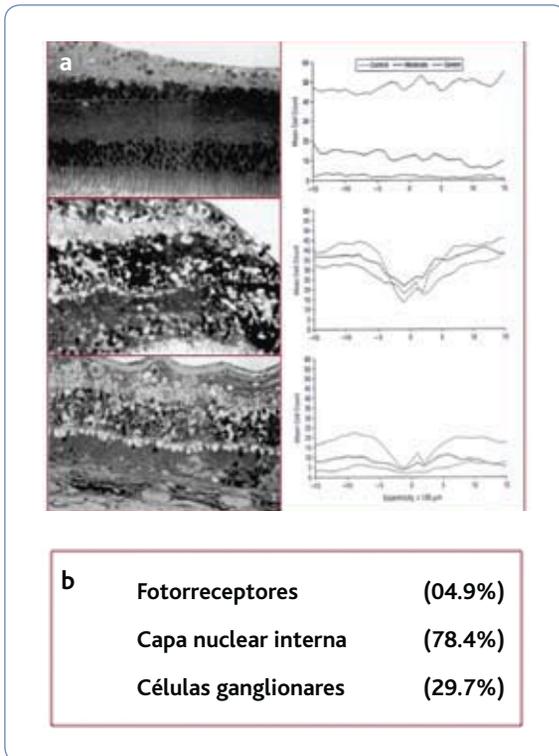


Figura 6

a) Histología de distintas capas de retina, las gráficas muestran el número de células de dicha capa (y) en pacientes normales (control), pacientes con RP moderada y pacientes con RP grave. Tomando como centro la fovea y extendiéndose 30° hacia fuera de ella (x). (superior) capa de fotorreceptores, (media) capa nuclear interna, (inferior) capa de células ganglionares. b) Muestra el promedio en porcentajes del número de células conservadas en pacientes con RP moderada-grave (Santos *et al.*, 1997).

niana, se pueden encontrar marcadas anomalías en la mayoría del resto de los tipos celulares de la retina (Figuras 8a y 8b). Por ejemplo, el estudio de la retina de pacientes donadores con RP, Fariss *et al.* (2000),¹⁴ encontraron que los bastones, células amacrinas y horizontales restantes, mostraban brotes de neuritas. Se observó que muchas de estas neuritas anormales contactaban las superficies de las células de Müller positivas para GFAP.

Otros aspectos de la remodelación neural se han reportado en modelos animales con degeneraciones retinianas (Marc *et al.*, 2003).³⁵ Junto con los brotes de neuritas, la formación de conexiones crípticas y la autoseñalización, existe movimiento de las células amacrinas y horizontales hacia la capa de células ganglionares. Las células de Müller también aumentan significativamente la síntesis de filamentos intermedios con la formación de una densa

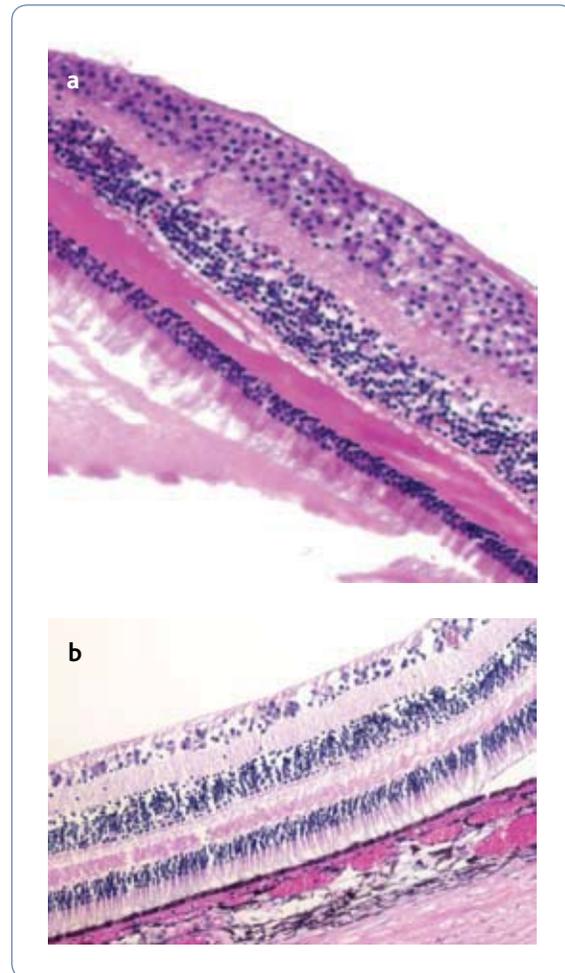


Figura 7

Histología de una retina normal en un paciente sano, tinción H&E 20x. a) Área macular. b) Área perimacular donde existe una menor cantidad de células ganglionares.

capa fibrótica en el espacio subretiniano, sellando efectivamente la retina de la coroides (Figura. 9). Todos estos cambios patológicos tienen repercusiones para el éxito final de los implantes retinianos.

Sin embargo, en los estudios de las conexiones del SNC descritos a continuación, parecería que permanecen suficientes neuronas retinianas internas (células ganglionares) de manera que puedan enviar una señal visual por el nervio óptico hacia el cerebro. Del mismo modo, los brotes de neuritas y las conexiones inadecuadas entre neurona-neurona y neurona-glía, pueden disminuir el paso de señales adecuadas, pero una vez más, estudios en pacientes humanos con RP avanzada demuestran que al menos algunas señales llegan.

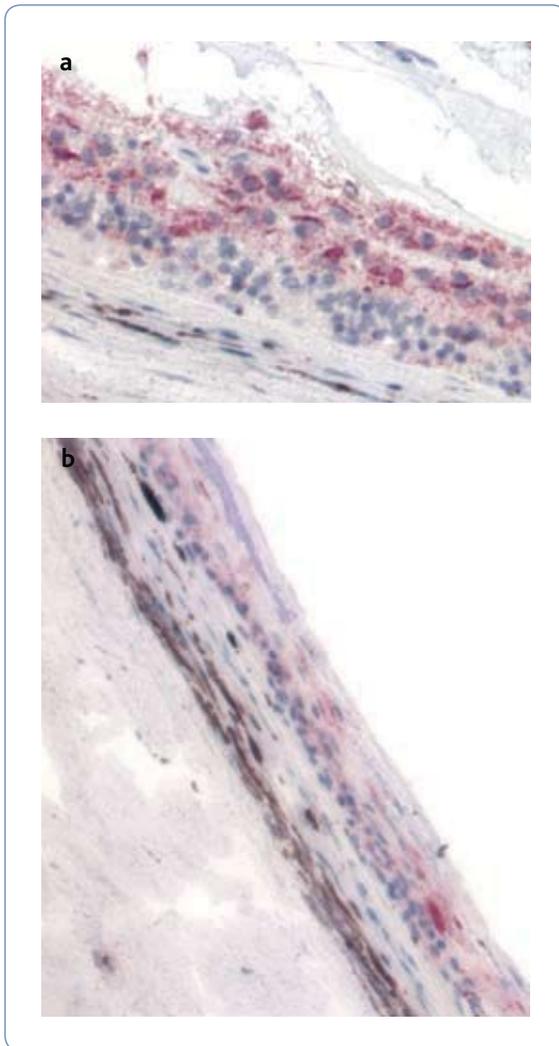


Figura 8

Paciente con retinitis pigmentosa avanzada (AV: PL). **a)** Área macular, donde se observa la presencia de células ganglionares y de la capa nuclear interna, con ausencia de fotorreceptores (40x). **b)** Área perimacular; nótese ausencia de células ganglionares con escasas células de la capa nuclear interna (20x). Tinción anticuerpo monoclonal Neurofilament H Non-Phosphorylated SMI 32.

Además, existe la posibilidad de que con la plasticidad neuronal, la imposición de una señal visual desde el implante pueda conducir a la realineación de las conexiones en la retina y/o el cerebro a una configuración más normal. Por último, la formación de un sello gliótico al nivel del borde de los fotorreceptores degenerados podría ser un impedimento significativo para la restauración de la función por la prótesis colocada en el espacio subretiniano, pero probablemente tendría poco impacto sobre la colocación epirretiniana del dispositivo.

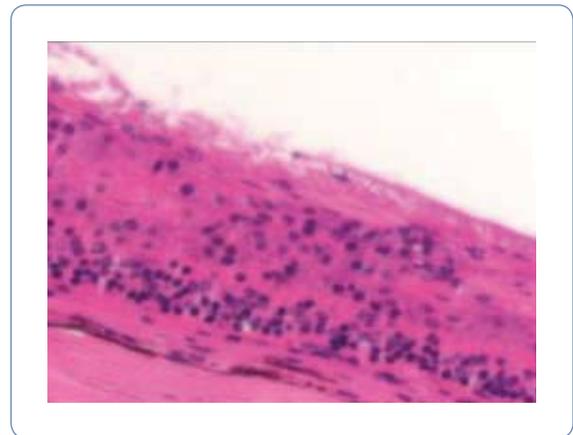


Figura 9

Remodelación neuronal, desorganización de las capas retinianas en paciente con RP avanzada (H&E 40x).

Conexiones centrales en degeneraciones retinianas y la implantación de la prótesis

Teniendo en cuenta que suficientes células de la retina interna están presentes en casos de degeneración retiniana, en donde un dispositivo de microelectrodos puede ser implantado, la pregunta clave es si el cerebro puede "ver" una imagen visual adecuada. Específicamente, ¿puede el cerebro recibir la señal visual de las demás capas internas de la retina e interpretarla como una representación equitativa de la entrada de la imagen desde la cámara de video?

Es posible que las conexiones centrales estén dañadas en el proceso degenerativo o que se degeneren en respuesta a la falta de uso (es decir, la falta de información visual) en los años de ceguera eficaz. Para responder al menos en parte a esta pregunta, Humayun *et al.*, (1996)²³ evaluaron la estimulación directa de la superficie retiniana en sujetos con RP y agudeza visual de escasa o nula percepción de luz. La estimulación eléctrica focal se llevó a cabo utilizando conductores monopares y bipolares en una forma controlada.

Los resultados demostraron que la estimulación eléctrica obtuvo percepción visual, vista por los sujetos como puntos discretos de luz (fosfenos). Algunos sujetos podían seguir el movimiento de un electrodo estimulado y percibir dos fosfenos en respuesta a la estimulación de dos electrodos independientes. Es importante destacar que los fosfenos fueron percibidos en el área correspondientemente

estimulada de la retina interna. En estudios de seguimiento, Humayun *et al.*, (1999) examinaron de nuevo el patrón de estimulación de la retina humana en pacientes con RP o con DMRE en estadios terminales.²⁴ Estos estudios confirmaron que los sujetos podían ver fosfenos en respuesta a los electrodos y obtener información valiosa en cuanto a la amplitud de corriente necesaria para producir una percepción, la necesidad de aproximar los electrodos a la retina y las diferencias entre los umbrales de las áreas macular y extramacular de la retina (Figura 10). En conjunto, todos estos estudios muestran que el cerebro puede responder a la estimulación de la retina, incluso después de largos años de poca o nula percepción de luz. Los efectos de la privación visual y la relativa plasticidad del sistema visual se han revisado recientemente (Fine, 2007).¹⁶

En una serie paralela de experimentos, Weiland *et al.*, (1999)⁵⁹ examinaron los posibles sitios retinianos de percepción visual inducidos eléctricamente. En este caso, los ojos de dos sujetos normales fueron sometidos a daño por láser, creando así un área de degeneración retiniana rodeada de retina normal. Estas áreas fueron analizadas con un dispositivo estimulador de mano colocado dentro del ojo sobre las porciones dañadas y normales de la retina. Los ojos a prueba estaban programados para exenteración por presentar cáncer cerca del ojo. El procedimiento con láser se realizó unos días antes de la cirugía de exenteración, y el procedimiento de estimulación se realizó previo a la cirugía. Se encontró que una variedad de percepciones podrían ser vistas por los sujetos tratados con láser de kriptón rojo, donde existe ablación de la retina externa y deja las células de la retina interna relativamente intactas. Sin embargo, no se percibieron fosfenos en las zonas tratadas con láser de argón verde, que daña tanto la capas nucleares externas e internas. Esto sugiere que la estimulación eléctrica puede ser eficaz en la retina dañada, que el sitio de dicha estimulación son las neuronas de la retina interna y que la señal se puede transmitir al cerebro. Más recientemente, Schiefer y Grill (2006)⁴⁶ estudiaron los sitios de excitación retiniana después de la estimulación eléctrica epirretiniana. Encontraron que la estimulación fue altamente dependiente de la geometría física entre el electrodo y las células ganglionares subyacentes. Los umbrales más bajos fueron cuando el

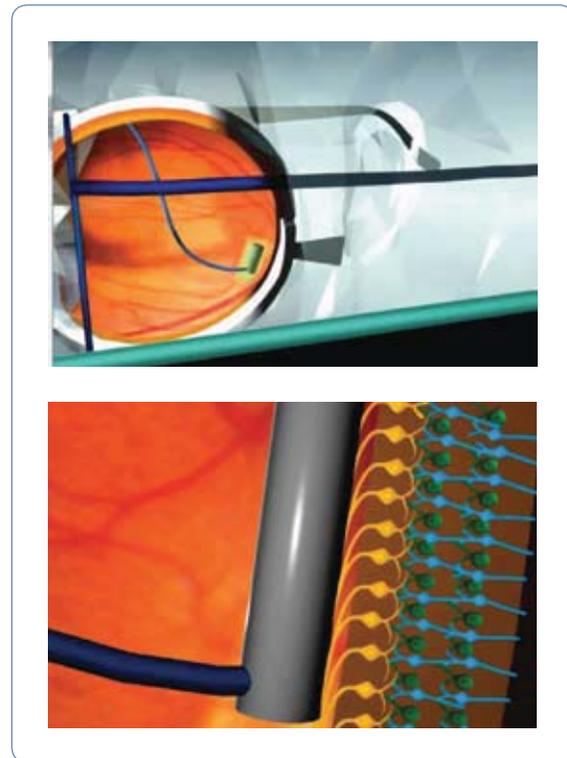


Figura 10

Matriz de electrodos en contacto directo con la capa de células ganglionares.

electrodo se colocó cerca de la curva característica de 90° del axón de la célula ganglionar; esto tal vez explique por qué la estimulación epirretiniana resulta en la producción de fosfenos puntiformes más que difusos.

Percepción visual: mediciones en baja visión y procesamiento cerebral después de la intervención terapéutica

Además de establecer la base morfológica para la implantación de una prótesis en la retina, así como si las conexiones centrales aún permanecen funcionales; se debe superar el problema de identificar pequeñas mejoras fiables y reproducibles en la visión de pacientes con RD avanzada. Según la definición de Dagnelie (2008)¹⁰ en una revisión reciente, la pérdida visual en pacientes con RP no es una variable simple, va desde discreta con visión normal, baja visión y ceguera. Es más bien una gradación interminable de la disminución constante del nivel visual. Esta pérdida continua determina en gran medida el nivel de actividad, rendimiento,

independencia, calidad de vida, etc. de la persona afectada. Por lo tanto, la restauración visual a través de un dispositivo electrónico debe ser considerada en el presente continuo para cada individuo, empujando por los pacientes más gravemente afectados (ciegos totales) pero posiblemente aplicables a los parcialmente invidentes tanto en los sujetos con RP y como en los sujetos con DMRE. Las pruebas en pacientes con implantes retinianos son igualmente complejas ya que también deben ser individualizadas en función del nivel inicial de discapacidad y el nivel de restauración visual.

Sin embargo, esto no es un problema sin solución. En esta revisión, Dagnelie define tres enfoques básicos para medir la función visual en pacientes con muy baja visión. Se trata de una simple detección de luz, su localización, y la percepción de su movimiento, por lo general de una fuente de luz específica. También hay características visuales (incluso en muy baja visión) que son medibles. En el Cuadro 1, Dagnelie nos proporciona una jerarquía de funciones, desde la percepción de luz hasta la agudeza estéreo. Cada uno de estos tiene un desempeño definido desde la orientación simple hasta el enroscamiento relativamente complejo. Así, las tareas simples son diseñadas de tal manera que cada uno de los ocho niveles diferentes de función puedan ser evaluados y por lo tanto proporcionar una buena medición de la función visual.

También se han hecho estímulos visuales con prótesis retinianas en sujetos con visión parcial o total, esto es para estimar el nivel de rendimiento que

se puede esperar en pacientes afectados, utilizando el dispositivo electrónico (Walter *et al.*, 2007).⁵⁷ De esta manera, la información se puede ganar no sólo en el funcionamiento y en los efectos de aprendizaje en la medición de baja visión, sino también en la utilidad de simples paradigmas experimentales, como el uso de patrones cuadrados en tablero de ajedrez de las pruebas para los pacientes implantados.

Wilke *et al.*, (2007)⁶¹ señalaron que el uso de dispositivos de visión artificial (AVD) podría dar resultados muy diferentes a los de visión normal y que nuevas estrategias de pruebas podrían ser necesarias para evaluar adecuadamente el rendimiento visual con estos dispositivos. Ciertamente, las pruebas más ampliamente utilizadas para la función visual son las de agudeza visual y campo visual, pero estas medidas son insuficientes cuando se enfrenta con una visión muy baja, como en la percepción de luz, y son insuficientes también para medir los pequeños cambios encontrados con la primera generación de la prótesis visual. Del mismo modo, la electrorretinografía y el patrón electrorretinográfico a menudo se utilizan para evaluar la función retiniana externa e interna respectivamente, pero de nuevo, puede que no sean de la resolución suficiente para detectar pequeñas mejoras en la visión de pacientes implantados. Para minimizar estos problemas, Wilke y sus colegas proponen una batería de pruebas basadas en un enfoque de tres pilares de tal manera que "información suficiente" es obtenida en la eficacia de un dispositivo de visión artificial (AVD) en pacientes gravemente afectados visualmente, así como la información necesaria para el desarrollo futuro. El primer pilar consiste en pruebas psicofísicas estandarizadas que pudieran ser aplicables a la condición visual, pero como se ha señalado por los autores, estas pruebas son probablemente lo menos relevante para las condiciones de la vida real que presenta el paciente en su vida diaria. El segundo pilar consiste en las pruebas relacionadas con las actividades del día a día del paciente, como la movilidad y habilidades de navegación. Estas podrían ser las más pertinentes para evaluar la utilidad de la prótesis retiniana, pero pueden ser menos objetivas que la prueba estándar, a menos que sean cuidadosamente monitoreadas y controladas. El tercer pilar es el más subjetivo, ya que solicita la evaluación del paciente y las impresiones en cuanto a la utilidad de los dis-

| Función | Rendimiento |
|-----------------|-------------------|
| Luz | Orientar |
| Proyección | Apuntar |
| Movimiento | Seguir |
| Color | Seleccionar |
| Forma/patrón | Clasificar |
| Estructura 3-D | Navegar/manipular |
| Hiperagudeza | Alinear |
| Agudeza estéreo | Enrollar |

CUADRO 1. Ejemplos de aspectos medibles de visión. Los ejemplos están ordenados de lo más simple a lo más complejo. Cada línea en la columna de la izquierda menciona una función visual específica. La columna de la derecha corresponde a una tarea visual (rendimiento) donde la función es un requisito previo.

positivos de visión artificial (AVD) en formato de un cuestionario cuidadosamente elaborado. Sin embargo, en conjunto, estos tres muy distintos métodos de prueba, podrían dar la mejor evaluación posible de una mejoría visual con el uso del dispositivo. En general, lo que se necesita es un método exacto y reproducible para vincular las pruebas visuales con la capacidad funcional del mundo real en pacientes con muy baja visión (Figuras 12, 13a y 13b).

A pesar de estos obstáculos, se han ideado una serie de pruebas psicofísicas en animales, estas son importantes en las pruebas preclínicas de la prótesis y de otras estrategias de tratamiento; también podrían ser aplicables a los seres humanos. Por ejemplo, la prueba optocinética de la agudeza visual, que, por inferencia, da información sobre la función del cerebro (Thomas *et al.*, 2004b).⁵¹ Además, las respuestas directas se pueden medir desde el colículo superior después de una intervención terapéutica en ratas con degeneración retiniana (Thomas *et al.*, 2004a).⁵⁰ Smirnakis *et al.*, (2005)⁴⁸ usó resonancia magnética funcional (fMRI) para ver si hubo cambios en el área V1 del cerebro de un mono después de lesión retiniana binocular, en este estudio se mostró que la topografía cortical no se modificó. Eckhorn *et al.*, (2006)¹³ han medido las respuestas corticales a la estimulación de la retina del gato y determinaron que las resoluciones resultantes temporales y espaciales son "suficientes para el útil reconocimiento de objetos y el comportamiento visual-motor". De hecho, la prueba visual definitiva debe hacerse en el cerebro en lugar de en la retina, ya que las señales retinianas más fuertes no garantizan una imagen visual cortical coherente. De hecho, la evidencia apunta a la pérdida de la función neural en la ceguera de larga evolución, en un escenario de "usar o perder". También es preocupante la posibilidad de que en el desarrollo temprano se afecten dichas vías con disfunción grave o displasia de los fotorreceptores, es decir, con la pérdida de los impulsos aferentes, ni siquiera se podrían formar los primeros caminos visuales entre la retina y el cerebro ya que las señales no son percibidas por la retina. Aunque esto último aún no se ha evaluado directamente en situaciones tales como la ceguera temprana en humanos LCA, es claro en experimentos con animales donde alguna medición de visión es posible. Por ejemplo, la restauración visual (tanto

la función del cono como la del bastón) a través de la terapia de sustitución génica se ha observado en un modelo canino LCA de disfunción retiniana. Estos son mutantes RPE65, en donde los fotorreceptores permanecen relativamente intactos morfológicamente, pero pierden su función (Acland *et al.*, 2005).¹ Esta restauración de la visión implica la existencia de rescate de las conexiones ya formadas o que existe la formación de nuevas conexiones sinápticas funcionales una vez que la percepción de la señal (es decir, la luz) es restaurada después de la transferencia exitosa de genes. Aguirre *et al.*, (2007)³ exploraron el procesamiento visual de estos perros mutantes utilizando fMRI. Ellos encontraron que, antes de la terapia, la respuesta cortical mínima podría ser detectada en las áreas visuales primarias de la circunvolución lateral. Sin embargo, después del tratamiento, las respuestas corticales fueron incrementadas notablemente.

En paralelo, sujetos humanos con LCA se estudiaron con resonancia magnética estructural por Aguirre y colaboradores y se constató que han conservado la anatomía de la vía visual y activación cortical detectable a pesar de la experiencia visual limitada. Del mismo modo, las vías visuales centrales se encontraron intactas en un segundo modelo de LCA, el ratón mutante CEP290 (Cideciyan *et al.*, 2007).⁹ Schoth *et al.*, (2006)⁴⁷ usaron imágenes del tensor de difusión (DTI) para evaluar el nivel de organización de la radiación óptica en sujetos con ceguera adquirida comparado con sujetos con visión normal. DTI evalúa la integridad de los tractos de fibras grandes, tales como la radiación óptica. Los investigadores descubrieron que tanto las fibras como los tractos piramidales parecen ser normales en sujetos ciegos sin degeneración axonal de la radiación óptica. En conjunto, todos estos datos indican que la imposición de una señal visual incluso en el paciente con ceguera de larga evolución con una prótesis electrónica puede resultar no sólo en la restauración de la función retiniana, sino también en el reconocimiento del cerebro y el procesamiento de la señal, produciendo una imagen visual.

El protocolo clínico y las pruebas del dispositivo epirretiniano

Como se mencionó anteriormente, el dispositivo más desarrollado en este momento es el elaborado

con ingeniería en las pruebas clínicas vigentes por SSMP, el cual se concibió originalmente por el Dr. Mark Humayun y el Dr. Eugene de Juan, Jr. en la Universidad de Duke. Este trabajo fue continuado por el Dr. Humayun junto con el Dr. James Weiland, el Dr. Robert Greenberg (ahora con SSMP), y otros de la Universidad de Johns Hopkins y actualmente en "Doheny Eye Institute", y "USC School of Medicine". El diseño del implante de la primera generación era simple; una matriz de silicón-platino con 16 electrodos (matriz de 4x4) (Figura 14) tocando o al menos cerca de la retina. Una tachuela asegura la matriz a la retina (Figura 11). Como se mencionó anteriormente, una cámara externa y un chip de procesamiento de imágenes se montan en las gafas del paciente. Esto captura la imagen visual, la pixeliza y envía la señal a través de un enlace de telemetría hacia el implante retiniano electrónico. El implante produce un patrón de pequeñas corrientes eléctricas que aproximan la imagen visual inicial. Adecuadas neuronas subyacentes de la retina se activan, dando lugar a un patrón de puntos en cada punto de estimulación. En su conjunto, teóricamente produce una imagen semejante a la formada por una impresora de matriz de puntos. Aunque aún no se sabe cuales células de la retina (por ejemplo, ganglionares, bipolares, o ambas, etc.) son activas en la aceptación de la señal, se presume que estas células restantes procesan la señal de la manera más normal posible (basado en la gravedad de la enfermedad de cada individuo), pasándola por el nervio óptico para el procesamiento cerebral final y la percepción supuesta de una imagen específica (Figura 5).

En 2002, la fase 1 de un ensayo clínico aprobado por la FDA comenzó con el dispositivo de 16-electrodos (Argus-I, A-16). Por último, seis pacientes con RP avanzada que tenían poca o nula percepción de luz recibieron el implante. Aunque esta fase de seguridad de la prueba ha sido completada exitosamente, se ha continuado con la realización de pruebas a estos pacientes lo más posible hasta la fecha actual. Es importante destacar que con todos los dispositivos implantados se ha visto seguridad, sin presentar secuelas importantes; a pesar de esto, un dispositivo fue retirado por problemas de salud no relacionados con patología ocular. Sorprendentemente, también se observó algo de eficacia en los

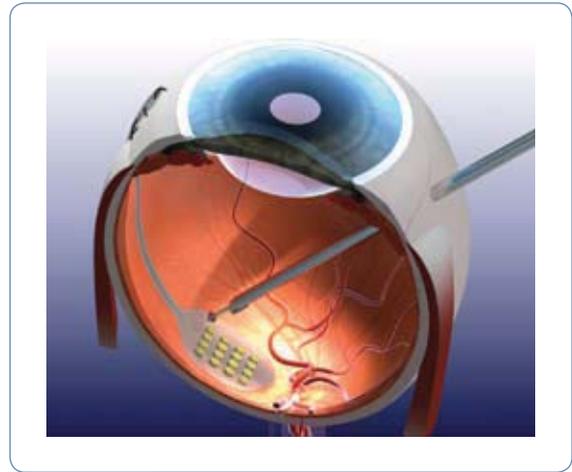


Figura 11

Argus I, fijado en área macular por medio de una tachuela (*tack*) la cual perfora hasta esclera, la matriz de silicón con sus 16 electrodos presenta un cable el cual sale del ojo por una esclerotomía.

pacientes implantados. Todos los pacientes tenían restauración de la percepción de la luz y todos vieron discretos fosfenos. Después de un tiempo, también pudieron realizar tareas visuales, espaciales y de movimiento. El resto de los pacientes actualmente está usando sus dispositivos exitosamente en sus hogares. La primera publicación de un paciente implantado informó las primeras 10 semanas de prueba (Humayun *et al.*, 2003).²⁶ El paciente tenía RP ligada al cromosoma X sin percepción de luz en su ojo derecho implantado (50 años) y escasa percepción de luz en el ojo control izquierdo. Tras un período de entrenamiento, este paciente pudo describir la ubicación relativa de los fosfenos generados por la activación de determinados electrodos individuales, realizada en el laboratorio con condiciones de prueba doble ciego. Por ejemplo en una prueba de elección forzada con dos alternativas, el paciente tuvo gran éxito para distinguir entre pares de electrodos activados, alineados de forma vertical y los alineados de forma horizontal. Los potenciales corticales fueron evocados por estimulación retiniana a través del dispositivo. Se encontró que la localización relativa de las percepciones correspondía con la posición de un electrodo en particular activo. Además, se encontró que había una buena correlación entre el brillo percibido y el nivel de estimulación, lo que demuestra que, junto con la simple percepción de luz, también puede ser restaurada la capacidad de discernir entre los diferentes niveles

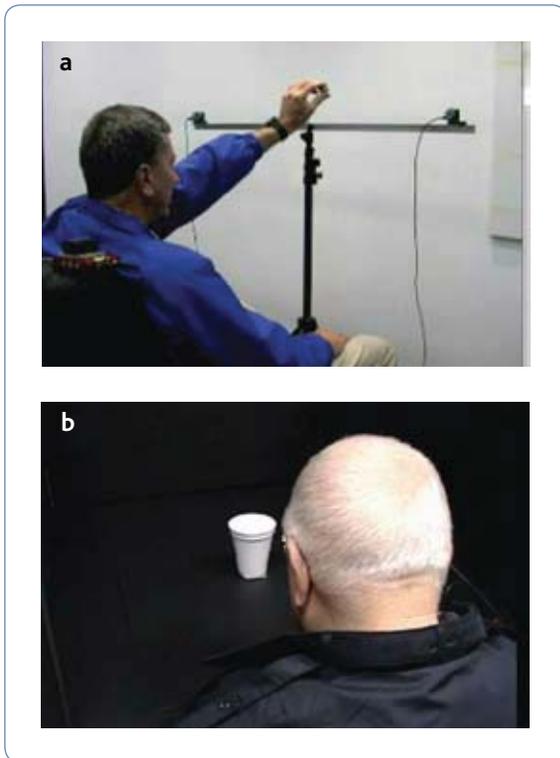


Figura 12

a) Sigue movimientos, b) Localiza un objeto.



Figura 13

a) Camina sobre la línea recta, b) Se dirige hacia otro objeto, alejándose de la línea recta.

de luz. Por último, los ensayos sobre el uso de la unidad de la cámara junto con el implante de retina también fue exitoso, junto con las pruebas descritas anteriormente cuando los electrodos fueron directamente activados. Con la unidad de la cámara activa, la presencia o ausencia de luz ambiental se pudo determinar, así como la dirección del movimiento de los objetos de prueba. Una de las lecciones importantes de esta prueba inicial fue que la restauración visual es un proceso de aprendizaje que lleva tiempo. Específicamente, la capacidad de localizar fosfenos en el campo visual correcto, aumentaba notablemente con el uso. Del mismo modo, el efecto de aprendizaje se observó con el mayor uso de la unidad de la cámara.

Mahadevappa *et al.*, (2005)³⁴ ampliaron el informe inicial en un solo paciente a resultados a largo plazo en tres pacientes implantados. Específicamente, los valores de umbral e impedancia fueron investigados en un intento de obtener información crítica en cuanto a la carga necesaria para inducir una percepción sin causar daño al delicado tejido retiniano subyacente. Estudios previos a corto plazo

en seres humanos (Humayun *et al.*, 1999)²⁴ indicaron que era necesario un nivel de corriente relativamente alto para inducir un fosfeno, que con el implante de un dispositivo permanente, podría causar daños a la retina durante un tiempo. Para estos estudios, el implante retiniano (matriz) estaba conectado a un estimulador el cual controlaba con precisión cada electrodo individual en la matriz. Al mismo tiempo, se realizaron mediciones con OCT para determinar la distancia entre la matriz y la retina, esta geometría sin duda puede desempeñar un papel en los requerimientos de energía. Se encontró que los umbrales variaban considerablemente entre los tres sujetos (24–702 mA con un pulso de 1 ms). Sin embargo, estos valores fueron menores que los observados en los estudios a corto plazo originales, es decir, los valores necesarios para obtener una percepción. Se encontró que los umbrales se incrementan con el tiempo. Esto podría deberse a varios factores, muy probablemente al despegamiento de la matriz de la superficie retiniana. La variabilidad también se observó en los valores de impedancia. Al



Figura 14

Implante epirretiniano ARGUS I.

igual que con los umbrales, esto probablemente se debe a las diferencias de la distancia entre la matriz de electodos y la retina en los diferentes sujetos y a los cambios con el tiempo. Los estudios muestran la importancia de controlar la distancia entre el implante y el tejido subyacente (Figura 15). Si la matriz está a 0.5 mm de la retina, no se observa correlación entre esta distancia y el umbral o la impedancia. Como era de esperarse, a mayor distancia, umbrales más elevados y valores de impedancia más bajos. Sin embargo, el mensaje fundamental de estos estudios, es que los valores relativamente bajos de umbral permiten continuar con las pruebas de una manera segura.

Generalmente los pacientes implantados, comienzan con una visión muy baja o ninguna en absoluto, esto puede evaluarse mejor a través de puntuación de las tareas simples que son relevantes para la vida cotidiana. Yani *et al.*, (2007)⁶³ lo han hecho con tres sujetos con RP con el implante Argus 1, es decir, con la matriz de 16 electodos. Debido al diseño del dispositivo, el implante puede ser controlado por la cámara de video o por una computadora independiente. Los valores umbrales y de impedancia fueron medidos para poder correlacionar estos valores con el nivel de ejecución de tareas. Para evaluar el fun-

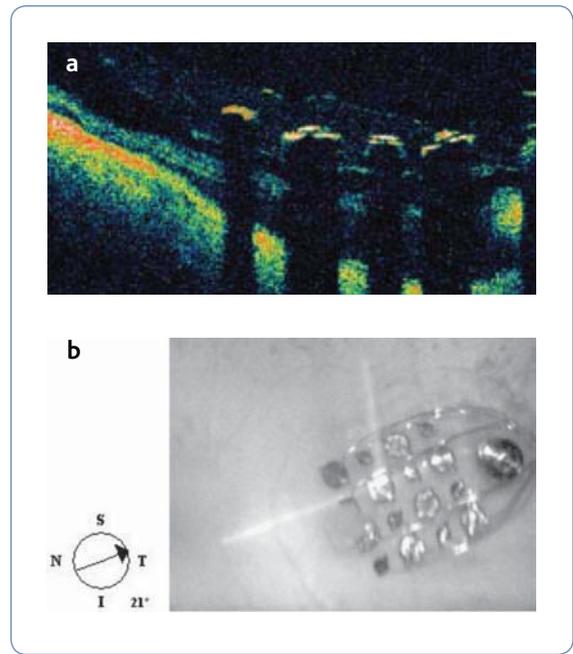


Figura 15

Distancia entre la matriz de electodos y la retina subyacente, medida por OCT.

cionamiento del dispositivo, se realizaron ensayos (pruebas) preliminares con el implante de electodos controlado por una computadora operada por el investigador. De esta manera, varias áreas de la función pudieron ser evaluadas: la discriminación entre electodos individuales, la activación secuencial de pares de electodos, y la discriminación por el sujeto entre filas y columnas de cuatro electodos. En todas estas actividades, los pacientes calificaron significativamente mejor que los controles. Después de esto, una serie de tareas sencillas fueron diseñadas para ser realizadas por el paciente utilizando la cámara de video. Éstas fueron similares a las teóricamente señaladas por Dagnelie (2008) en el Cuadro 1. El Cuadro 2 resume estas tareas.

Operacionalmente, barras blancas u otros objetos (con fondo negro) fueron pasados por delante de la cámara de video bajo condiciones ambientales de luz de habitación (Figuras 16 a y b). En general, los pacientes obtuvieron buenos resultados en múltiples interacciones de la mayoría de las tareas. Sin embargo, en la tarea de discriminación de movimiento, se les pidió a los pacientes mantener la cabeza inmóvil, para no confundir la percepción del movimiento (Figura 12a). En estas condiciones, no

| Tarea | Ejemplo |
|------------------------------|---|
| Discriminación de movimiento | Movimiento de barras blancas |
| Detección espacial | Localización de la barra blanca |
| Recuento de objetos | Detección de 0-3 objetos |
| Discriminación de la forma | Discriminación de los ángulos de las barras blancas |
| Identificación de objetos | Identificación de objetos comunes |

Nota: las tareas están designadas a mediciones fiables de funciones específicas de la vida cotidiana y son descritas más ampliamente en el texto. (Modificada por Yani *et al.*, 2007).

CUADRO 2. Tarea medible

les fue tan bien. Esto fue probablemente debido al pequeño campo de visión que ofrece la cámara (15° de ángulo visual). En los casos en que la exploración de la cabeza fue permitida (otras tareas enumeradas en el Cuadro. 2), todos los pacientes obtuvieron una puntuación por encima del nivel de azar (controles). Particularmente convincentes fueron los resultados de la tarea de discriminación de objetos en la que se les pidió a los pacientes distinguir entre un plato, un cuchillo o un vaso colocados delante de ellos sobre un fondo oscuro (Figura 12b). Pruebas repetidas dieron resultados muy por encima de las posibilidades 67, 73 y 63% con $P < 0.001$. Así, en general, los pacientes se desempeñan mejor con el implante, aunque se observaron diferencias entre ellos. Esta variación era de esperarse debido a muchas razones como las diferencias en edad, tipo/estadio/gravedad de la enfermedad, colocación del implante, la atención del paciente, etc. Resultados positivos se obtuvieron en los tres pacientes con RP avanzada y con el dispositivo inicial de baja resolución, sin embargo, es alentador y es un buen augurio para el éxito posible en estudios futuros con modelos mejorados del dispositivo. Como concluyen los autores "los resultados sugieren que una prótesis epirretiniana de baja resolución puede proporcionar información visual que se puede utilizar para realizar simples tareas visuales que son imposibles con la visión natural de percepción de luz por el sujeto."

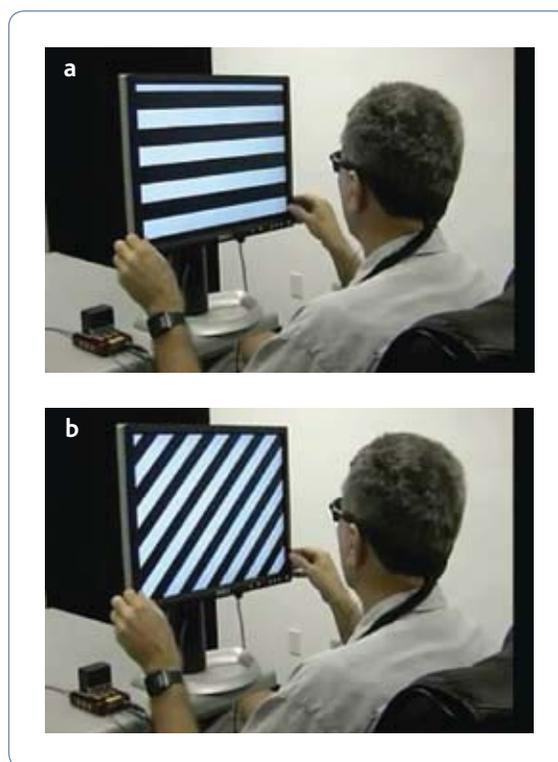


Figura 16

Discrimina la orientación de las barras blancas sobre un fondo negro.

Estudios futuros

Desde la publicación de estos resultados alentadores, se ha progresado en mejorar el dispositivo de prótesis retiniana USC-SSMP y en ensayos clínicos de otros dispositivos protésicos por muchos de los otros excelentes grupos que trabajan en este campo. Por ejemplo, estudios básicos sobre el funcionamiento del implante continúan en los pacientes implantados con el dispositivo Argus 1 (16 electrodos) SSMP. De Balthasar *et al.*, (2008)¹¹ investigaron la relación entre los umbrales de percepción, de impedancia eléctrica, el tamaño del electrodo, y la distancia entre el dispositivo y la retina de seis pacientes con RP que habían recibido el implante. La distancia entre la retina y el implante se midió con OCT. Curiosamente, los investigadores encontraron una fuerte correlación entre los umbrales de estimulación y la distancia entre la retina y el implante electrónico, pero no con los otros parámetros. Estos datos refuerzan la importancia de mantener una proximidad cercana entre el conjunto de electrodos y la superficie retiniana. En un estudio relacionado, Wang *et al.*, (2008)⁵⁶ investigaron los efectos de la

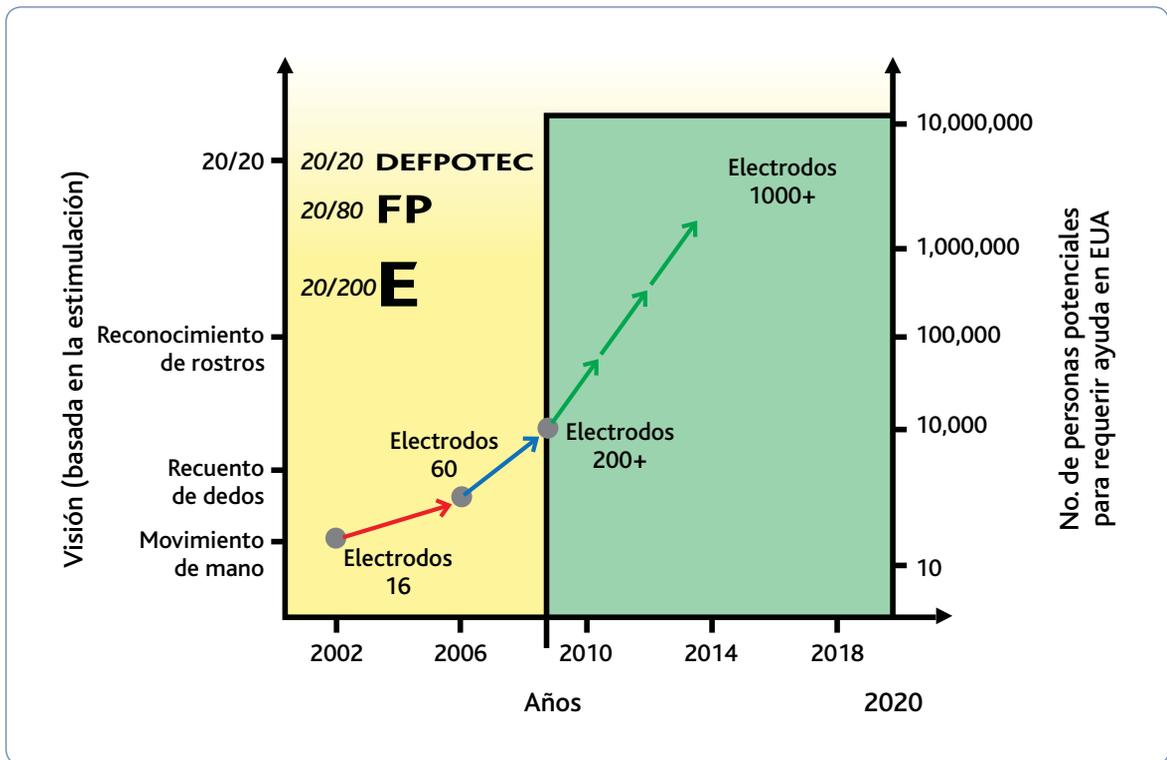


Figura 17

Programa de retina artificial. (Adaptado con permiso de: *The Department of Energy newsletter*, 5 January 2008).

implantación del dispositivo en diferentes áreas de la retina con los movimientos oculares de búsqueda en sujetos con visión normal y en aquellos con un dispositivo protésico. Como era de esperarse, los movimientos de búsqueda utilizando el dispositivo eran más lentos y menos suaves que en la visión normal, pero "funcional, incluso si la prótesis se implanta en la retina periférica". En un modelo de ratas con degeneración retiniana, Kent *et al.*, (2008)²⁸ investigaron el posible efecto protector de los agentes neurotróficos que podrían utilizarse en conjunto con la implantación de una prótesis retiniana. Ellos encontraron que la sensibilidad retiniana fue superior en los ojos tratados con CNTF. Así, los agentes como CNTF no sólo podrían proteger contra la apoptosis, sino que en pacientes implantados ayudan a mantener los umbrales en niveles bajos. Es interesante señalar que Caffè *et al.*, (2001)⁷ encontraron que la combinación de dos agentes neurotróficos (BDNF+CNTF) es incluso mejor que uno solo en el rescate de fotorreceptores en un modelo animal con degeneración retiniana. Así se puede esperar que las mejoras en el diseño del im-

plante (por ejemplo, el número de electrodos), las pruebas del implante (por ejemplo, la evaluación de la mejor visión baja), así como formas innovadoras de mejorar la función del implante (por ejemplo, el uso de múltiples agentes neurotróficos) continuará para aumentar el rendimiento general y la utilidad del dispositivo protésico.

La Figura 17 resume el progreso del programa de retina artificial. En 2002, el primero de los seis pacientes recibió el implante de 16 electrodos (Argus I), que además de seguridad, demostró los sorprendentes resultados en la restauración de la percepción de luz y la visión rudimentaria. En la actualidad, un dispositivo de 60-electrodos (Argus II) está siendo probado en fase 2 de un ensayo clínico patrocinado por el SSMP. Un dispositivo con 200 electrodos está siendo planificado. Si todo va bien, un dispositivo de 1000 electrodos se piensa que deba restaurar la capacidad del paciente para reconocer las caras y leer letras grandes. Esto permitiría el funcionamiento muy normal de los pacientes en la sociedad con una notable mejora en su calidad de vida. Sin embargo, para lograr esto, es necesario

que haya un buen funcionamiento de las dos partes del sistema nervioso central, el cerebro y la retina neural. En este caso, reunidos por una prótesis retiniana electrónica.

Conclusiones

1. Las enfermedades hereditarias y degenerativas de la retina continúan siendo una causa importante e incurable de discapacidad visual grave
2. La retinitis pigmentosa es una enfermedad hasta el momento intratable que en la mayoría de los casos lleva a la ceguera
3. Gran parte de la investigación básica y clínica se enfoca en el tratamiento de estas enfermedades.
4. Los dispositivos electrónicos para proveer de percepción visual a pacientes ciegos constituyen una de las líneas de investigación para encontrar un tratamiento
5. En pacientes con RP los fotorreceptores están perdidos pero las capas internas y medias de la retina son viables
6. La prótesis visual epirretiniana se basa en una cámara que transforma las imágenes en impulsos nerviosos, un sistema para transmitir estos impulsos a un dispositivo en la parte externa del globo ocular y un sistema de electrodos implantados sobre el área macular que recibe estos impulsos
7. Con este sistema se ha logrado que pacientes ciegos tengan percepción visual hasta el punto de reconocer una línea en el suelo, un patrón de líneas en un monitor y diferentes objetos comunes
8. Al mejorar la tecnología en un futuro, aumentar el número de electrodos y lograr la miniaturización del dispositivo, esta tecnología tiene un potencial prometedor en el tratamiento de este grupo de enfermedades

Autoevaluación

1. La prótesis epirretiniana visual se basa en el principio de:

- a) Sustituir la función de las células ganglionares
- b) Estimular la región visual de la corteza occipital con electrodos
- c) Que las capas internas de la retina están preservadas
- d) Estimular directamente al EPR

2. La calidad de la percepción visual que se espera obtener con la prótesis epirretiniana visual se basa en:

- a) La cantidad de electrodos que estén en contacto con la retina en el área macular
- b) El voltaje y amperaje del dispositivo
- c) La resolución en pixeles de la cámara utilizada
- d) El material usado en la placa epirretiniana

3. Con el dispositivo actual, los resultados obtenidos en cuanto a visión son:

- a) Capacidad de lectura
- b) Visión mejor corregida 20/80
- c) Capacidad para distinguir objetos comunes, líneas en el suelo y patrones en un monitor
- d) Capacidad para conducir un automóvil

4. Son componentes de la prótesis visual epirretiniana excepto:

- a) Una cámara externa
- b) Un transmisor
- c) Un electodo implantado en el nervio óptico
- d) Una placa de electrodos colocada sobre la mácula

Referencias bibliográficas

- Acland, G., Aguirre, G., Bennett, J., Aleman, T., Cideciyan, A., Bencicelli, J., et al. (2005). Long-term restoration of rod and cone vision by single dose rAAV-mediated gene transfer to the retina in a canine model of childhood blindness. *Molecular Therapy*, 12, 1072–1082.
- Acland, G., Aguirre, G., Ray, J., Zhang, Q., Aleman, T., Cideciyan, A., et al. (2001). Gene therapy restores vision in a canine model of childhood blindness. *Nature Genetics*, 28, 92–95.
- Aguirre, G., Komaromy, A., Cideciyan, A., Brainard, D., Aleman, T., Roman, A., et al. (2007). Canine and human visual cortex intact and responsive despite early retinal blindness from RPE65 mutation. *PLoS Medicine*, 4, e230.
- AREDS Study Research Group. (2001). A randomized, placebo-controlled clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta-carotene and zinc for age-related macular degeneration and vision loss. *Archives of Ophthalmology*, 119, 1417–1436.
- Berson, E., Rosner, B., Sandberg, M., Hayes, K., Nicholson, B., Weigel-DiFranco, C., et al. (1993). A randomized trial of vitamin A and vitamin E supplementation for retinitis pigmentosa. *Archives of Ophthalmology*, 111, 761–772.
- Brindley, G., & Lewin, W. (1968). The sensation produced by electrical stimulation of the visual cortex. *Journal of Physiology*, 196, 479–493.
- Caffe, A., Soderpalm, A., Holmqvist, I., & van Veen, T. (2001). A combination of CNTF and BDNF rescues rd photoreceptors but changes rod differentiation in the presence of RPE in retinal explants. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 42, 275–282.
- Chow, A., Chow, V., Packo, K., Pollack, J., Peyman, G., & Schuchard, R. (2004). The artificial silicone retina microchip for the treatment of vision loss from retinitis pigmentosa. *Archives of Ophthalmology*, 122, 1156–1157.
- Cideciyan, A., Aleman, T., Jacobson, S., Khanna, H., Sumaroka, A., Maguirre, G., et al. (2007). Centrosomal ciliary gene CEP290/NPHP6 mutation result in blindness with unexpected sparing of photoreceptors and visual brain: Implications for therapy of Leber Congenital Amaurosis. *Human Mutation*, 28, 1074–1083.
- Dagnelie, G. (2008). Psychophysical evaluation for visual prosthesis. *Annual Review of Biomedical Engineering*, 10, 15.1–15.30.
- de Balthasar, C., Patel, S., Roy, A., Freda, R., Greenwald, S., Horsager, A., et al. (2008). Factors affecting perceptual thresholds in epiretinal prostheses. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 49, 2303–2314.
- Dobelle, W. (2000). Artificial vision for the blind by connecting a television camera to the visual cortex. *ASAIO Journal*, 46, 3–9.
- Eckhorn, R., Wilms, M., Schanze, T., Eger, M., Hesse, L., Eysel, U., et al. (2006). Visual resolution with retinal implants estimated from recordings in cat visual cortex. *Vision Research*, 46, 2675–2690.
- Fariss, R., Li, Z.-Y., & Milam, A. (2000). Abnormalities in rod photoreceptors, amacrine cells and horizontal cells in human retinas with retinitis pigmentosa. *American Journal of Ophthalmology*, 129, 215–223.
- Feucht, M., Laube, T., Bornfeld, N., Walter, P., Velikay-Parel, M., Hornig, R., et al. (2005). Development of an epiretinal prosthesis for stimulation of the human retina. *Ophthalmologie*, 102, 688–691.
- Fine, I. (2007). The effects of visual deprivation: Implications for sensory prostheses. In M. Humayun, J. Weiland, G. Chader, & E. Greenbaum (Eds.), *Artificial sight: Basic research, biomedical engineering and clinical advances* (pp. 47–70). New York, NY: Springer.
- Gekeler, F., Szurman, P., Grisanti, S., Weiler, U., Claus, R., Greiner, T., et al. (2007). Compound subretinal prosthesis with extraocular parts designed for human trials: Successful long-term implantation in pigs. *Graefes Archives of Clinical Experimental Ophthalmology*, 24, 230–241.
- Gerding, H., Benner, F., & Taneri, S. (2007). Experimental implantation of epiretinal retina implants (EPI-RET) with an IOL-type receiver unit. *Journal of Neural Engineering*, 4, S38–S49.
- Haim, M. (2002). Epidemiology of retinitis pigmentosa in Denmark. *Acta Ophthalmologica Scandinavica*, 233(Suppl), 1–34.
- Hauswirth, W., Li, Q., Raisler, B., Timmers, A., Berns, K., Flannery, J., et al. (2004). Range of retinal diseases potentially treatable by AAV-vectored gene therapy. *Novartis Foundation Symposium*, 255, 179–188.
- Humayun, M. (1999). Morphometric analysis of the extramacular retina from postmortem eyes with retinitis pigmentosa. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 40, 143–148.
- Humayun, M. (2001). Intraocular retinal prosthesis. *Transactions of the American Ophthalmologic Society*, 99, 271–300.
- Humayun, M., de Juan, E., Jr., Dagnelie, G., Greenberg, R., Probst, R., & Phillips, H. (1996). Visual perception elicited by electrical stimulation of retina in blind humans. *Archives of Ophthalmology*, 114, 40–46.
- Humayun, M., de Juan, E., Jr., Weiland, J., Dagnelie, G., Kattana, S., Greenberg, R., et al. (1999). Pattern electrical stimulation of the human retina. *Visual Research*, 39, 2569–2576.
- Humayun, M., Weiland, J., Chader, G., & Greenbaum, E. (Eds.). (2007). *Artificial vision: Basic research, biomedical engineering and clinical advances*. New York, NY: Springer.
- Humayun, M., Weiland, J., Fujii, G., Greenberg, R., Williamson, R., Little, J., et al. (2003). *Visual perception in a blind*

- subject with a chronic microelectronic retinal prosthesis. *Vision Research*, 43, 2573–2581.
27. Jones, S., Harris, D., Estill, A., & Mikulec, A. (2008). Implantable hearing devices. *Molecular Medicine*, 105, 235–239.
 28. Kent, T., Glybina, I., Abrams, G., & Iezzi, R. (2008). Chronic intravitreal infusion of ciliary neurotrophic factor modulates electrical retinal stimulation thresholds in the RCS rat. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 49, 372–379.
 29. Kim, S., Sadda, S., Humayun, M., de Juan, E., Jr., Melia, B., & Green, W. (2002a). Morphometric analysis of the macula in eyes with geographic atrophy due to age-related macular degeneration. *Retina*, 46, 4–10.
 30. Kim, S., Sadda, S., Pearlman, J., Humayun, M., de Juan, E., Jr., Melia, B., et al. (2002b). Morphometric analysis of the macula in eyes with disciform age-related macular degeneration. *Retina*, 47, 1–7.
 31. Komeima, K., Rogers, B., & Campochiaro, P. (2007). Antioxidants slow photoreceptor cell death in mouse models of retinitis pigmentosa. *Journal of Cellular Physiology*, 213, 809–815.
 32. La Vail, M., Unoki, K., Yasumura, D., Matthes, M., Pancoopoulos, G., & Steinberg, R. (1992). Multiple growth factors, cytokines and neurotrophins rescue photoreceptors from damaging effects of constant light. *Proceedings of National Academy of Science USA*, 89, 11249–11253.
 33. MacLaren, R., Pearson, R., MacNeil, A., Douglas, R., Salt, T., Akimoto, M., et al. (2006). Retinal repair by transplantation of photoreceptor precursors. *Nature*, 444, 156–157.
 34. Mahadevappa, M., Weiland, J., Yani, D., Fine, I., Greenberg, R., & Humayun, M. (2005). Perceptual thresholds and electrical impedance in 3 retinal prosthesis subjects. *IEEE Transactions on Neural System Rehabilitation Engineering*, 13, 201–206.
 35. Marc, R., Jones, B., Watt, C., & Strettoi, E. (2003). Neural remodeling in retinal degeneration. *Progress in Retinal Eye Research*, 22, 607–655.
 36. Matsuo, T., & Morimoto, N. (2007). Visual acuity and perimacular retinal layers detected by optical coherence tomography in patients with retinitis pigmentosa. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 91, 888–890.
 37. Normann, R., Maynard, E., Rousche, P., & Warren, D. (1999). A neural interface for a cortical vision prosthesis. *Visual Research*, 39, 2577–2587.
 38. Palanker, D., Vankov, A., Huie, P., & Baccus, S. (2005). Design of a high resolution optoelectronic retinal prosthesis. *Journal of Neural Engineering*, 2, S15–S120.
 39. Pardue, M., Phillips, M., Yin, H., Fernandes, A., Cheng, Y., Chow, A., et al. (2005). Possible sources of neuroprotection following subretinal silicon chip implantation in RCS rats. *Journal of Neural Engineering*, 2, S39–S47.
 40. Peachey, N., & Chow, A. (1999). Subretinal implantation of semiconductor-based photodiodes: Progress and challenges. *Journal of Rehabilitation and Development*, 36, 371–376.
 41. Peterman, M., Noolandi, J., Blumenkranz, M., & Fishman, H. (2004). Localized chemical release from an artificial synapse chip. *Proceedings National Academy of Science USA*, 101, 9951–9954.
 42. Rizzo, J., III, Wyatt, J., Jr., Lowenstein, J., Kelly, S., & Shire, D. (2003). Perceptual efficacy of electrical stimulation of human retina with microelectrode array during short-term surgical trials. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 44, 5362–5369.
 43. Sanz, M., Johnson, L., Ahuja, S., Ekstrom, P., Romero, J., & van Veen, T. (2007). Significant photoreceptor rescue by treatment with a combination of antioxidants in an animal model for retinitis pigmentosa. *Neuroscience*, 145, 1120–1129.
 44. Sagdullaev, B., Aramat, R., Seiler, M., Woch, G., & McCall, M. (2003). Retinal transplantation-induced recovery of retino-tectal visual function in a rodent model of retinitis pigmentosa. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 44, 1686–1695.
 45. Santos, A., Humayun, M., de Juan, E., Jr., Greenberg, R., Marsh, M., Klock, I., et al. (1997). Preservation of the inner retina in retinitis pigmentosa. A morphometric analysis. *Archives of Ophthalmology*, 115, 511–515.
 46. Schiefer, M., & Grill, W. (2006). Sites of neuronal excitation by epiretinal electrical stimulation. *IEEE Transactions on Neural System Rehabilitation Engineering*, 14, 5–13.
 47. Schoth, F., Burgel, U., Dorsch, R., Reinges, M., & Krings, T. (2006). Diffusion tensor imaging in acquired human blindness. *Neuroscience Letters*, 398, 178–182.
 48. Smirnakis, S., Brewer, A., Schmid, M., Tollias, A., Schuz, A., Augath, M., et al. (2005). Lack of long-term cortical reorganization after macaque retinal lesions. *Nature*, 435, 300–307.
 49. Stone, J., Barlow, W., Humayun, M., de Juan, E., Jr., & Milam, A. (1992). Morphometric analysis of macular photoreceptors and ganglion cells in retinas with retinitis pigmentosa. *Archives of Ophthalmology*, 110, 1634–1639.
 50. Thomas, B., Seiler, M., Sadda, S., & Aramant, R. (2004a). Superior colliculus responses to light preserved by transplantation in a slow degenerating rat model. *Experimental Eye Research*, 79, 29–39.
 51. Thomas, B., Seiler, M., Sadda, S., Coffey, P., & Aramant, R. (2004b). Optokinetic test to evaluate visual acuity of each eye independently. *Journal of Neuroscience Methods*, 138, 7–13.
 52. Tokuda, T., Asano, R., Sugitani, S., Terasawa, Y., Nunishita, M., Nakauchi, K., et al. (2007). In vivo stimulation on rabbit retina using CMOS LS1-based multi-chip flexible stimulator for retinal prosthesis. Conference Proceedings of IEEE Engineering Medical Biological Society, 5791–5794.
 53. Tropepe, V., Coles, B., Chiasson, B., Horsford, D., Elia, A., McInnes, R., et al. (2000). Retinal stem cells in the adult mammalian eye. *Science*, 287, 2032–2036.
 54. Troyk, P., Bradley, D., Bak, M., Cogan, S., Erickson, R., Hu, A., et al. (2005). Intracortical visual prosthesis research — approach and progress. *Conference Proceedings of IEEE Medical Biological Society*, 7, 7376–7379.
 55. Wang, K., Fishman, H., Dai, H., & Harris, J. (2006). Neural stimulation with a carbon nanotube microelectrode array. *Nano Letters*, 6, 2043–2048.
 56. Wang, L., Yang, L., & Dagnelie, G. (2008). Initiation and stabilization of pursuit eye movements in simulated retinal prosthesis at different implant locations. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 28, 33–39.
 57. Walter, M., Yang, L., & Dagnelie, G. (2007). Prosthetic vision simulation in fully and partially sighted individuals. In M. Humayun, J. Weiland, G. Chader, & E. Greenbaum (Eds.), *Artificial vision: Basic research, biomedical engineering and clinical advances* (pp. 71–90). New York, NY: Springer.
 58. Walter, P., Kisvardy, Z., Gortz, M., Altheld, N., Rossler, G., Stiglitz, T., et al. (2005). Cortical activation via an implanted wireless retinal prosthesis. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 46, 1780–1785.
 59. Weiland, J., Humayun, M., Dagnelie, G., de Juan, E., Jr., Greenberg, R., & Iliff, N. (1999). Understanding the origin of visual percepts elicited by electrical stimulation of the human retina. *Graefes Archive of Experimental Ophthalmology*, 237, 1007–1013.
 60. Weiland, J., Liu, T., & Humayun, M. (2005). Retinal prosthesis. *Annual Review of Biomedical Engineering*, 7, 361–401.
 61. Wilke, R., Bach, M., Wilhelm, B., Durst, W., Trauzettel-Klosinski, S., & Zrenner, E. (2007). Testing visual functions in

- patients with visual prostheses. In M. Humayun, J. Weiland, G. Chader, & E. Greenbaum (Eds.), *Artificial sight: Basic research, biomedical engineering and clinical advances* (pp. 91–110). New York, NY: Springer.
62. Winter, J., Cogan, S., & Rizzo, J., 3rd (2007). Retinal prostheses: Current challenges and future outlook. *Journal of Biomaterial Science Polymer Edition*, 18, 1031–1055.
63. Yani, D., Weiland, J., Mahadevappa, M., Greenberg, R., Fine, I., & Humayun, M. (2007). Visual performance using a retinal prosthesis in three subjects with retinitis pigmentosa. *American Journal of Ophthalmology*, 143, 820–827.
64. Ziv, O., Rizzo, J., & Jensen, R. (2005). In vitro activation of retinal cells: Estimating location of stimulated cell by using a mathematical model. *Journal of Neural Engineering*, 2, S5–S15.
65. Zrenner, E. (2002). Will retinal implants restore vision? *Science*, 295, 1022–1025.

