



Universidad de Valladolid

FACULTAD DE CIENCIAS

Grado en Óptica y Optometría

MEMORIA TRABAJO FIN DE GRADO TITULADO

Nuevas tecnologías en el tratamiento de la
ambliopía

Presentado por: Alberto Santiago Blanco

Tutelado por: Isabel Arranz de la Fuente

Tipo de TFG: Revisión Investigación

En Valladolid a, 21 de Marzo del 2015

ÍNDICE

| | |
|--|--------|
| INTRODUCCIÓN..... | 4 |
| JUSTIFICACIÓN DEL TRBAJO..... | 5 |
| CAPÍTULO 1 [Plasticidad cerebral]..... | 6 |
| 1.1. [Período crítico , claves de la plasticidad cerebral y cambio de la noción clásica]..... | 6 |
| 1.2.[Dificultades del tratamiento de la ambliopía en la edad adulta y soluciones]..... | 7 |
| CAPÍTULO 2 [Nuevas técnicas no invasivas en el tratamiento de la ambliopía]..... | 9 |
| 2.1. [Estimulación magnética transcraneal]..... | 9 |
| 2.1.1. [Definición] | 9 |
| 2.1.2. [Principios de la estimulación magnética transcraneal]..... | 9 |
| 2.1.3.[Descripción técnica de la EMT]..... | 9 |
| 2.1.4.[Aplicaciones de la EMT . Parámetros]..... | 10 |
| 2.1.5.[Bases fisiológicas de su funcionamiento]..... | 11 |
| 2.2.[Corriente eléctrica directa transcraneal]..... | 12 |
| 2.2.1.[Definición]..... | 12 |
| 2.2.2.[Principios de la estimulación transcraneal de corriente directa]..... | 12 |
| 2.2.3.[Descripción técnica de la tDCS]..... | 12 |
| 2.2.3.1.[Sistema internacional 10-20]..... | 13 |
| 2.2.3.2.[Parámetros de la tDCS y aplicaciones...] | 13 |
| 2.2.4.[Bases fisiológicas de la tDCS]..... | 14 |
| 2.3.[Aprendizaje perceptivo y videojuegos]..... | 15 |
| CAPÍTULO 3 [Utilización de la EMT, tDCS y Aprendizaje perceptivo en la ambliopía :argumentos a favor]..... | 16 |
| DISCUSIÓN..... | 17 |
| CONCLUSIONES | 19 |
| BIBLIOGRAFÍA..... | 20 |

SUMMARY

Amblyopia is a neurodevelopment disorder which affect the vision. The amblyopia is the principal cause of loss vision in pedriatic and it affect 3% people. The main treatments are a patch or a optic correction. Until now, it was believed that amblyopia can only treat during the critical period. But it has discovered there is plasticity in adult. Actually there are no invasive treatments that can induce plasticity in adult. These treatments are transcranial magnetic stimulation(TME), transcranial direct current stimulation(tDCS) and perceptive learning. These tecnologies are employed in several studies about treatment of the amblyopia in the adult. These no invasive technologies are turning out effective and they would can a future treatment of amblyopia.

INTRODUCCIÓN

La ambliopía fue definida por (1)Burian en 1956 como una disminución de la visión uni o bilateral, sin que puedan detectarse causas físicas en el examen del ojo, y que en ciertos casos puede llegar a corregirse mediante métodos terapéuticos. Posteriormente surgieron nuevas definiciones como la de Von Noorden de 1967, (2)una AV reducida, uni o bilateral, relacionada a una privación visual o a una anomalía de la visión binocular, sin la presencia de una lesión orgánica que se pueda encontrar clínicamente y que es reversible con un tratamiento apropiado. En la última década del siglo XX, en 1991 (3)Ciuffreda la definió como el desarrollo anormal de la visión debido a una alteración fisiológica en el córtex visual con la consiguiente disminución de la visión. En esta última definición aparece un aspecto novedoso que es la inclusión de una etiología neurológica en vez de basarse en los aspectos ópticos de la ambliopía como habían hecho las definiciones anteriores.

La importancia clínica de la ambliopía radica en su prevalencia. Se trata de la principal causa de afectación de la visión en pacientes pediátricos. Actualmente afecta alrededor del (4)3% de la población mundial, porcentaje difícil de fijar por la variabilidad de criterios que han existidos para definir el concepto de ambliopía. La clasificación más recientemente encontrada ha sido proporcionada por el (5)Instituto Smith-Kettlewell de San Francisco en 1992: cuya agudeza visual es igual o peor a 20/40(0,5) en uno o ambos ojos, o que presenta una diferencia mayor a una dioptría entre ambos ojos o un error de refracción superior a 4 dioptrías.

En cuanto a las causas ambliogénicas pueden ser varias, la privación visual por opacidades de medios u obstáculos físicos que impidan la presencia del estímulo visual sobre la retina, un desalineamiento de los ejes visuales o estrabismo, una anisometropía o diferencia de nitidez y/o forma entre las dos imágenes retinianas e incluso un elevado error de refracción.

Todas estas causas van a tener impacto no sólo en la agudeza visual, sino también en la agudeza visual de tipo vernier, la sensibilidad al contraste, la distorsión espacial y sobre los distintos grados de binocular y en especial en la estereopsis. Para restaurar todas estas condiciones se han llevado a cabo una serie de tratamientos que son la oclusión con parche del ojo dominante, la penalización óptica o farmacológica del ojo con mejor agudeza visual y ejercicios de pleóptica. En la actualidad se están comenzando a desarrollar nuevos tratamientos que se pueden dividir en técnicas invasivas o no invasivas según requieran la invasión estructural o no de diferentes estructuras corporales. Además estos tratamientos están buscando solucionar la ambliopía en la edad adulta. El presente trabajo se centrará únicamente en las técnicas no invasivas analizando sus principios de funcionamiento básicos así como sus bases neurofisiológicas.

JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO

El objetivo de realizar una revisión de las nuevas tecnologías en el tratamiento de la ambliopía surge por varias causas. La primera es que la ambliopía es un trastorno visual altamente prevalente que afecta al 3% de la población mundial. La segunda razón y de igual o mayor importancia que la anterior es que hasta hace poco tiempo se creía el modelo clásico de Hubel y Wiesel en el que la ambliopía sólo se podía tratar en el denominado período crítico y que una vez pasado este cualquier tratamiento era inefectivo. Pero actualmente existen evidencias de que hay cierta plasticidad cerebral en el adulto y que por tanto cabe la posibilidad de tratar la ambliopía en la vida adulta. Este trabajo además de explicar las técnicas no invasivas que están en investigación y poco a poco incluyéndose en la práctica clínica para el tratamiento de la ambliopía se pretende comprobar la viabilidad de dichas nuevas opciones terapéuticas para el tratamiento de la ambliopía en la vida adulta.

1. PLASTICIDAD CEREBRAL

1.1. PERÍODO CRÍTICO , CLAVES DE LA PLASTICIDAD CEREBRAL Y CAMBIO DE LA NOCIÓN CLÁSICA

(6)David Hubel y Torston Wisel en 1962, establecieron un modelo para entender cómo se organiza la corteza cerebral, como trabaja y que conexiones establece. Este modelo propone que en el nacimiento los axones que forman el nervio óptico se encuentran ya ordenadas y distribuidas por capas, de acuerdo a su tamaño y función, en el núcleo geniculado lateral(NGL) y en la corteza visual primaria. Estas células son inmaduras en términos de arborización dendrítica y tamaño así como también lo son las conexiones con el NGL y la corteza visual. Estas conexiones terminan su formación al finalizar el denominado período crítico, es decir, es esa etapa en los primeros 6 u 8 años de la vida de persona en la que las conexiones sinápticas son altamente susceptibles a cambios neurológicos, genéticos y bioquímicos. Durante este período los inputs de los axones de ambos ojos competirán por sus conexiones con el NGL y con la corteza visual primaria .

Las (7)claves moleculares de este desarrollo sináptico son los circuitos glutamérgicos y los circuitos GABAérgicos. Los circuitos glutamérgicos como su propio nombre indica son los circuitos dependientes de glutamato, neurotransmisor más importante del nervio óptico, y del receptor antagonista N-metil-d-aspartato(NMDA). La composición de dicho receptor se debe a la experiencia y a la actividad eléctrica, de ahí su importancia en la plasticidad cerebral y que sea el responsable de definir las columnas de dominancia ocular y la orientación selectiva. Respecto a los circuitos GABA son aquellos dependientes la isoforma GAD65, enzima responsable de las sinapsis inhibitorias. Por tanto el glutamato es el responsable de las sinapsis excitatorias y el GABA de las sinapsis inhibitorias, existiendo entre ambos una co-regulación y un feedback. Pero la unión de estos neurotransmisores con sus respectivos receptores no están provocando ningún cambio físico en las neuronas sino sólo cambios bioquímicos, recibiendo este hecho el nombre de plasticidad a corto plazo. El otro período de la plasticidad cerebral recibe el nombre de plasticidad cerebral a largo plazo. Esta plasticidad a largo plazo depende de las descargas postsinápticas y responde a la (8)Ley de Hebb(1949). Según esta ley la activación repetida de impulsos neuronales desencadena la facilitación sináptica (aumento de la fuerza sináptica) que hace que aumente el potencial, posteriormente la descarga de potenciales seguidos crea la potenciación sináptica (aumento de los niveles de calcio en las neuronas) en la que se unen más neuronas y finalmente la depresión sináptica es la fase en la que disminuye estos potenciales. Para entender esta ley hay que diferenciar LTP o potenciación duradera y LTD o depresión duradera . La LTP sólo ocurre si el estímulo es lo suficientemente fuerte y existe la confluencia de varios axones sobre el mismo blanco. La LTP y la LTD comparten el mismo mecanismo molecular. La primera etapa es la despolarización de la membrana sináptica y el consiguiente cierre de receptor NMDA por el ión magnesio. Como consecuencia de este bloque se permite la entrada de Ca^{2+} y la salida de K^{+} . De esta manera aumenta la concentración de calcio en el interior de la dendrita y se activan quinasas dependientes de Ca^{2+} como son la proteína quinasa dependiente de Ca^{2+} , la calmodulina y la proteína quinasa C. Una isoforma de la proteína quinasa C, permanece

persistentemente activa lo cual produce la entrada constante de Ca^{2+} y la activación de segundos mensajeros retrógrados que mantienen la relación entre la neurona pre y postsináptica. Estos segundos mensajeros retrógrados son el óxido nítrico y el monóxido de carbono que se generan al activarse la parte postsináptica. El óxido nítrico y el monóxido de carbono actuarían sobre la parte presináptica provocando que la proteína quinasa libera constantemente el neurotransmisor estimulando la potenciación.

Pero además existen otros factores que intervienen en la plasticidad cerebral que van desde diferentes neuromoduladores como dopamina, serotonina..., factores estructurales responsables del crecimiento axonal hasta el neuromodulador prototoxina Lynx1 que actúa en los receptores nicotínicos dificultando la unión de la acetilcolina y limitando la plasticidad cerebral.

Una vez acabados todos estos procesos con el final del período crítico la plasticidad cerebral era considerada nula. Pero este postulado introducido por Hubel y Wiesel se está comenzando a cuestionar en los últimos años. El estímulo para cuestionar dicho postulado es la existencia de diversos trabajos que describen la posibilidad de recuperar la plasticidad cerebral tras el período crítico. Un ejemplo es el (9) trabajo descrito por **Sale A, Berardi N, Spolidoro M, Baroncelli L, Maffei L en el 2010.**

En este trabajo se argumenta que los circuitos intracorticales GABAérgicos son la clave tanto de la plasticidad cerebral como del tiempo de duración del período crítico. Primero se comienza estudiando la influencia de los circuitos de inhibición en el período crítico visual. Lo que observan es que el comienzo y el final del período crítico visual depende del nivel de desarrollo de los circuitos de inhibición GABAérgicos y de la enzima biosintetizadora de las moléculas GABA que es la enzima GAD65 y que se encuentra en la región perisomática de las células piramidales. Para llevar a cabo este proceso emplearon ratones transgénicos sin la enzima GAD65 y a los que se les había expuesto a supresión monocular y encontraron diferencias respecto a lo que ocurre normalmente. También se dio importancia a un correcto ambiente, es decir, un entorno con los estímulos correctos para poder desarrollar este trabajo. Una vez estudiado el período crítico se iban a centrar en la plasticidad cerebral en la vida adulta. Para ello se llevó a cabo una reducción farmacológica de la inhibición. Es decir se inyectaron en las ratas que habían sido expuestas a supresión monocular MPA, un inhibidor de la síntesis de GABA, y PTX, un receptor antagonista. Se pudo observar que recuperaban la plasticidad cerebral y reducían esa dominancia ocular consecuencia de la supresión monocular a la que habían sido sometidas.

El problema es que esto está probado en animales y esto es teórico para el cerebro humano. Actualmente son diversos los estudios sobre la plasticidad cerebral y el tratamiento de la ambliopía en adultos como se verá en el capítulo 2.

1.2. DIFICULTADES DEL TRATAMIENTO DE LA AMBLIOPÍA EN LA EDAD ADULTA Y SOLUCIONES

Se ha podido observar anteriormente que hay una serie de factores tanto estructurales como moleculares que limitan la capacidad plástica en el cerebro adulto. Estas limitaciones se pueden resumir en dos tipos: unas estructurales,

como son los factores de crecimiento axonal y otros funcionales que vienen determinados por la excitación e inhibición de los circuitos neuronales.

Obviamente, la solución pasa por actuar sobre cualquiera de los dos factores. Para actuar sobre los factores estructurales se deben realizar tratamientos invasivos como la implantación de astrocitos inmaduros que actúan sobre las redes neurales convirtiéndolas en plásticas o la eliminación del neuromodulador prototoxin Lynx1 dejando consecuentemente de actuar sobre los receptores nicotínicos y dejando de limitar la plasticidad cerebral. En cuanto a los factores funcionales se puede optar tanto por técnicas invasivas como por técnicas no invasivas. Las invasivas que en este caso se denominan farmacológicas consisten en introducir neuromoduladores endógenos (norepinefrina, acetilcolina, serotonina y dopamina) que actúan sobre el balance excitación/inhibición de los circuitos GABA. A diferencia las no invasivas van a cambiar el estado de excitación/inhibición de los circuitos GABA por medio de corrientes eléctricas, campos magnéticos o simplemente sometiendo a la persona a ambientes ricos en estímulos visuales (movimiento, contraste...).

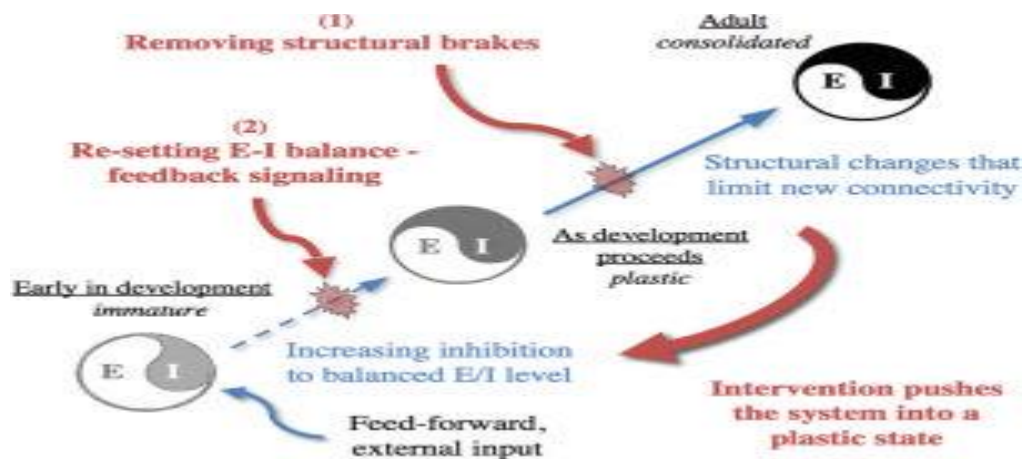


FIGURA 1 del libro (7) *Removing brakes on adult brain plasticity: from molecular to behavioral interventions*. Esquema que muestra la evolución de la plasticidad cerebral en letras azules. Y en letras rojas aparecen las diferentes opciones para restablecer la plasticidad cerebral finalizado el período sensible.

Muchas de las técnicas invasivas han resultado tener más inconvenientes que ventajas ya que no sólo van a interactuar con la química cerebral sino incluso afectando al epigenoma como en el caso de las técnicas farmacológicas. Sin embargo las no invasivas resultan técnicas seguras tal y como se verá a continuación.

2. NUEVAS TÉCNICAS NO INVASIVAS EN EL TRATAMIENTO DE LA AMBLIOPÍA

2.1. ESTIMULACIÓN MAGNÉTICA TRANSCRANEAL (EMT)

2.1.1. DEFINICIÓN

La estimulación magnética transcraneal es una (10) técnica neurofisiológica que permite la inducción, de forma segura y no invasiva, de una corriente en el cerebro. Sus orígenes se remontan a 1984, año en el que Anthony Barker y sus colaboradores desarrollaron un estimulador capaz de despolarizar neuronas de la corteza cerebral y provocar movimientos contralaterales al activar vías corticoespinales. Desde entonces la estimulación magnética transcraneal ha evolucionado convirtiéndose en una técnica de neuroestimulación y neuromodulación segura, no invasiva e indolora. Actualmente sus utilidades son tanto en investigación como en clínica permitiendo la reorganización funcional cerebral y la recuperación de pacientes con trastornos del sistema nervioso .

2.1.2. PRINCIPIOS DE LA ESTIMULACIÓN MAGNÉTICA TRANSCRANEAL

La EMT se basa en el principio de inducción electromagnética de Faraday, que consiste en que la corriente inducida en un circuito es directamente proporcional a la rapidez con que cambia el flujo magnético que lo atraviesa.

En el caso de la EMT el campo magnético variable lo crea una bobina de hilo de cobre encapsulada en un material plástico. Esta bobina se sitúa sobre la cabeza y en el momento en el que un pulso eléctrico circule por la bobina se genera un campo magnético que atraviesa el cuero cabelludo, la calota y las meninges. La frecuencia de cambio de este campo magnético, es decir, su variabilidad en el tiempo genera una corriente eléctrica en el cerebro .

2.1.3. DESCRIPCIÓN TÉCNICA DE LA EMT

El equipo (Figura 2) consiste en un circuito eléctrico con una fuente de energía, un circuito de carga y un circuito de descarga. La fuente de energía genera pulsos cortos de corriente eléctrica que al circular por la bobina generan un campo magnético variable. La intensidad de la corriente eléctrica debe ser de al menos 7-10KA para generar un campo magnético capaz de estimular una corriente eléctrica en el cerebro. Respecto al campo magnético su focalización y penetración en los tejidos depende de la geometría de la bobina empleada. Existen los siguientes cuatro tipos de bobinas:

- circular: consiste en una bobina de hilo de cobre completamente aislada recubierta de un envoltorio de plástico. Este tipo de bobina genera un campo magnético más profundo pero menos focalizado que otras geometrías.

- en ocho o mariposa: consta de dos bobinas de hilo de cobre por las que circulan corrientes eléctricas de sentidos contrarios. En el punto en el que se unen las bobinas se produce una suma de los campos eléctricos. Este tipo de bobina es el más empleado en investigación y permite obtener un campo magnético más focalizado pero más superficial.

-doble cono: produce un campo eléctrico más fuerte que permite la estimulación directa de regiones cerebrales profundas .

- en H: diseñada para disminuir el campo eléctrico en la superficie y aumentarlo en la profundidad.

Todas estas bobinas junto con el campo magnético variable inducen dos corrientes en el cerebro, una corriente directa y otra indirecta. La primera es la que se genera como consecuencia del campo magnético generado por la bobina que se ha colocado sobre la cabeza mientras que la segunda es producida por la resistencia generada por el cuero cabelludo y otras estructuras craneales.

Los diversos aspectos técnicos de la corriente eléctrica como por ejemplo el tiempo y la intensidad son controlados por medio un software.



FIGURA 2 del artículo de revisión :*fundamentos y aplicaciones clínicas de la estimulación magnética transcraneal en neuropsiquiatría* (11)Imagen que muestra el equipo de EMT .

2.1.4. APLICACIÓN DE LA EMT.PARÁMETROS .

La EMT depende de diferentes factores como son : la frecuencia de estimulación , la intensidad del campo magnético generado ,la forma y la orientación de la bobina de estimulación y el lugar de estimulación .

-Según la **frecuencia de estimulación**, la EMT puede aplicarse como *pulsos simple, pulsos apareados o trenes de pulsos*. Mientras que los *pulsos simples* consisten en aplicar un estímulo sobre una zona determinada cada tres segundos o más, los *pares de estímulos* consisten en la aplicación de dos estímulos separados por un intervalo de tiempo interestímulo (puede ser variable pero generalmente de milisegundos). Los estímulos pueden ser de la misma o de diferente intensidad. Se puede aplicar empleando una misma bobina para estudiar así los circuitos de excitación y de inhibición corticocorticales o en dos bobinas diferentes de manera que se estimulen dos regiones cerebrales diferentes para estudiar la conectividad corticocortical y sus interacciones. Por último los *trenes de pulsos* consisten en la aplicación de una serie de pulsos eléctricos sucesivos durante un período de tiempo. Esta última técnica recibe el nombre de estimulación magnética transcraneal repetitiva y puede subdividirse a su vez en baja frecuencia o EMTr lenta en la que se aplica un estímulo de baja frecuencia cada segundo y en EMTr rápida o de alta

frecuencia en la que se generan 20 estímulos por segundo y se tratan de estímulos de alta frecuencia.

-Respecto a la **intensidad del campo magnético**. El campo magnético aplicado sobre el cerebro es más eficaz durante la fase activa que durante la inactiva, ya que las neuronas postsinápticas se encuentran activas.

-Otro parámetro es la **forma de la bobina** la cual se explico en el apartado **1.1.3.**

-Por último tanto la **orientación de la bobina** así como el **lugar de estimulación**. Diversos trabajos (12) que han estudiado que si la estimulación se produce desde áreas posteriores del córtex motor hacia áreas anteriores a través del surco central la latencia de la respuesta es dos o tres segundos más larga que si se realiza desde zonas anteriores hacia zonas posteriores.

No se deben olvidar las **diferencias de usar un estimulador u otro**.

Es importante tener en cuenta todos estos parámetros al realizar la estimulación magnética transcraneal ya que de ellos dependerá la interpretación. Todo esto va a provocar tanto efectos positivos o facilitadores como efectos negativos o de disrupción sobre los objetivos que se pretenden al emplear EMT. Este trabajo se va a centrar en los efectos sobre el sistema visual y más concretamente sobre su utilización para recuperar la plasticidad cerebral en el adulto.

En cuanto a las aplicaciones de la EMT son tanto el estudio de la excitabilidad de la vía motora y visual como de la plasticidad cerebral. El estudio de la **(13)**excitabilidad de la vía visual se lleva a cabo colocando la bobina de estimulación sobre el córtex visual y aplicando un estímulo de intensidad superior al esperado para esa región. Esto produce la percepción de fosfenos (destellos luminosos en ausencia de estímulo visual) lo que permite medir el umbral del fosfeno(mínima intensidad de estimulación magnética necesaria para producir fosfenos) y analizar la integridad de la vía visual. La intensidad del estímulo se va disminuyendo hasta que el sujeto refiere no ver fosfenos. El inconveniente es que este proceso es subjetivo ya que depende de la respuesta del sujeto al que se le está sometiendo al proceso. Lo relativo al estudio de la plasticidad cerebral se explica en a continuación.

2.1.5.BASES FISIOLÓGICAS DE SU FUNCIONAMIENTO

Los (10)mecanismos de acción neural de la EMT no son del todo claros. Lo que si que está claro son los efectos que producen la EMT: efectos en tiempo real (on line) y efectos diferidos (off-line). Los primeros se producen cuando un único estímulo de intensidad y orientación adecuadas despolariza la membrana neuronal, ya sea en el origen del axon o en las terminaciones dendriticas,e induce un potencial de acción que puede desencadenar una respuesta postsináptica excitatoria (1 milisegundo) seguida de un potencial postsináptico inhibitor (100ms). Estos efectos a tiempo real pueden tener efectos positivos, inducción de un fosfeno,o negativos,bloqueo de la percepción visual.Pero existen hipótesis que los trenes de pulsos (que son los empleados para estudiar el sistema visual) despolarizan poblaciones de neuronas induciendo en ellas períodos de actividad refractaria forzada que van a entorpecer su ritmo normal.Estos efectos pueden perdurar en el tiempo,denominando a su presencia,duración e intensidad, efectos diferidos

(off-line). Estos últimos se prudecen gracias a un efecto análogo al mecanismo explicado anteriormente de LTP y LTD. Para argumentar y apoyar esta similitud, el efecto de depresión provocado por EMTr de baja frecuencia se ve amplificado en intensidad cuando viene precedido de un tren corto de alta frecuencia. Este fenómeno recibe el nombre de metaplasticidad según el cual la actividad neuronal precedente condiciona la capacidad de subsiguientes cambios plásticos, fenómeno que coincide con el mecanismo explicado anteriormente en la LTP y LTD.

2.2. CORRIENTE ELÉCTRICA DIRECTA TRANSCRANEAL(tDCS)

2.2.1. DEFINICIÓN

La corriente eléctrica directa transcraneal(tDCS, Transcranial Direct Current Stimulation) (14) es una técnica de estimulación cerebral no invasiva y segura que permite modular transitoriamente la excitación o inhibición de redes de inhibición en las áreas cerebrales donde se aplica esta técnica. La tDCS desde que fue introducida en la última década ha ido evolucionando hasta que en la actualidad es técnica ampliamente utilizada por su bajo coste.

2.2.2. PRINCIPIOS DE LA tDCS

La tDCS se realiza por medio de una serie de electrodos de los que al menos uno de ellos es colocado sobre el cuero cabelludo y que van a liberar una corriente eléctrica débil(de unos 2mA) que genera un cambio específico de la polaridad neuronal, bien aumentándola o bien disminuyéndola.

Dentro de la tDCS se pueden diferenciar dos tipos que son la anodal y la catodal según si el electrodo colocado sobre el área a estimular es el ánodo o el cátodo. La anodal incrementa la excitabilidad de la región estimulada y la catodal la reduce.

2.2.3. DESCRIPCIÓN TÉCNICA

La estimulación eléctrica de corriente directa consta de una batería que va liberar una intensidad de corriente, situada en el rango de los miliamperios. Esta corriente es transmitida a las áreas corticales a través de una serie de electrodos colocados sobre el cuero cabelludo junto con una solución salina para mejorar el paso de la corriente eléctrica. Dicha corriente permite alterar la excitabilidad de diferentes áreas corticales por medio de la hiperpolarización o despolarización de las neuronas. Los electrodos se colocan uno sobre el área cortical que interesa estudiar (electrodo activo o objetivo) y el otro electrodo sobre otro área cortical o sobre otra parte del cuerpo (electrodo de referencia o electrodo de regreso). Aunque son muchas las posibilidades de colocación de dichos electrodos , su colocación se puede clasificar en cuatro grupos con sus respectivos subgrupos según el hemisferio afectado y el número de electrodos colocados importando sólo en este trabajo el que se utiliza en estudios visuales. Para entender bien este montaje se debe explicar antes el sistema internacional 10-20.

2.2.3.1. SISTEMA INTERNACIONAL 10-20

Este sistema surgió por la necesidad de establecer unas bases para la colocación de los electrodos en la técnica de electroencefalograma. Recibe este nombre porque los electrodos se encuentran espaciados entre un 10% y un 20% de la distancia total entre puntos reconocibles en el cráneo: nasión,

indentación entre frente y nariz, inión, protuberancia occipital y punto preauricular, delante del trago de cada pabellón de la oreja. Es necesario conocer la nomenclatura que emplea este sistema(Figura 3) y que consiste en una abreviatura, una letra que obedece a la región cerebral donde van colocados y una numeración que va desde zonas anteriores a zonas posteriores y siendo los números impares los que corresponden al hemisferio izquierdo y los pares al hemisferio derecho.

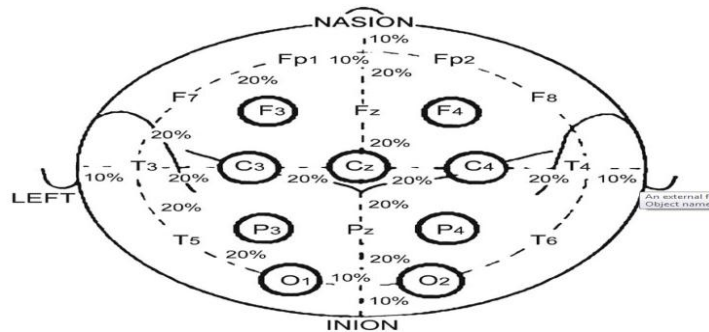


FIGURA 3 del Manual Básico para enfermeros en electroencefalografía (15)Imagen que muestra la nomenclatura del sistema internacional 10-20 .

La distribución que interesa en este trabajo es la Oz/ Cz, es decir que ambos electrodos se encuentran en la línea media, uno en la sobre el área occipital de aquí la nomenclatura O y de la línea media z (Oz) y el otro en el punto medio entre nasion e inion (Cz). En el caso de la tDCS anodal el ánodo se coloca en Oz y en el caso de tDCS catodal el cátodo se coloca sobre Oz.

2.2.3.2. PARÉMETROS DE LA tDCS Y APLICACIONES

Además de tener en cuenta la colocación de los electrodos hay que tener en cuenta otros aspectos que pueden influir en los resultados obtenidos:

-variabilidad interindividual: la tDCS no presenta el mismo efecto en todas las personas bien por la dificultad de colocar exactamente igual los electrodos o bien por diferencias en la neurofisiología y anatomía.

-variabilidad intraindividual: los ciclos circadianos, metabólicos y hormonales afectan a la realización de la prueba.

-influencia en la corriente eléctrica: hay que tener en cuenta que sobre la corriente eléctrica van a influir otros factores como son el espesor del pelo ...

La aplicación de la tDCS es modular transitoriamente la excitación e inhibición de las redes neuronales de inhibición convirtiéndose en una herramienta terapéutica para numerosos desordenes neurológicos como el síndrome de Rett , el síndrome de Down , autismo , esquizofrenia y ambliopía. Centrándose este trabajo en este último desorden y en la estimulación transcraneal de corriente directa anodal que es la técnica empleada en ambliopía y la durabilidad de sus efectos .

2.2.4.BASES FISIOLÓGICAS DE LA tDCS

En este artículo(14)**Spiegel DP,Hansen BC,Blyblow WD,Thompson B en 2012** se plantea la posibilidad de reducir la inhibición mediada por GABA en el cortex visual primario humano por medio de la tDCS. En este trabajo se

partió de la base de que existen dos mecanismos neurofisiológicos de supresión que reducen la respuesta de una célula a un estímulo luminoso. Para ello se utiliza una máscara: un primer mecanismo se obtiene por medio de una máscara con anillos de $2,18^\circ$ de diámetro y con un 40% de contraste (Michaelson) y el segundo mecanismo es por medio de la máscara superpuesta sobre el estímulo luminoso. El estímulo luminoso se trata de un punto en el que se presenta una red sinusoidal orientada 45° y que subtiende un ángulo de $0,45^\circ$ respecto el eje visual. Dicho estímulo es representado a $1,2^\circ$ de la fovea o fijación central por dos razones: la primera porque con la máscara rodeando al estímulo no se produce sensibilidad al contraste o es muy pequeña y la segunda razón es para compensar la sensibilidad al contraste en zonas periféricas de la retina con la representación retinotópica de la retina sobre el córtex visual. El método con que se llevo a cabo el estudio se divide en tres partes: una primera parte en la que los sujetos toman contacto con lo que tienen que hacer y en la que se les toma unas medidas únicamente con el estímulo, segundo con el estímulo más la máscara que lo rodea (Figura 4) al estímulo y tercero con el estímulo más la máscara que se superpone al estímulo. En esta fase se varía la orientación y se seleccionan las máscaras con más supresión. La supresión se va a medir por medio del factor de supresión que consiste en dividir el umbral de contraste medido con la máscara envolvente entre el umbral detectado sin máscara. En las siguientes etapas se seleccionan las máscaras con mayor supresión.

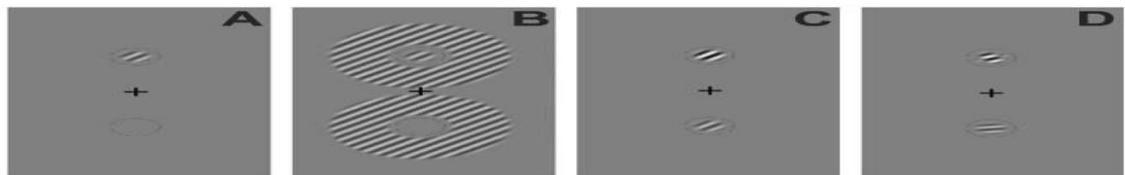


Figura 4 del artículo (14) *Anodal Transcranial Direct Current Stimulation reduces psychophysically measured surround suppression in the human visual cortex*. Se muestra la condición A sin máscara, la B con la máscara envolvente y la C con la máscara superpuesta.

Los resultados del trabajo muestra como la tDCS actúa sobre los circuitos intracorticales GABAérgico permitiendo recuperar la plasticidad cerebral abriendo las puertas a esta técnica como futura técnica para el tratamiento de la ambliopía.

1.3. APRENDIZAJE PERCEPTIVO Y VIDEOJUEGOS

El aprendizaje perceptivo consiste en la repetición sistemática de un ejercicio a través del cual se consigue el aprendizaje y el desarrollo del área cortical responsable de la función entrenada. En este trabajo (3) **Portela JA, Ruiz-Alcocer J, Garrido R, Martín S en 2015** dicho área cortical en concreto es el área V1. La utilización de videojuegos por tanto va a provocar la interacción sensorial y motora, por medio del entrenamiento de la agudeza espacial, del seguimiento de estímulos, de fijar sobre un blanco...de tal manera que durante este proceso el cerebro va a reorganizar sus vías. Existen programas específicos de aprendizaje perceptivo desarrollados para la mejora de la ambliopía.

El primer programa se llama Visionary (18) diseñado por un grupo de investigación de la Universidad de Oviedo IdeasCad en colaboración con Visualia , Pixels-Hub y ArtLine Solutions. Este juego tiene varias pantallas que la persona debe ir superando. La superación de estas pantallas implica el aprendizaje y el desarrollo del área cortical visual, es decir, requiere la estimulación de la vía visual del ojo ambliope y la superación de las inhibiciones existentes a nivel cortical sobre el ojo ambliope.

Otro ejemplo puede ser el videojuego (19) que se está empleando en entrenamiento visual junto con un iPod Touch al que se le ha sobrepuesto una pantalla polarizada. El videojuego consiste en una versión modificada del tetris. El funcionamiento es el mismo el paciente tiene que ir colocando los bloques que caen. La diferencia es que al ojo ambliope los bloques se le presentan con el máximo contraste y al ojo no ambliope con bajo contraste. En ocasiones que se muestran los bloques a ambos ojos para incentivar la fusión. El juego sólo será superado cuando se inhiba la supresión del ojo ambliope de tal manera que ambos ojos sean capaces de ver a la vez los bloques.

Las bases fisiológicas de esta técnica se encuentran en sus primeras fases de investigación por lo que el conocimiento de funcionamiento están aún sin desarrollar.

3. EMT , tDCS y aprendizaje perceptivo en el tratamiento de la ambliopía

Hasta ahora sólo se había tratado sobre la existencia o no existencia de plasticidad cerebral en el adulto así como si las técnicas no invasivas (EMT,tDCS y aprendizaje perceptivo) son capaces de inducir esa plasticidad . La existencia de plasticidad cerebral y la capacidad de las técnicas no invasivas de inducirla han estimulado que en el la actualidad se estén llevando a cabo estudios sobre su empleo en el tratamiento de la ambliopía.

En el trabajo (20) de **Behzad M,Thompson B,Koski L y Hess RF en 2008** se determina que la EMTr es capaz de devolver la plasticidad cerebral en una grupo de adultos Estas mejoras van a ser evaluadas por medio de la medida de la sensibilidad al contraste.Los resultados revelaron que la EMTr con 1Hz sobre el ojo ambliope mejoraba su sensibilidad al contraste ligeramente mientras que al aplicar 10Hz mejoraba considerablemente.Además se pudo observar que sobre el ojo fijador,no ambliope la EMTr provocaba una disminución de la sensibilidad al contraste.Aunque se sigue sin saber cual es el mecanismo fisiológico y funcional exacto por el que actúa la EMTr sobre el córtex visual,dos hechos quedan perfectamente demostrados: el primer hecho es que EMTr de alta frecuencia mejora la sensibilidad al contraste del ojo ambliope cosiderablemente y el segundo hecho es que tanto la EMT de baja frecuencia como la de alta frecuencia tiende a igualar la sensibilidad al contraste de ambos ojos,ya que incrementa la sensibilidad al contraste del ojo ambliope y disminuye la del ojo fijador,no ambliope.

Al igual que el trabajo anterior el (21)trabajo de **Li RW, Ngo C,Nguyen J,Levi DM en 2011** comprobó que el empleo de los videojuegos mejoraba la función visual de ambliopes adultos. Pero el hecho más relevante de este trabajo es la mejora del denominado fenómeno "crowded", mejora de la agudeza visual cuando se muestran los optotipos sin ser aislados uno a uno. (3)**Portela JA,Ruiz-Alcocer J, Garrido R,Martín S,en 2015** coincidieron con el trabajo anterior en la mejoría de la estereopsis con el uso de videojuegos llegando a observar mejorías hasta del 88% .

Pero también se están estudiando la posibilidad de combinar varias técnicas no invasivas para el tratamiento de la ambliopía . Como por ejemplo el empleo de la tDCS anodal y de " dichoptic games " (juegos con la visión disociada) que se llevó a cabo en el (22)trabajo de **Spiegel DP,Li J,Hess RF,Blyblow WD,Deng D,Yu M,Thompson B en 2013**.Se observó que el empleo conjunto de anodal-tDCS y videojuegos mejora la función visual en mayor medida que si se emplea sólo videojuegos.Por videojuegos se entiende el hecho de jugar en varias sesiones a los videojuegos pero con la visión disociada,es decir,que al ojo ambliope se le presentan estímulos de un contraste determinado y al ojo fijador con un contraste del 100%,además de presentarse estímulos de manera binocular . En cuanto a los mecanismos que intervienen no están claros pero se creen que la a-tDCS elimina la inhibición producida por el mediador ácido amino-butírico en el ojo ambliope y además entrarían en juego los potenciales de duración LTP explicados anteriormente.

DISCUSIÓN

Hasta hoy en día todavía continúa siendo tratamiento de primera elección la penalización óptica o cubrir con un parche el ojo no ambliope . La principal desventaja de estos tratamientos frente a las técnicas no invasivas es que son inefectivos una vez terminado el período crítico. Otra diferencia es que los tratamientos clásicos proporcionan muchas veces mejorías monoculares únicamente. Estas son las dos grandes diferencias . Aparte hay otras diferencias como la comodidad (llevar un parche frente al aprendizaje perceptivo), el coste ... El tiempo es importante y como se ha visto en niños el aprendizaje perceptivo recupera la función visual normal cinco veces más rápido que si se tapa con un parche el ojo fijador, no ambliope. Todas estas desventajas frente a las técnicas no invasivas dejan abiertas muchas posibilidades a que en el futuro estas técnicas sustituyan a los tratamientos clásicos.

Ahora bien, ¿qué tipo de técnica no invasiva es mejor o cuál(es) se deberían emplear en el tratamiento de la ambliopía?

En cuanto a sus principios de funcionamiento obviamente todas son no invasivas. Mientras que la EMT y la tDCS se basan en la inducción de una corriente eléctrica en el cerebro, la primera por medio de un cambio en un campo magnético y la segunda por medio de electrodos, el aprendizaje perceptivo se basa en una serie de ejercicios de repetición sistemática . Surge aquí las primeras desventajas como son la posibilidad de desarrollar el tratamiento como es el caso del aprendizaje perceptivo y la tDCS en casa a tenerlo que recibir en una instalación con el equipamiento específico como en la EMT. A su vez se pueden extraer las desventajas económicas que aparecen en cualquier tratamiento. La tDCS es de bajo coste , el aprendizaje perceptivo cuenta con materiales asequibles tanto en precio como en obtención, sin embargo la realización de la EMT encarece el coste. Todo esto hace que el factor económico y de comodidad se decante por las técnicas de tDCS y aprendizaje perceptivo frente a la EMT .

Respecto a los efectos provocados también se encuentran diferencias. La EMT al inducir la corriente eléctrica en el cerebro altera la excitabilidad neuronal pero estos efectos son variables en el tiempo al igual que ocurre con la tDCS . El aprendizaje perceptivo en contra de sus efectos son más perdurables que con las técnicas anteriores . Hay que diferenciar también como se va a desarrollar, aplicar cada una de las tres técnicas para aplicarlas sobre el sistema visual . En el caso de la EMT se debe aplicar la repetitiva de alta frecuencia, para la tDCS es la anodal y para el aprendizaje perceptivo hay que valorar la opción de combinarlo con anodal-tDCS.

Los factores económicos, de comodidad, la técnica empleada y la durabilidad de los efectos han podido ser demostrados en los diversos trabajos que se han tratado hasta ahora (figura 5). Pero hay un hecho que no se ha podido demostrar, que es objeto de controversia en todas estas técnicas, se trata del mecanismo fisiológico que emplean. Se barajan diferentes opciones como son la inhibición de los circuitos intracorticales GABA , la alteración del estado de inhibición o excitación neuronal o las sinapsis LTP o LTD . Esto abre camino a futuras investigaciones .

Hay un tema del que se habla cuando se ponen en cuestión cualquier tratamiento y que son los efectos secundarios. En los trabajos revisados no se ha registrado ningún efecto adverso, si bien en la EMT,t-DCS el sujeto siente un pequeño cosquilleo en la zona del cuero cabelludo en la que se coloca la bobina o el electrodo.

Y por último,uno de los factores más importantes que ha llevado a valorar estas técnicas como futuros tratamientos de la ambliopía en adultos e incluso en el periodo crítico frente a los tratamientos clásicos son los números y porcentajes.Cuando se habla de números y porcentajes se hace referencia a las personas adultas con ambliopías que han sido sometidas a estas técnicas y que han desarrollado una mejoría . Los porcentajes son elevados superando el 50% y llegando incluso al 70-80%. A estos porcentajes hay que especificar los tipos de ambliopías tratadas.En todos los trabajos se han registrado mejoras en ambliopías estrábicas,anisométricas y mixtas.

| | Hipótesis | Resultados | Futura técnica del tratamiento de la ambliopía |
|--|---|--|--|
| Behzad M,Thompson B,Koski L y Hess RF en 2008 | Inducir plasticidad cerebral con rTMS | 6/9 mejoraron sensibilidad al contraste.Esto es una medida indirecta de la inducción de plasticidad cerebral | Sí |
| Spiegel DP,Li J,HessRF,Blyblow WD,DengD,Yu M,Thompson B en 2013 | El uso conjunto de a-tDCS y videojuegos mejoran la sensibilidad al contraste y la AV en ambliopes | De16 ambliopes(9ambliopías anisométricas,6ambliopías estrábicas,1ambliopía mixta)--->12/12 mejoraron AVy estereopsis . | Sí |
| Li RW, Ngo C,Nguyen J,Levi DM en 2011 | Inducir plasticidad cerebral con el uso de videojuegos | Mejora la AV un 33%, agudeza posicional en un 16%, atención espacial en un 37% y estereopsis en un 54% | Sí |
| Portela JA,Ruiz-Alcocer J, Garrido R,Martín S,en 2015 | El uso de aprendizaje perceptivo mejora la función visual en ambliopes | 3 mejoraron en un 50% la estereopsis, 1 en un 75% y 1 en un 88%. | Sí |

Figura 5 en la que se muestran todos los trabajos en los que se han empleado las técnicas no invasivas sobre el córtex visual humano para tratar la ambliopía

CONCLUSIONES

Las conclusiones a las que se ha llegado son las siguientes :

-existe plasticidad cerebral en el adulto. Se ha demostrado que existenciertos factores tanto estructurales como funcionales sobre los cuales se puede actuar para inducir la plasticidad cerebral. En este trabajo quedan bien reflejadas las actuaciones sobre los circuitos de inhibición GABA, una de las claves de la plasticidad cerebral.

-las técnicas no invasivas (EMT, tDCS, aprendizaje perceptivo) son capaces de inducir plasticidad cerebral en el adulto. La inducción de la plasticidad cerebral ha quedado reflejada como mejoras en la estereopsis, en la sensibilidad al contraste y en la agudeza visual .

-las técnicas no invasivas han resultado ser efectivas en el tratamiento de la ambliopía en adultos en los trabajos revisados, ya que los porcentajes así los señalan.

-las técnicas no invasivas pueden ser futuras técnicas terapéuticas de la ambliopía sustituyendo a los tratamientos clásicos. Además de resultar tener capacidad de tratar la ambliopía, presentan una serie de ventajas respecto a los tratamientos tradicionales que convierten a las técnicas no invasivas en unos claros candidatos de futuro para el tratamiento de la ambliopía.

BIBLIOGRAFÍA

1. Burian HM. Thoughts on the nature of amblyopia ex anopsi. *Amer J Ophthalmol.* 1956; 6, 5-12.
2. Von Noorden GK. Classification of Amblyopia. *Amer J Ophthalmol.* 1967; 63:238-76.
3. Portela JA, Ruiz-Alcacer J , Garrido R . Martin S . Mejoría en la estereopsis de pacientes con historial de ambliopía mediante un programa de aprendizaje perceptivo. 2015; 501.
4. Vinding T, Gregersen E, Jensen A, Rindziunski E. Prevalence of amblyopia in old people without previous screening and treatment. *Acta Ophthalmol .* 1991;69:796–798.
5. Flynn J, McKee S, Schor C, Steinman S, Wilson N, Koch G, Davis S, Hsu-Winges CH, Chan CH, Movshon JA, Flom M, Levi D. The classification of amblyopia on the basis of visual and oculomotor performance. *Tr Am Ophth Soc.* 1992; LXXXX.
6. Hubel Dh, Wiesel TN. SHAPE AND ARRANGEMENT OF COLUMNS. *J. Physiol.* 1963; 165: 559-568.
7. Bavelier D., Levi DM , Li RW, Dan Y, Hensch TK. Removing brakes on adult brain plasticity: from molecular to behavioral interventions. *J Neurosci.* 2010. 30(45): 14964–14971.
8. Hebb DO. Introduction and Chapter 4 " The first stage of perception ". En: Hebb DO: *The organization of behavior.* New York : James Anderson and Edward Rosenfeld. 1949; 60-78.
9. Sale A, Berardi N , Spolidoro M , Baroncelli L , Maffei L. GABAergic inhibition in visual cortical plasticity. *Frontiers in cellular neuroscience.* 2010.
10. Pascual-Leone JM. Tormos-Muñoz. ESTIMULACIÓN MAGNÉTICA TRANSCRANEAL. *REV NEUROL.* 2008; 46: S3-10.
11. Malavera M, Silva F, García R, Rueda L, Carrillo S. Fundamentos y aplicaciones clínicas de la estimulación. *Revista Colombiana de Psiquiatría.* 2014; 43(1):32-39.
12. Day BL, Dressler D , Maertens NA , De Noordhout A , Marsden CD , Nakashima K , Rothwell JC, Thompson PD. Electric and magnetic stimulation of human motor cortex : surface EMG and single motor unit responses. *J Physiol.* 1989; 412:449-73.
13. Stokes MG, Barker AT, Dervinis M, Verbruggen F, Maizey L, Adams RC, Chambers CD. *Biophysical determinants of transcranial magnetic stimulation : effects of excitability and depth of targeted area.* *J Neurophysiol.* 2013 ; 109(2): 437–444.
14. Spiegel DP, Hansen BC , Byblow WD , Thompson B. *Anodal Transcranial Direct Current Stimulation Reduces.* *Plos One.* 7(5): e36220.
15. García T. Manual básico para enfermeros. *Enfermería Docente* 2011; 94: 29-33.
18. Visionary evaluation tool
www.visionarytool.com. (22 de marzo de 2015)
19. Hussain Z, Aste AT, Webb and BS, McGraw PV . The challenges of developing a contrast-based video game for treatment of amblyopia. *Frontiers in psychology.* 2014.

20. Thompson B, Mansouri B, Koski L, Hess RF. *Brain Plasticity in the Adult: Modulation of Function in Amblyopia with rTMS*. *Current Biology*. 2008;18:1067-1071.

21. Li RW, Ngo C, Nguyen J, Levi DM. Video-Game Play Induces Plasticity in the Visual System of Adults with Amblyopia. *PLoS Biol* .2011;9(8): e1001135.

22. Spiegel DP, Li J, Hess RF, Blyblow WD, Deng D, Yu M, Thompson B. Transcranial Direct Current Stimulation Enhances Recovery of Stereopsis in Adults With Amblyopia. *Neurotherapeutics*. 2013 ; 10(4): 831–839.