

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS  
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 952 701**

(51) Int. Cl.:

**A61F 9/008**

(2006.01)

(12)

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.11.2016 PCT/US2016/062421**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **09.11.2017 WO17192168**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.11.2016 E 16901155 (8)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.08.2023 EP 3451983**

---

(54) Título: **Sistema y procedimiento para terapia neuroprotectora del glaucoma**

(30) Prioridad:

**06.05.2016 US 201615148842  
21.06.2016 US 201615188608  
09.08.2016 US 201615232320**

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**03.11.2023**

(73) Titular/es:

**OJAI RETINAL TECHNOLOGY, LLC (100.0%)  
283 Carne Road  
Ojai, California 93023, US**

(72) Inventor/es:

**LUTTRULL, JEFFREY K.;  
MARGOLIS, BENJAMIN W. L. y  
CHANG, DAVID B.**

(74) Agente/Representante:

**GONZÁLEZ PESES, Gustavo Adolfo**

**ES 2 952 701 T3**

---

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

**DESCRIPCIÓN**

Sistema y procedimiento para terapia neuroprotectora del glaucoma

**5 ANTECEDENTES**

La presente divulgación se refiere en general a terapias para el glaucoma. Más concretamente, la presente divulgación está dirigida a un sistema y procedimiento para proporcionar fototerapia o fotoestimulación subumbral e inocua de la retina que mejora la función o el estado de un nervio óptico del ojo y proporciona una terapia neuroprotectora para el glaucoma.

Las complicaciones de la retinopatía diabética siguen siendo una de las principales causas de pérdida de visión en personas menores de sesenta años. El edema macular diabético es la causa más frecuente de ceguera legal en este grupo de pacientes. La diabetes mellitus, causa de la retinopatía diabética y, por tanto, del edema macular diabético, 10 está aumentando en incidencia y prevalencia en todo el mundo, convirtiéndose en epidemia no sólo en el mundo desarrollado, sino también en el mundo en desarrollo. La retinopatía diabética puede empezar a aparecer en personas con diabetes de tipo I (insulinodependiente) entre tres y cinco años después del inicio de la enfermedad. La prevalencia de la retinopatía diabética aumenta con la duración de la enfermedad. A los diez años, entre 14%-25% de los pacientes 15 presentarán edema macular diabético. A los veinte años, casi 100% tendrá algún grado de retinopatía diabética. Sin tratamiento, los pacientes con edema macular diabético clínicamente significativo tienen un riesgo del 32% a tres años de sufrir una pérdida visual moderada potencialmente incapacitante.

Hasta la llegada de la fotocoagulación térmica de la retina, no existía en general ningún tratamiento eficaz para la retinopatía diabética. La utilización de la fotocoagulación para producir quemaduras retinianas fototérmicas como maniobra terapéutica surgió de la observación de que las complicaciones de la retinopatía diabética solían ser menos graves en ojos con cicatrices retinianas preexistentes por otras causas. El Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study demostró la eficacia de la fotocoagulación macular con láser de argón en el tratamiento del edema macular diabético. Se crearon quemaduras láser retinianas de espesor total en las áreas de patología retiniana, visibles en el momento del tratamiento como lesiones retinianas blancas o grises (fotocoagulación retiniana "supraumbral"). Con el 20 tiempo, estas lesiones se convirtieron en áreas focales de cicatrización coriorretiniana y atrofia progresiva.

La fotocoagulación con punto final visible, la absorción de la luz láser calienta los tejidos pigmentados en el lugar del láser. La conducción del calor propaga este aumento de temperatura desde el epitelio pigmentario de la retina y la coroides hasta los tejidos no pigmentados suprayacentes y los tejidos adyacentes no expuestos. Las lesiones por láser 25 se hacen visibles inmediatamente cuando la retina neural dañada que recubre la mira láser pierde su transparencia y dispersa la luz blanca oftalmoscópica hacia el observador.

Existen diferentes umbrales de exposición para las lesiones retinianas hemorrágicas, oftalmoscópicamente aparentes o angiográficamente demostrables. Una lesión "umbral" es aquella que apenas es visible oftalmoscópicamente en el 30 momento del tratamiento, una lesión "subumbral" es aquella que no es visible en el momento del tratamiento, y la terapia láser "suprumbral" es la fotocoagulación retiniana realizada hasta un punto final fácilmente visible. El tratamiento tradicional de fotocoagulación de la retina requiere un punto final visible, ya sea para producir una lesión "umbral" o una lesión "supraumbral" para que sea fácilmente visible y rastreable. De hecho, se cree que el daño tisular y la cicatrización son necesarios para obtener los beneficios del procedimiento. Las quemaduras retinianas de gris a 35 blanco atestiguan la destrucción térmica de la retina inherente a la fotocoagulación umbral y supraumbral convencional. Se ha demostrado que la fotocoagulación es un medio eficaz para producir cicatrices retinianas, y se ha convertido en la norma técnica para la fotocoagulación macular del edema macular diabético durante casi 50 años.

Con referencia ahora a la FIG. 1, se muestra una vista en diagrama de un ojo, al que generalmente se hace referencia 40 con el número 10. Cuando se utiliza la fototerapia, la luz láser pasa a través de la córnea 12, la pupila 14 y el cristalino 16 del paciente y se dirige a la retina 18. La retina 18 es una fina capa de tejido que capta la luz y la transforma en señales eléctricas para el cerebro. Dispone de numerosos vasos sanguíneos, tal como los mencionados en el número de referencia 20, para nutrirla. Diversas enfermedades y trastornos de la retina, y en particular las enfermedades 45 vasculares de la retina, tal como la retinopatía diabética, se tratan mediante fotocoagulación térmica de la retina convencional, como se ha comentado anteriormente. La región de la fóvea/mácula, a la que se hace referencia con el número 22 en la FIG. 1, es una porción del ojo que se utiliza para la visión de los colores y de los detalles finos. La fóvea se encuentra en el centro de la mácula, donde la concentración de las células necesarias para la visión central es máxima. Aunque es en esta área donde enfermedades tales como la degeneración macular asociada a la edad 50 son tan perjudiciales, es en ella donde no puede utilizarse la fototerapia de fotocoagulación convencional, ya que dañar

las células del área foveal puede perjudicar considerablemente la visión del paciente. Así, con las terapias de fotocoagulación de convención actuales, se evita la región foveal.

Que el daño retiniano iatrogénico es necesario para el tratamiento eficaz con láser de la enfermedad vascular retiniana ha sido aceptado universalmente durante casi cinco décadas, y sigue siendo la noción predominante. Aunque ofrecen una clara ventaja frente a la ausencia de tratamiento, los tratamientos actuales de fotocoagulación retiniana, que producen quemaduras y cicatrices visibles en la retina de color gris a blanco, presentan desventajas e inconvenientes. La fotocoagulación convencional suele ser dolorosa. Puede ser necesaria la anestesia local, con los riesgos que conlleva. Alternativamente, el tratamiento puede dividirse en fases a lo largo de un periodo prolongado para minimizar el dolor del tratamiento y la inflamación postoperatoria. La reducción transitoria de la agudeza visual es frecuente tras la fotocoagulación convencional.

De hecho, el daño tisular térmico puede ser el único origen de las numerosas complicaciones potenciales de la fotocoagulación convencional, que pueden provocar una pérdida visual inmediata y tardía. Dichas complicaciones incluyen quemaduras foveales inadvertidas, fibrosis pre y subretiniana, neovascularización coroidea y expansión progresiva de las cicatrices del láser. La inflamación resultante de la destrucción tisular puede provocar o exacerbar el edema macular, inducir la contracción precipitada de la proliferación fibrovascular con desprendimiento de retina y hemorragia vítreo, y causar uveítis, desprendimiento seroso de coroides, cierre del ángulo o hipotonía. Algunas de estas complicaciones son poco frecuentes, mientras que otras, como el dolor durante el tratamiento, la expansión progresiva de la cicatriz, la pérdida de campo visual, la pérdida visual transitoria y la disminución de la visión nocturna son tan comunes que se aceptan como efectos secundarios inevitables de la fotocoagulación retiniana con láser convencional. De hecho, debido al daño retiniano inherente al tratamiento de fotocoagulación convencional, éste se ha limitado en densidad y en proximidad a la fóvea, donde se produce el edema macular diabético más discapacitante visualmente.

A pesar de los riesgos e inconvenientes, el tratamiento de fotocoagulación retiniana, normalmente con luz láser visible, es el tratamiento estándar actual para la retinopatía diabética proliferativa, así como para otras retinopatías y enfermedades retinianas, incluyendo el edema macular diabético y las enfermedades oclusivas venosas retinianas, que también responden bien al tratamiento de fotocoagulación retiniana. De hecho, la fotocoagulación retiniana es el tratamiento estándar actual para muchas enfermedades de la retina, incluyendo la retinopatía diabética.

Otro problema es que el tratamiento requiere la aplicación de un gran número de dosis de láser en la retina, lo que puede resultar tedioso y llevar mucho tiempo. Típicamente, dichos tratamientos requieren la aplicación de cada dosis en forma de un punto de haz láser aplicado al tejido objetivo durante una cantidad de tiempo predeterminada, a partir de unos cientos de milisegundos a varios segundos. Normalmente, los puntos láser tienen un diámetro de 50-500 micrómetros. Su longitud de onda láser puede ser verde, amarilla, roja o incluso infrarroja. No es infrecuente que sean necesarios cientos o incluso más de mil puntos láser para tratar completamente la retina. El médico es responsable de asegurar que cada punto del haz láser se coloque correctamente lejos de las áreas sensibles del ojo, tal como la fóvea, que podrían provocar daños permanentes. Establecer un patrón uniforme es difícil y su distribución suele ser más aleatoria que geométrica. El tratamiento punto por punto de un gran número de localizaciones tiende a ser un procedimiento largo, que a menudo provoca la fatiga del médico y la incomodidad del paciente.

La patente EE. UU. No. 6,066,128, de Bahmanyar, describe un procedimiento de aplicación de láser multipunto, en forma de fotocoagulación láser destructiva de la retina, que se consigue mediante la distribución de la irradiación láser a través de una matriz de múltiples canales de fibra óptica y microlentes separados. Aunque supera las desventajas de un procedimiento de punto con láser punto por punto, este procedimiento también tiene inconvenientes. Una limitación del procedimiento Bahmanyar es la degradación diferencial o la rotura de la fibra óptica o las pérdidas debidas a la división de la fuente láser en múltiples fibras, lo que puede dar lugar a una aplicación de energía desigual, ineficaz y/o subóptima. Otra limitación es la restricción del tamaño y la densidad de los puntos láser individuales inherente al uso de un sistema óptico de fibras de transmisión de luz en sistemas de microlentes. La restricción mecánica de tratar con haces de fibras también puede provocar limitaciones y dificultades para enfocar y apuntar la matriz de múltiples puntos.

La publicación de patente EE. UU. 2010/0152716 A1 de Previn describe un sistema diferente para aplicar irradiación láser destructiva a la retina utilizando un gran punto láser retiniano con un patrón de moteado, oscilado a alta frecuencia para homogeneizar la irradiancia láser en todo el punto. Sin embargo, uno de los problemas de este procedimiento es la acumulación desigual de calor, ya que es probable que las temperaturas del tejido sean más altas hacia el centro

del punto grande. Esto se ve agravado por la disipación desigual del calor por la circulación ocular, que provoca un enfriamiento más eficaz hacia los márgenes del punto grande en comparación con el centro. Es decir, el patrón de moteado que oscila a alta frecuencia puede hacer que los puntos láser se solapen o estén tan cerca unos de otros que se acumule calor y se produzcan daños indeseados en los tejidos. La técnica de moteado de Previn consigue

- 5 promediar la exposición láser puntual dentro de una exposición mayor mediante las fluctuaciones aleatorias del patrón de moteado. Sin embargo, este promedio da lugar a que algunas exposiciones puntuales sean más intensas que otras, mientras que algunas áreas dentro del área de exposición pueden acabar con una exposición insuficiente al láser, mientras que otras áreas recibirán una exposición excesiva al láser. De hecho, Previn señala específicamente el riesgo de exposición excesiva o de exposición de áreas sensibles, tal como la fóvea, que debe evitarse con este sistema.
- 10 Aunque estos puntos excesivamente expuestos pueden provocar daños en la retina, la invención de Previn está explícitamente pensada para aplicar la fotoagulación retiniana dañina en la retina, aparte del área sensible como la fóvea.

15 El documento US 2014/228824 A1 de Yee se refiere a sistemas y procedimientos para tratar tejido ocular y/u otras áreas del ojo de un paciente. Sin embargo, en Yee no se divulga el microdesplazamiento tal como se reivindica en la presente solicitud.

20 El documento CN 104 487 031 A a Luttrull describe un sistema y procedimiento para tratar enfermedades de la retina que incluye el paso de una pluralidad de haces de luz láser a través de una lente óptica o máscara para dar forma óptica a los haces. Los haces conformados se aplican al menos a una porción de la retina. Sin embargo, en Luttrull no se divulga el microdesplazamiento tal como se reivindica en la presente solicitud.

25 Todos los tratamientos convencionales de fotoagulación retiniana, incluyendo los descritos por Previn y Bahmanyar, crean fotoagulación láser visible en el punto final en forma de quemaduras y lesiones retinianas de color gris a blanco, como se ha comentado anteriormente.

30 Recientemente, el inventor ha descubierto que la fotoagulación subumbral en la que no se detectaron daños tisulares visibles ni lesiones por láser por ningún medio conocido, incluyendo la oftalmoscopia; la fotografía del fondo de ojo por infrarrojos, color, sin rojo o autofluorescencia en modo estándar o retro; la fluoresceína intravenosa del fondo del ojo o el verde de indocianina angiográficamente, o la tomografía de coherencia óptica de dominio espectral en el momento del tratamiento o en cualquier momento posterior ha producido resultados beneficiosos similares y un tratamiento sin muchos de los inconvenientes y complicaciones derivados de los tratamientos convencionales de fotoagulación con umbral visible y suprumbrial. Se ha determinado que, con los parámetros de funcionamiento adecuados, el tratamiento de fotoagulación subumbral puede aplicarse, y puede aplicarse idealmente, a toda la 35 retina, incluyendo las áreas sensibles tales como la fóvea, sin daño tisular visible ni los inconvenientes o complicaciones resultantes de los tratamientos convencionales de fotoagulación visible de la retina. De hecho, el inventor ha descubierto que el tratamiento no sólo es inocuo, sino que mejora de forma única la función de la retina y la fóvea en una amplia variedad de retinopatías de forma inmediata y, por lo tanto, es restaurador de la retina. Por otra parte, si se desea tratar toda la retina, o tratar porciones de la retina de forma confluente, la laboriosa y lenta terapia 40 de punto con láser punto por punto se puede evitar. Además, también pueden evitarse las ineficiencias e imprecisiones inherentes al tratamiento con láser de punto final invisible que dan lugar a una cobertura subóptima del tejido objetivo.

45 El glaucoma es un grupo de enfermedades oculares que provocan daños en el nervio óptico y pérdida de visión. El tipo más común es el glaucoma de ángulo abierto, que se desarrolla lentamente con el tiempo y no produce dolor. La visión lateral puede empezar a disminuir, seguida de la visión central, provocando ceguera si no se trata. Sin embargo, si se trata a tiempo, es posible ralentizar o detener la progresión de la enfermedad. La causa subyacente del glaucoma de ángulo abierto sigue sin estar clara, sin embargo, el principal factor de riesgo de la mayoría de los glaucomas y en el que se centra el tratamiento es el aumento de la presión intraocular (PIO). El objetivo de estos tratamientos es 50 disminuir la presión ocular.

Aunque históricamente se ha implicado a la PIO elevada en el desarrollo del glaucoma de ángulo abierto (GAA), casi la mitad de los pacientes presentan PIO en intervalo normal o progresan a pesar de ello. Además, a pesar de reducir la PIO, el daño glaucomatoso del nervio óptico y la pérdida de visión pueden seguir progresando. Muchos pacientes presentan ahuecamiento glaucomatoso del nervio óptico y pérdida de visión a pesar de una PIO normal o incluso baja. 55 Estas observaciones han dado lugar a teorías que sugieren que el GAA puede representar, en parte, una neuropatía

óptica primaria o quizá una manifestación ocular de una enfermedad del sistema nervioso central, o de otro tipo, no reconocida de otro modo. Estas preocupaciones, y el reconocimiento de que la reducción de la PIO por sí sola puede no ser suficiente para prevenir la pérdida visual, han suscitado un mayor interés por las medidas, denominadas de "neuroprotección", destinadas a mejorar la función y la salud del nervio óptico, para hacerlo menos vulnerable a la

5 atrofia progresiva. Al mejorar la función del nervio óptico, se espera poder ralentizar o detener la degeneración progresiva como complemento a la reducción de la PIO, reduciendo el riesgo de pérdida visual. Aunque varias terapias son prometedoras como neuroprotectoras, ninguna ha demostrado hasta ahora beneficios clínicos claros más allá de la reducción de la PIO.

10 En consecuencia, existe una necesidad continua de un sistema y procedimiento para proporcionar una terapia que proporcione neuroprotección al nervio óptico con el fin de mejorar la función o condición del nervio óptico. También existe una necesidad continua de un procedimiento y sistema de este tipo que pueda administrarse a la retina y que no cree quemaduras o lesiones retinianas detectables y, por lo tanto, no dañe ni destruya permanentemente el tejido retiniano, al tiempo que mejora la función y la salud de las células ganglionares retinianas y/o el nervio óptico. Dicho sistema y procedimiento deben poder aplicarse a toda la retina, incluyendo áreas sensibles tales como la fóvea, sin dañar el tejido visible ni presentar los inconvenientes o complicaciones resultantes de los tratamientos convencionales de fotocoagulación visible de la retina. Existe una necesidad adicional de un sistema de este tipo y procedimiento para tratar toda la retina, o al menos parte de ella, de una manera menos laboriosa y que requiere menos tiempo. La presente invención satisface estas necesidades y proporciona otras ventajas relacionadas.

20 **SUMARIO**

La presente invención se expone en la reivindicación 1. Las realizaciones, aspectos o ejemplos de acuerdo con la 25 presente descripción que no entran en el alcance de dichas reivindicaciones se proporcionan únicamente a título ilustrativo y no forman parte de la presente invención. La presente divulgación reside en un procedimiento y sistema para tratar enfermedades y trastornos de la retina y proporcionar un tratamiento neuroprotector en el glaucoma mediante fototerapia de fotocoagulación subumbral inocua y reparadora. Un haz de luz láser con parámetros y 30 características de funcionamiento predeterminados se aplica a la retina y/o al tejido foveal de un ojo con glaucoma o riesgo de glaucoma para crear un efecto terapéutico en la retina y/o el tejido foveal expuestos al haz de luz láser sin destruir ni dañar permanentemente la retina y/o el tejido foveal, mejorando al mismo tiempo la función o el estado de un nervio óptico o de las células ganglionares de la retina del ojo.

35 De acuerdo con la presente divulgación un sistema para proporcionar el tratamiento neuroprotector del glaucoma comprende una consola láser que genera un haz de luz láser micropulsado. El haz de luz láser se hace pasar a través de una lente óptica o máscara para darle forma óptica. Una cámara de visualización óptica digital coaxial de campo amplio sin contacto proyecta el haz de luz láser a un área de un sitio deseado de una retina y/o fóvea de un ojo para realizar fototerapia retiniana o fotoestimulación. Un mecanismo de escaneo óptico dirige de forma controlable el haz de luz sobre la retina y/o la fóvea para proporcionar un efecto terapéutico al tejido retiniano y/o foveal y mejorar la función o el estado del nervio óptico o de las células ganglionares de la retina.

40 El haz de luz láser tiene características de proporcionar un efecto terapéutico al tejido retiniano y/o foveal sin destruir o dañar permanentemente el tejido retiniano o foveal. El haz de luz láser suele tener una longitud de onda superior a 532 nm. El haz radiante de luz láser puede tener una longitud de onda infrarroja tal como entre 750 nm - 1300 nm, y preferentemente aproximadamente 810 nm. El láser tiene un ciclo de trabajo inferior al 10%, y preferentemente un 45 ciclo de trabajo del 5% o menos. La envolvente de exposición del láser es generalmente de 500 milisegundos o menos, y la frecuencia del micropulso es preferentemente de 500 Hz. El haz de luz puede tener una intensidad de entre 100-590 vatios por centímetro cuadrado, y preferentemente de aproximadamente 350 vatios por centímetro cuadrado. La consola láser puede generar una pluralidad de haces de luz micropulsados, en al menos una pluralidad de haces de luz que tienen longitudes de onda diferentes.

50 55 La lente óptica o máscara puede dar forma óptica al haz de luz de la consola láser en un objeto geométrico o patrón. Esto puede hacerse mediante óptica difractiva para generar simultáneamente una pluralidad de haces o puntos terapéuticos a partir del haz de luz láser, en el que la pluralidad de puntos se proyecta desde la cámara de visualización óptica digital sin contacto de campo amplio coaxial a al menos una porción del área de tratamiento deseada de la retina y/o la fóvea.

El haz de luz láser se mueve de forma controlable, por ejemplo, utilizando un mecanismo de escaneo óptico, para lograr una cobertura completa del sitio deseado para realizar fototerapia retiniana o fotoestimulación. El mecanismo de escaneo óptico puede mover de forma controlable el haz de luz hasta que prácticamente toda la retina y la fóvea

5 se hayan expuesto al haz de luz. El haz de luz láser puede aplicarse selectivamente a los marcadores de enfermedad en el lugar deseado para realizar fototerapia retiniana o fotoestimulación. El haz de luz láser puede proyectarse al menos a una porción del centro del sitio deseado para realizar fototerapia retiniana o fotoestimulación. Una imagen del fondo de ojo del lugar deseado para realizar fototerapia o fotoestimulación de la retina puede mostrarse paralela o superpuesta a una imagen de resultados de una modalidad de diagnóstico de la retina.

10 El haz de luz láser o el objeto geométrico o patrón es movido de forma controlable por el mecanismo de escaneo óptico a diferentes áreas de tratamiento entre micropulsos del haz de luz láser. El haz de luz láser se devuelve de forma controlable al área previamente tratada o expuesta en menos de un segundo desde la aplicación previa de la luz láser al área. Más típicamente, el haz de luz láser se devuelve al área previamente tratada o expuesta entre un

15 milisegundo y tres milisegundos.

De acuerdo con la presente invención, un procedimiento para realizar fototerapia retiniana o fotoestimulación comprende el paso de generar un haz de luz láser que crea un efecto terapéutico en el tejido retiniano y/o foveal expuesto a la luz láser sin destruir o dañar permanentemente el tejido retiniano o foveal. Los parámetros del haz de 20 luz láser generado, incluyendo la longitud del pulso, la potencia y el ciclo de trabajo, se seleccionan para crear un efecto terapéutico sin lesiones visibles por láser ni daños tisulares detectados oftalmoscópica o angiográficamente o por cualquier medio conocido actualmente después del tratamiento. El haz de luz láser tiene una longitud de onda superior a 532 nm y un ciclo de trabajo inferior al 10%. El haz de luz láser puede tener una longitud de onda de entre 25 750 nm y 1300 nm. El haz de luz láser puede tener un ciclo de trabajo de aproximadamente el 5% o menos. El haz de luz láser puede tener una intensidad de 100-590 vatios por centímetro cuadrado, y una longitud de pulso de 500 milisegundos o menos.

El haz de luz láser se aplica al tejido retiniano y/o foveal de un ojo con glaucoma o riesgo de glaucoma para crear un efecto terapéutico en el tejido retiniano y/o foveal expuesto al haz de luz láser sin destruir o dañar permanentemente 30 el tejido retiniano y/o foveal y mejorar la función o el estado de un nervio óptico o de las células ganglionares retinianas del ojo. El haz de luz láser puede aplicarse tanto al tejido retiniano como al foveal del ojo, y toda la retina, incluyendo la fóvea, puede tratarse sin dañar el tejido retiniano o foveal, proporcionando al mismo tiempo los beneficios de la presente invención.

35 Una pluralidad de haces de luz láser procedentes de una pluralidad de láseres micropulsados con diferentes longitudes de onda pueden aplicarse sobre el tejido retiniano y/o foveal del ojo.

Se puede formar una pluralidad de puntos láser de tratamiento espaciados y aplicados simultáneamente al tejido retiniano y/o foveal del ojo. Una pluralidad de puntos de luz láser puede moverse de forma controlable para tratar el 40 tejido retiniano adyacente. Un solo micropulso de luz láser dura menos de un milisegundo, y puede tener una duración de entre 50 microsegundos y 100 microsegundos.

De acuerdo con la presente invención, después de un intervalo de tiempo predeterminado, dentro de una única sesión de tratamiento, los puntos de luz láser se vuelven a aplicar a una primera área de tratamiento de la retina y/o la fóvea. 45 Durante el intervalo de tiempo entre las aplicaciones de luz láser a la primera área de tratamiento, la luz láser se aplica al menos a otra área de la retina y/o la fóvea que se va a tratar que está separada de la primera área de tratamiento. Las áreas adyacentes están separadas al menos por una distancia mínima predeterminada para evitar daños térmicos en los tejidos. El intervalo de tiempo entre las aplicaciones de luz láser a un área de tratamiento es inferior a un segundo, y más típicamente entre uno y tres milisegundos. Los puntos de luz láser se aplican repetidamente en cada 50 una de las áreas que se van a tratar hasta alcanzar un número predeterminado de aplicaciones de luz láser en cada área que se va a tratar. El número predeterminado de aplicaciones de luz láser a cada área de tratamiento puede estar comprendido entre 50 y 200, y más típicamente entre 75 y 150. Normalmente, la luz láser se vuelve a aplicar en áreas tratadas previamente de forma secuencial.

Otras características y ventajas de la presente invención resultarán evidentes a partir de la siguiente descripción más detallada, tomada juntamente con los dibujos adjuntos, que ilustran, a modo de ejemplo, los principios de la invención.

**BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS**

- 5 Los dibujos adjuntos ilustran la invención. En tales dibujos:

La FIGURA 1 es una vista esquemática transversal de un ojo humano;

- 10 Las FIGURAS 2A-2D son representaciones gráficas de la superficie efectiva de diversos modos de tratamiento retiniano con láser de acuerdo con el estado de la técnica;

Las FIGURAS 3A y 3B son representaciones gráficas de áreas superficiales efectivas de tratamiento láser retiniano, de acuerdo con la presente invención;

- 15 La FIGURA 4 es una ilustración de una vista transversal de una retina humana enferma antes del tratamiento con la presente invención;

La FIGURA 5 es una vista en sección transversal similar a la FIG. 10, que ilustra la porción de retina después del tratamiento con la presente invención;

- 20 La FIGURA 6 es una vista en diagrama que ilustra un sistema utilizado para tratar una enfermedad o trastorno de la retina de acuerdo con la presente invención;

- 25 La FIGURA 7 es una vista en diagrama de una lente óptica o máscara ejemplar utilizada para generar un patrón geométrico, de acuerdo con la presente invención;

La FIGURA 8 es una vista diagramática que ilustra una realización alternativa de un sistema utilizado para tratar una enfermedad o trastorno de la retina de acuerdo con la presente invención;

- 30 La FIGURA 9 es una vista diagramática que ilustra otra realización alternativa de un sistema utilizado para tratar una enfermedad o trastorno de la retina de acuerdo con la presente invención;

La FIGURA 10 es una vista en planta superior de un mecanismo de escaneo óptico, utilizado de acuerdo con la presente invención;

- 35 La FIGURA 11 es una vista parcialmente explosionada del mecanismo de escaneo óptico de la FIG. 10, que ilustra los distintos componentes de la misma;

- 40 La FIGURA 12 ilustra el desplazamiento controlado de la exposición de una rejilla de patrón geométrico ejemplar de puntos láser para tratar la retina;

La FIGURA 13 es una vista diagramática que ilustra las unidades de un objeto geométrico en forma de una línea escaneada controlablemente para tratar un área de la retina;

- 45 La FIGURA 14 es una vista diagramática similar a la FIG. 13, pero ilustrando la línea o barra geométrica girada para tratar un área de la retina;

- 50 Las FIGURAS 15A-15D son vistas diagramáticas que ilustran la aplicación de luz láser a diferentes áreas de tratamiento durante un intervalo de tiempo predeterminado, dentro de una única sesión de tratamiento, y la reaplicación de la luz láser a áreas previamente tratadas, de acuerdo con la presente invención.

Las FIGURAS 16-18 son gráficos que representan la relación de potencia de tratamiento y tiempo de acuerdo con los términos de la presente invención;

- 55 La FIGURA 19 es una vista frontal de una cámara que incluye una apertura de iris de la presente invención;

La FIGURA 20 es una vista frontal de una cámara que incluye una apertura LCD de la presente invención;

5 Las FIGURAS 21 y 22 son gráficos que representan la amplitud del potencial visual evocado (VEP) antes y después del tratamiento de la presente invención para el glaucoma de ángulo abierto;

Las FIGURAS 23 y 24 son amplitudes de electrorretinografía de patrón (PERG) antes y después del tratamiento de la presente invención para glaucoma de ángulo abierto;

10 Las FIGURAS 25 y 26 son gráficos que representan áreas visuales de perimetría de resolución Omnifield antes y después del tratamiento de la presente invención para glaucoma de ángulo abierto.

#### **DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LAS REALIZACIONES PREFERIDAS**

15 La presente divulgación se refiere a un sistema y procedimiento para tratar glaucoma. Más concretamente, la presente divulgación se refiere a un sistema y un procedimiento para proporcionar una terapia neuroprotectora para el glaucoma mediante medios de parámetros predeterminados que produzcan una fotocoagulación subumbral verdadera, inocua pero terapéutica.

20 La conclusión de los inventores de que el tratamiento retiniano con láser que no causa ningún daño retiniano inducido por láser, pero que puede ser al menos tan eficaz como la fotocoagulación retiniana convencional es contraria al pensamiento y la práctica convencionales. El pensamiento convencional asume que el médico debe crear intencionadamente daños en la retina como requisito previo a un tratamiento terapéuticamente eficaz.

25 Con referencia a la FIG. 2, las FIGS. 2A-2D son representaciones gráficas de la superficie efectiva de diversos modos de tratamiento retiniano con láser para la enfermedad vascular retiniana. El fondo gris representa la retina 18, que no se ve afectada por el tratamiento láser. Las áreas 24 negras son áreas de la retina que se destruyen con las técnicas láser convencionales. Las áreas 26 blancas o grises más claras representan las áreas de la retina afectadas secundariamente por el láser, pero no destruidas.

30 La FIG. 2A ilustra el efecto terapéutico de la fotocoagulación retiniana con láser de argón convencional. Los efectos terapéuticos atribuidos a la destrucción térmica de la retina inducida por láser incluyen la reducción de la demanda metabólica, la descamación de la retina enferma, el aumento de la tensión intraocular de oxígeno y la ultrroducción de citoquinas vasoactivas, incluyendo el factor de crecimiento endotelial vascular (FCEV).

35 Con referencia a la FIG. 2B, se muestra el aumento de la intensidad de la quemadura con láser tradicional. Se observará que el área 24 de tejido quemado y dañado es mayor, lo que ha dado lugar a un mayor "efecto halo" de tejido 26 circundante calentado, pero no dañado. Los estudios de laboratorio han demostrado que el aumento de la intensidad de la quemadura se asocia a un mayor efecto terapéutico, pero se ve dificultado por el aumento de la pérdida de retina funcional y la inflamación. Sin embargo, con referencia a la FIG. 2C, cuando se reduce la intensidad de la fotocoagulación con láser de argón convencional, también se reduce el área 26 de retina afectada por el láser, pero no destruida, lo que puede explicar los resultados clínicos inferiores de la fotocoagulación con láser de argón de rejilla de menor intensidad/menor densidad o "suave" en comparación con el tratamiento de mayor intensidad/alta densidad, como se ilustra en la FIG. 2B.

45 Con referencia a la FIG. 2D, se ha comprobado que la fotocoagulación de baja intensidad con fotocoagulación láser de onda continua de pulso corto, también conocida como terapia retiniana selectiva, produce una difusión óptica y lateral mínima de los efectos tisulares fototérmicos del láser, hasta el punto de que el área de la retina afectada por el láser, pero no destruida es mínima o inexistente. Así, a pesar del daño o la ablación completa de la retina 18 tratada directamente, el borde del tejido terapéuticamente afectado y superviviente es escaso o inexistente. Esto explica los recientes informes que constatan la superioridad de la fotocoagulación con láser de argón convencional sobre el PASCAL para la retinopatía diabética.

55 Sin embargo, el inventor ha demostrado que ese daño térmico de la retina es innecesario y se ha preguntado si explica los beneficios de los tratamientos convencionales con láser. En su lugar, el inventor ha conjecturado que las alteraciones terapéuticas en la producción de citoquinas del epitelio pigmentario de la retina (EPR) provocadas por la fotocoagulación convencional proceden de células situadas en los márgenes de las quemaduras láser tradicionales,

afectadas, pero no muertas por la exposición láser, a las que se hace referencia con el número de referencia 26 en la FIG. 2.

La FIG. 3A representa el uso de un láser de baja intensidad y densidad, tal como un láser de diodo micropulsado de acuerdo con la invención, a veces denominado en el presente documento tratamiento con láser de diodo micropulsado

5 subumbral (SDM). Esto crea una fotocoagulación retiniana "verdaderamente" subumbral o invisible, mostrada gráficamente a modo de ejemplo con el número de referencia 28, sin áreas 32 quemadas visibles. Todas las áreas del epitelio pigmentario de la retina 18 expuestas a la irradiación láser se conservan y están disponibles para contribuir terapéuticamente.

- 10 La fotocoagulación retiniana subumbral, a veces denominada "subumbral verdadera", de la invención se define como aplicaciones láser retinianas biomicroscópicamente invisibles en el momento del tratamiento. Lamentablemente, el término "subumbral" se ha utilizado a menudo en la técnica para describir varios escenarios clínicos diferentes que reflejan grados muy diversos de daño térmico retiniano inducido por láser. El uso del término "subumbral" se divide en tres categorías que reflejan el uso común y la evolución histórica y morfológica de la fotocoagulación de intensidad 15 reducida para la enfermedad vascular retiniana hacia la fototerapia verdaderamente invisible o verdadera fotocoagulación subumbral que la invención incorpora.

El "subumbral clásico" para la fotocoagulación describe los primeros intentos de reducción de la intensidad láser utilizando láseres convencionales continuos de argón, criptón y diodo. Aunque las quemaduras retinianas eran notablemente menos evidentes que las de la fotocoagulación "umbral" convencional (fotocoagulación limitada a la retina externa y, por lo tanto, menos visible en el momento del tratamiento) o incluso las de la fotocoagulación "suprumbra" más leve (fotocoagulación de todo el espesor de la retina en general fácilmente visible en el momento del tratamiento), las lesiones de la fotocoagulación subumbral "clásica" eran uniformemente visibles tanto clínicamente como mediante angiografía con fluoresceína de fondo de ojo (AFF) en el momento del tratamiento y posteriormente.

- 25 La fotocoagulación "subumbral clínica" describe la siguiente epifanía de la evolución de la reducción del daño retiniano inducido por láser, describiendo una fotocoagulación retiniana de menor intensidad, pero persistentemente dañina utilizando un láser micropulsado o un láser de onda continua de pulso corto que confina mejor el daño a la retina externa y al epitelio pigmentario de la retina. En la fotocoagulación subumbral "clínica", las lesiones láser pueden ser 30 de hecho oftalmoscópicamente invisibles en el momento del tratamiento; sin embargo, como el daño retiniano inducido por láser sigue siendo el objetivo del tratamiento, se producen lesiones láser que generalmente se hacen cada vez más visibles clínicamente con el tiempo, y muchas, si no todas, las lesiones láser pueden verse mediante AFF, fotografía de autofluorescencia del fondo del ojo (FAF) y/o tomografía de coherencia óptica (TOC) de dominio espectral (SD) en el momento del tratamiento y posteriormente.

- 35 La fotocoagulación subumbral "verdadera", como resultado de la presente invención, es invisible e incluye un tratamiento láser no discernible por ningún otro medio conocido, tal como AFF, FAF o incluso SD-TOC. Por lo tanto, la fotocoagulación "subumbral verdadera" se define como un tratamiento con láser que produce absolutamente ningún daño retiniano detectable por cualquier medio en el momento del tratamiento o en cualquier momento posterior por 40 medios de detección conocidos. Como tal, con la ausencia de lesiones y otros daños y destrucción tisular, las FIGS. 3A y 3B representan esquemáticamente el resultado de una fotocoagulación subumbral "verdadera", invisible.

- 45 Se han determinado diversos parámetros para lograr una fotocoagulación eficaz "verdadera" subumbral o de "baja intensidad". Entre ellas se incluye proporcionar una potencia suficiente para producir una exposición láser retiniana de tratamiento eficaz, pero no demasiado alta para crear daño o destrucción tisular. Las verdaderas aplicaciones láser subumbral pueden aplicarse individualmente o para crear un objeto geométrico o patrón de cualquier tamaño y configuración para minimizar la acumulación de calor, pero asegurando una distribución uniforme del mismo, así como maximizando la disipación del calor, tal como por ejemplo utilizando un ciclo de trabajo bajo. El inventor ha descubierto la forma de conseguir un tratamiento láser retiniano subumbral verdadero, terapéuticamente eficaz e inocuo. El 50 inventor también ha descubierto que la colocación de verdaderas aplicaciones de láser subumbral de forma confluente y contigua a la superficie retiniana mejora y maximiza los beneficios terapéuticos del tratamiento sin daño o lesión retiniana.

- 55 El American Standards Institute (ANSI) ha desarrollado normas para la exposición segura al láser en el lugar de trabajo basadas en la combinación de datos teóricos y empíricos. La "exposición máxima permisible" (MPE) es el nivel de

seguridad, fijado en aproximadamente 1/10<sup>mo</sup> del nivel de exposición al láser que se espera produzca efectos biológicos. A un nivel de exposición láser de 1 vez el MPE, se esperaría una seguridad absoluta y se esperaría que la exposición de la retina a la radiación láser a este nivel no tuviera ningún efecto biológico. Con base en los datos del ANSI, a una exposición láser de onda continua convencional de 10 veces el MPE se suele encontrar un 50% de riesgo

5 de sufrir una quemadura retiniana apenas visible (umbral). Para una exposición láser micropulsada de ciclo de trabajo bajo de la misma potencia, el riesgo de quemadura retiniana umbral es aproximadamente 100 veces superior al MPE. Así pues, la gama terapéutica -el intervalo de no hacer nada en absoluto y el 50% de cierta probabilidad de producir una quemadura retiniana umbral- para la irradiación láser micropulsada de ciclo de trabajo bajo es 10 veces más amplia que para la irradiación láser de onda continua con la misma energía. Se ha determinado que la fotocoagulación

10 subumbral segura y eficaz utilizando un láser de diodo micropulsado de ciclo de trabajo bajo se sitúa entre 18 veces y 55 veces el MPE, tal como con una exposición preferente del láser a la retina a 47 veces el MPE para un láser de diodo infrarrojo cercano de 810 nm. A este nivel, el inventor ha observado que existe eficacia terapéutica sin daño retiniano alguno.

15 Se ha comprobado que la intensidad o potencia de un haz láser de 810 nm de ciclo de trabajo bajo, entre 100 vatios y 590 vatios por centímetro cuadrado, es eficaz y a la vez segura. Una intensidad o potencia particularmente preferida del haz de luz láser es de aproximadamente 250-350 vatios por centímetro cuadrado para un láser de diodo micropulsado de 810 nm.

20 Las limitaciones de potencia de los láseres de diodo micropulsados actuales requieren una duración de exposición bastante larga. Cuanto más larga sea la exposición al láser, más importante será la capacidad de disipación del calor del punto central hacia el tejido no expuesto en los márgenes del punto láser y hacia la coriocapilar subyacente. Así, el haz radiante de un láser de diodo de 810 nm debe tener una duración de la envoltura de exposición de 500 milisegundos o menos, y preferentemente de aproximadamente 100-300 milisegundos. Por supuesto, si los láseres

25 de diodo micropulsados se hacen más potentes, la duración de la exposición se reducirá en consecuencia. Se entenderá que la duración de la envoltura de exposición es una duración de tiempo en la que el haz láser micropulsado estaría expuesto al mismo punto o localización de la retina, aunque el tiempo real de exposición del tejido al láser es mucho menor ya que el pulso de luz láser tiene una duración inferior a un milisegundo, y típicamente entre 50 microsegundos y 100 microsegundos de duración.

30 La fototerapia invisible o fotocoagulación subumbral verdadera de acuerdo con la presente invención puede realizarse a diversas longitudes de onda de luz láser, tales como de un intervalo de 532 nm a 1300 nm. El uso de una longitud de onda diferente puede repercutir en la intensidad o potencia preferida del haz de luz láser y en la duración de la envoltura de exposición para que no se dañe el tejido retiniano y, sin embargo, se consiga el efecto terapéutico.

35 Otro parámetro de la presente invención es el ciclo de trabajo (la frecuencia del tren de micropulsos, o la longitud del tiempo de relajación térmica entre pulsos consecutivos). Se ha comprobado que el uso de un ciclo de trabajo del 10% o superior ajustado para suministrar láser micropulsado con una irradiancia similar a niveles de MPE similares aumenta significativamente el riesgo de lesión celular letal, especialmente en los fondos de ojo más oscuros. Sin embargo, los

40 ciclos de trabajo inferiores al 10%, y preferentemente los ciclos de trabajo de aproximadamente 5% o menos, han demostrado un aumento térmico y un tratamiento adecuados a nivel de la célula de EPR para estimular una respuesta biológica, pero se han mantenido por debajo del nivel esperado para producir una lesión celular letal, incluso en fondos de ojo pigmentados oscuros. Además, si el ciclo de trabajo es inferior al 5%, la duración de la envolvente de exposición puede superar en algunos casos 500 milisegundos.

45 En una realización particularmente preferida, se utilizan pequeños puntos láser retinianos. Esto se debe al hecho de que los puntos más grandes pueden contribuir a una distribución desigual del calor y a una disipación insuficiente del calor dentro del punto láser retiniano grande, causando potencialmente daño tisular o incluso destrucción tisular hacia el centro del punto láser más grande. En este uso, "pequeños" se aplicaría generalmente a los puntos retinianos de

50 menos de 3 mm de diámetro. Sin embargo, cuanto más pequeña es el punto retiniano, más idónea resulta la disipación del calor y la aplicación uniforme de la energía. Así pues, con la intensidad de potencia y la duración de exposición descritas anteriormente, se prefieren los puntos pequeños, tal como los de 25-300 micrómetros de diámetro, o las líneas geométricas pequeñas u otros objetos, a fin de maximizar la distribución uniforme del calor y su disipación para evitar daños en los tejidos.

Así pues, se han encontrado los siguientes parámetros clave para crear una fotocoagulación subumbral "verdadera" e inocua de acuerdo con la presente invención: a) un haz de luz con una longitud de onda de al menos 532 nm, y preferentemente entre 532 nm y 1300 nm; b) un ciclo de trabajo bajo, por ejemplo inferior al 10% (y preferentemente al 5% o menos); c) un tamaño de punto pequeño para minimizar la acumulación de calor y asegurar una distribución

5 uniforme del calor dentro de un punto láser dado a fin de maximizar la disipación del calor; d) potencia suficiente para producir exposiciones retinianas al láser de entre 18 veces - 55 veces el MPE produciendo un aumento de la temperatura del EPR de 7° C - 14° C; e irradiancia retiniana de entre 100-590W/cm<sup>2</sup>.

Utilizando los parámetros anteriores, se puede lograr un tratamiento de fototerapia de fotocoagulación subumbral o invisible "verdadero", inocuo, pero terapéuticamente eficaz, que se ha descubierto que produce los beneficios de la fototerapia de fotocoagulación convencional, pero evita los inconvenientes y complicaciones de la fototerapia convencional. De hecho, la fototerapia de fotocoagulación subumbral "verdadera" de acuerdo con la presente invención permite al médico aplicar un tratamiento de fototerapia de "baja intensidad/alta densidad", tal como el ilustrado en la FIG. 3B, y tratar toda la retina, incluyendo áreas sensibles tal como la mácula e incluso la fóvea sin provocar pérdida visual ni otros daños. Como se ha indicado anteriormente, con las fototerapias convencionales no se puede tratar toda la retina, y en particular la fóvea, ya que se produciría una pérdida de visión debido al daño tisular en las áreas sensibles.

El tratamiento convencional con láser que daña la retina tiene una densidad de tratamiento limitada y requiere un tratamiento subtotal de la retina, incluyendo el tratamiento subtotal de las áreas concretas de anomalía retiniana. Sin embargo, estudios recientes demuestran que los ojos de los diabéticos pueden presentar anomalías retinianas difusas sin retinopatía diabética clínicamente visible, y los ojos con áreas localizadas de anormalidad clínicamente identificable, tal como el edema macular diabético o la coriorretinopatía serosa central, a menudo presentan una disfunción retiniana total detectable únicamente mediante pruebas de función retiniana. La capacidad de la invención para tratar de forma inocua toda la retina permite, por primera vez, el tratamiento preventivo y terapéutico de los ojos con enfermedad de la retina por completo en lugar de localmente o subtotalmente; y el tratamiento precoz antes de la manifestación de la enfermedad clínica de la retina y la pérdida visual.

Como ya se ha dicho, el pensamiento convencional es que hay que crear daños y lesiones en los tejidos para que se produzca un efecto terapéutico. Sin embargo, el inventor ha descubierto que no es así. En ausencia de daño retiniano inducido por láser, no hay pérdida de tejido retiniano funcional ni respuesta inflamatoria al tratamiento. De este modo, se eliminan por completo los efectos adversos del tratamiento y se preserva la retina funcional en lugar de sacrificarla. Esto puede producir resultados de agudeza visual superiores en comparación con el tratamiento convencional de fotocoagulación.

35 La presente invención no afecta a la retina neurosensorial y es absorbida selectivamente por el EPR. Las teorías actuales sobre la patogénesis de la enfermedad vascular retiniana implican especialmente a las citoquinas, potentes factores vasoactivos extracelulares producidos por el EPR, como importantes mediadores de la enfermedad vascular retiniana. La presente invención se dirige selectivamente y evita la acumulación letal en el EPR. Así, con la presente invención se preserva e incluso se mejora la capacidad del EPR tratado para participar en una respuesta terapéutica, en lugar de eliminarse como resultado de la destrucción del EPR en las terapias de fotocoagulación convencionales.

45 Se ha observado que los efectos clínicos de las citoquinas pueden seguir una "curva en forma de U" en la que pequeños cambios fisiológicos en la producción de citoquinas, indicados por el lado izquierdo de la curva, pueden tener grandes efectos clínicos comparables a una terapia (farmacológica) de dosis altas (indicada por el lado derecho de la curva). El uso de exposiciones láser subletrales de acuerdo con la presente invención puede estar trabajando en el lado izquierdo de la curva, donde la respuesta del tratamiento puede aproximarse más a un fenómeno de "encendido/apagado" que a una dosis-respuesta. Esto podría explicar la eficacia clínica de la presente invención observada a bajas irradiancias notificadas. Esto también es coherente con la experiencia clínica y los estudios in vitro 50 de la interacción láser-tejido, en los que el aumento de la irradiancia puede simplemente aumentar el riesgo de daño térmico retiniano sin mejorar el efecto terapéutico.

Otro mecanismo a través del cual podría funcionar el SDM es la activación de las proteínas de choque térmico (HSP). A pesar de la variedad casi infinita de posibles anomalías celulares, las células de todos los tipos comparten un 55 mecanismo común y muy conservado de reparación: proteínas de choque térmico (HSP). Las HSP se activan casi

inmediatamente, en segundos o minutos, por casi cualquier tipo de estrés o lesión celular. En ausencia de una lesión celular letal, las HSP son extremadamente eficaces para reparar y devolver la célula viable a un estado funcional más normal. Aunque las PSH son transitorias, generalmente alcanzan su punto máximo en horas y persisten durante unos días, sus efectos pueden ser duraderos. Las HSP reducen la inflamación, un factor común en muchos trastornos de la retina, incluyendo la retinopatía diabética (RD) y la DMAE.

5 El tratamiento con láser induce la activación de las HSP y, en el caso del tratamiento retiniano, altera y normaliza la expresión retiniana de citoquinas. Cuanto más repentino y grave sea el estrés celular no letal (tal como la irradiación láser), más rápida y robusta será la producción de HSP. Así, una ráfaga de picos térmicos repetitivos de baja 10 temperatura a una tasa de cambio muy pronunciada (~ 20 °C de elevación con cada micropulso de 100 µs, o 20.000 °C/seg) producida por cada exposición a SDM es especialmente eficaz para estimular la producción de HSP, en particular en comparación con la exposición no letal al tratamiento subumbral con láseres de onda continua, que sólo 15 pueden duplicar la baja elevación media de la temperatura tisular.

15 Las longitudes de onda láser inferiores a 532 nm producen efectos fotoquímicos cada vez más citotóxicos. A 532 nm - 1300 nm, el SDM produce estrés celular fototérmico, en lugar de fotoquímico. Así, el SDM es capaz de afectar al tejido, incluyendo el EPR, sin dañarlo. En consonancia con la activación de HSP, SDM produce efectos clínicos 20 inmediatos, tal como la mejora rápida y significativa de la electrofisiología retiniana, la agudeza visual, la agudeza visual de contraste y la mejora de la sensibilidad macular medida mediante microperimetria, así como efectos a largo plazo, como la reducción del EMD y la involución de la neovascularización retiniana.

25 En la retina, los beneficios clínicos del SDM son producidos por la activación fototérmica submórbida de EPR HSP. En las células disfuncionales del EPR, la estimulación de HSP por SDM produce una normalización de la expresión de citoquinas y, en consecuencia, una mejora de la estructura y la función de la retina. Los efectos terapéuticos de esta interacción láser/tejido de "baja intensidad" se amplifican mediante la aplicación de láser de "alta densidad", que 30 atrae a todo el EPR disfuncional del área tratada, maximizando así el efecto del tratamiento. Estos principios definen la estrategia de tratamiento del SDM descrita en el presente documento. La capacidad del SDM para producir efectos terapéuticos similares tanto a los fármacos como a la fotocoagulación indica que el daño retiniano inducido por láser (para efectos distintos del cauterio) es innecesario y no terapéutico; y, de hecho, perjudicial debido a la pérdida de función retiniana y a la incitación de la inflamación.

35 Dado que las células que funcionan normalmente no necesitan reparación, la estimulación de HSP en células normales tendería a no tener un efecto clínico notable. La "selectividad patológica" de los efectos del láser infrarrojo cercano, tal como el SDM, que afecta a las células enfermas, pero no a las normales, en diversos tipos celulares es coherente con las observaciones clínicas del SDM. Esta facilidad es clave para la idoneidad del SDM para el tratamiento precoz y preventivo de ojos con enfermedad crónica progresiva y ojos con mínima anormalidad retiniana y mínima disfunción. Por último, se ha informado de que el SDM tiene un intervalo terapéutico clínicamente amplio, único entre las 40 modalidades de láser retiniano, coherente con las predicciones de "Exposición Máxima Permisible" del American National Standards Institute. Mientras que el SDM puede causar efectos fototérmicos directos tal como el desdoblamiento y la desagregación entrópica de proteínas, el SDM parece optimizado para la estimulación clínicamente segura y eficaz de la reparación de la retina mediada por HSP.

45 Con referencia de nuevo a la FIG. 3, la fototerapia de fotocoagulación subumbral invisible y verdadera maximiza el reclutamiento terapéutico del EPR mediante el concepto de "maximizar la superficie afectada", en el sentido de que todas las áreas del EPR expuestas a la irradiación láser se conservan y están disponibles para contribuir terapéuticamente. Como se ha comentado anteriormente con respecto a la FIG. 2, se cree que la terapia convencional crea un anillo terapéutico alrededor de las áreas de tejido quemado o dañado, mientras que la presente invención crea un área terapéutica sin ningún tejido quemado o destruido de otro modo.

50 Con referencia ahora a la FIGS. 4 y 5, la imagen TOC de dominio espectral se muestra en la FIG. 4 del área macular y foveal de la retina antes del tratamiento con la presente invención. La FIG. 5 es de la imagen de tomografía de coherencia óptica (TOC) de la misma mácula y fóvea después del tratamiento con la presente invención, utilizando un punto retiniano de 131 micrómetros, ciclo de trabajo del 5%, duración del pulso de 0,3 segundos, potencia pico de 0,9 vatios colocado en toda el área de engrosamiento macular, incluyendo la fóvea. Se observará que el área oscura ampliada a la izquierda de la depresión de la fóvea (que representa el engrosamiento retiniano patológico del edema

macular diabético) está ausente, así como el hecho de que hay una ausencia de cualquier daño retiniano inducido por láser. Un tratamiento así sería imposible con las técnicas convencionales.

En otra desviación de la fotocoagulación retiniana convencional, se utiliza un haz de luz láser de bajo rojo a infrarrojo, tal como el de un láser de diodo micropulsado de 810 nm, en lugar de un láser de argón. Se ha comprobado que el

5 láser de diodo de 810 nm es mínimamente absorbido y despreciablemente dispersado por la sangre intrarretiniana, la catarata, la hemorragia vítreo e incluso la retina neurosensorial gravemente edematosas. Diferencias en coloración del fondo de ojo resultan principalmente de las diferencias en la pigmentación de la coroides, y menos de la variación del EPR objetivo. El tratamiento de acuerdo con la presente invención se simplifica de este modo, ya que no requiere ningún ajuste de los parámetros del láser para las variaciones del engrosamiento macular, la hemorragia intrarretiniana 10 y la opacidad de los medios, tal como las cataratas o la pigmentación del fondo de ojo, lo que reduce el riesgo de error.

Sin embargo, se contempla que la presente invención podría utilizarse con emisiones micropulsadas de otras longitudes de onda, tal como los láseres amarillos de 577 nm y verde de 532 nm recientemente disponibles, y otros.

15 Las energías más elevadas y la diferente absorción tisular característica de los láseres de longitud de onda más corta pueden aumentar el riesgo de quemaduras retinianas, lo que reduce la ventana terapéutica. Además, los medios oculares opacos, la hemorragia retiniana y el edema macular dispersan más las longitudes de onda más cortas, lo que puede limitar su utilidad y aumentar el riesgo de lesiones retinianas en determinados contextos clínicos. Por ello, se sigue prefiriendo un haz de luz láser entre rojo e infrarrojo.

20 De hecho, se sabe que la exposición a láser rojo e infrarrojo cercano de baja potencia afecta positivamente a muchos tipos de células, en particular normalizando el comportamiento de células y entornos patológicos, tal como la diabetes, a través de una variedad de fotoaceptores intracelulares. La función celular, en la expresión de citoquinas, se normaliza y la inflamación se reduce. Al normalizar la función de las células viables del EPR, la invención puede inducir cambios 25 en la expresión de múltiples factores fisiológicos, a diferencia de la terapia farmacológica que por lo general se dirige estrechamente solo a unos pocos factores postcelulares farmacológicamente. La alteración fisiológica de la expresión de citoquinas del EPR inducida por el láser puede explicar los beneficios más lentos pero duraderos de la presente invención. Además, el uso de una longitud de onda de láser infrarrojo o casi infrarrojo fisiológicamente invisible, tal como 30 750 nm - 1300 nm, es percibido como cómodo por el paciente, y no causa constricción pupilar reactiva, lo que permite la visualización del fondo ocular y el tratamiento de la retina que se realizará sin dilatación farmacológica de la pupila del paciente. Esto también elimina la discapacidad visual temporal que suele durar muchas horas tras la dilatación pupilar farmacológica que se requiere actualmente para el tratamiento con fotocoagulación láser convencional. En la actualidad, el movimiento ocular del paciente es un problema no sólo para crear el patrón de puntos láser para tratar el área deseada, sino que también podría provocar la exposición de la terapia convencional a 35 áreas sensibles del ojo, tal como la fóvea, con la consiguiente pérdida de visión u otras complicaciones.

35 Con referencia ahora a la FIG. 6, se muestra un diagrama esquemático de un sistema para realizar el procedimiento de la presente invención. El sistema, generalmente referido por el número de referencia 30, incluye una consola 32 láser, como por ejemplo el láser de diodo micropulsado infrarrojo cercano de 810 nm en la realización preferida. El láser genera un haz de luz láser que se hace pasar a través de elementos ópticos, tal como una lente óptica o máscara, 40 o una pluralidad de lentes ópticas y/o máscaras 34 según sea necesario. La óptica 34 del proyector láser pasa el haz de luz conformado a un sistema/cámara 36 de visualización óptica digital de campo amplio sin contacto coaxial para proyectar la luz del haz láser sobre el ojo 38 del paciente. Se entenderá que la casilla denominada 36 puede representar tanto el proyector de rayos láser como un sistema/cámara de visualización, que en realidad podría comprender dos componentes diferentes en uso. El sistema/cámara 36 de visualización proporciona retroalimentación 45 a un monitor 40 de visualización, que también puede incluir el hardware informático necesario, entrada de datos y controles, etc. para manipular el láser 32, la óptica 34, y/o los componentes 36 de proyección/visualización.

50 Como se ha comentado anteriormente, el tratamiento actual requiere la aplicación de un gran número de puntos individuales de haz láser aplicados individualmente al tejido objetivo que se va a tratar. Pueden ser cientos o incluso miles para el área de tratamiento deseada. Esto requiere mucho tiempo y es laborioso.

55 Con referencia ahora a la FIG. 7, en una realización, el haz 42 de luz láser pasa a través de una lente 44 colimadora y, a continuación, a través de una máscara 46. En una realización particularmente preferida, la máscara 46 comprende una rejilla de difracción. La máscara/rejilla de difracción 46 produce un objeto geométrico, o más típicamente un patrón geométrico de múltiples puntos láser producidos simultáneamente u otros objetos geométricos. Esto está representado

por los múltiples haces de luz láser etiquetados con el número de referencia 48. Alternativamente, los múltiples puntos láser pueden ser generados por una pluralidad de alambres de fibra óptica. Cualquiera de los dos procedimientos de generación de puntos láser permite la creación de un número muy elevado de puntos láser simultáneamente en un campo de tratamiento muy amplio, tal como el que consiste en toda la retina. De hecho, un número muy elevado de

5 puntos láser, tal vez de cientos, incluso miles o más, podría cubrir todo el fondo ocular y toda la retina, incluyendo la mácula y la fóvea, los vasos sanguíneos retinianos y el nervio óptico. El objetivo del procedimiento de la presente invención es garantizar una cobertura y un tratamiento completos y totales, sin que el láser afecte a la retina, a fin de mejorar la visión.

10 Utilizando características ópticas con un tamaño de característica a la par con la longitud de onda del láser empleado, por ejemplo, utilizando una rejilla de difracción, es posible tomar ventaja de los efectos de la mecánica cuántica, que permite la aplicación simultánea de un número muy elevado de puntos láser para una área objetivo muy grande. Los puntos individuales producidos por dichas rejillas de difracción tienen todos una geometría óptica similar a la del haz de entrada, con una variación de potencia mínima para cada punto. El resultado es una pluralidad de puntos láser con 15 la irradiancia adecuada para producir una aplicación de tratamiento inocua pero eficaz, simultáneamente sobre una amplia área objetivo. La presente invención también contempla el uso de otros objetos geométricos y patrones generados por otros elementos ópticos difractivos.

20 La luz láser que pasa a través de la máscara 46 se difracta, produciendo un patrón periódico a distancia de la máscara 46, mostrado por los rayos láser etiquetados 48 en la FIG. 7. De este modo, el haz 42 láser único se ha formado en múltiples, hasta cientos o incluso miles, de haces 48 láser individuales para crear el patrón deseado de puntos u otros 25 objetos geométricos. Estos haces 48 láser pueden pasar a través de lentes adicionales, colimadores, etc. 50 y 52 para conducir los haces láser y formar el patrón deseado en la retina del paciente. Dichas lentes adicionales, colimadores, etc. 50 y 52 pueden transformar y redirigir aún más los haces 48 láser según sea necesario.

25 Pueden construirse patrones arbitrarios controlando la forma, el espaciado y el patrón de la máscara 46 óptica. Los expertos en el campo de ingeniería óptica pueden crear y modificar arbitrariamente el patrón y los puntos de exposición según los requisitos de la aplicación. Las técnicas fotolitográficas, especialmente las desarrolladas en el campo de la fabricación de semiconductores, pueden utilizarse para crear el patrón geométrico simultáneo de puntos u otros 30 objetos.

35 Aunque cientos o incluso miles de puntos láser simultáneos podrían ser generados y creados y formados en patrones para aplicarse al tejido ocular, debido a los requisitos de no sobrecalentar el tejido ocular, y en particular la lente ocular, hay limitaciones en el número de puntos o haces de tratamiento que pueden utilizarse simultáneamente de acuerdo con la presente invención. Cada haz o punto láser individual requiere una potencia promedio mínima durante la duración de un tren para ser eficaz. Sin embargo, al mismo tiempo, el tejido ocular no puede superar ciertas subidas de temperatura sin resultar dañado. Por ejemplo, existe una restricción de 4 °C en el aumento de temperatura de la lente del ojo, lo que establecería un límite superior en la potencia promedio que puede enviarse a través de la lente para no sobrecalentar y dañar la lente del ojo. Por ejemplo, utilizando un láser de longitud de onda de 810 nm, el 40 número de puntos simultáneos generados y utilizados puede ser de 1 a 100 aproximadamente cuando se utiliza un ciclo de trabajo de 0,04 (4%) y una duración total del tren de 0,3 segundos (300 milisegundos) para la cobertura panretiniana. La absorción de agua aumenta a medida que se incrementa la longitud de onda, lo que provoca un calentamiento a lo largo del trayecto que recorre el humor vítreo por delante de la retina. Para longitudes de onda más cortas, por ejemplo, 577 nm, el coeficiente de absorción en la melanina del EPR puede ser mayor y, por tanto, la 45 potencia del láser puede ser menor. Por ejemplo, a 577 nm, la potencia puede reducirse en un factor de 4 para que la invención sea eficaz. En consecuencia, puede haber tan pocos como un único punto láser o hasta aproximadamente 400 puntos láser cuando se utiliza la luz láser de longitud de onda de 577 nm, sin que ello perjudique o dañe el ojo.

50 La presente invención puede utilizar una multitud de haces o puntos de luz terapéuticos generados simultáneamente, por ejemplo por docenas o incluso centenares, ya que los parámetros y la metodología de la presente invención crean un tratamiento terapéuticamente eficaz pero no destructivo y no dañino de forma permanente, que permite aplicar los puntos de luz láser a cualquier porción de la retina, incluyendo la fóvea, mientras que las técnicas convencionales no son capaces de utilizar un gran número de puntos láser simultáneos, y a menudo están restringidas a un solo haz láser de tratamiento, con el fin de evitar la exposición accidental de áreas sensibles de la retina, tal como la fóvea, ya 55 que éstas resultarán dañadas por la exposición a las metodologías convencionales de haz láser, lo que podría causar la pérdida de visión y otras complicaciones.

5 ] La FIG. 8 ilustra diagramáticamente un sistema que acopla múltiples fuentes de luz en el subensamblaje óptico generador de patrones descrito anteriormente. Específicamente, este sistema 30' es similar al sistema 30 descrito en la FIG. 6 arriba. La principal diferencia entre el sistema 30' alternativo y el sistema 30 descrito anteriormente es la inclusión de una pluralidad de consolas 32 láser, cuyas salidas se alimentan cada una a un acoplador 54 de fibra. El acoplador de fibra produce una única salida que pasa a la óptica del proyector 34 láser, tal como se describe en el sistema anterior. El acoplamiento de la pluralidad de consolas 32 láser en una sola fibra óptica se logra con un acoplador 54 de fibra como es conocido en la técnica. Existen otros mecanismos conocidos para combinar múltiples fuentes de luz y pueden utilizarse para sustituir al acoplador de fibra descrito en el presente documento.

10 En este sistema 30' las múltiples fuentes 32 de luz siguen una trayectoria similar a la descrita en el sistema 30 anterior, es decir, colimada, difractada, recolimada y dirigida hacia la retina con un mecanismo de dirección. En este sistema 30' alternativo el elemento difractivo debe funcionar de forma diferente a la descrita anteriormente dependiendo de la longitud de onda de la luz que pasa a través, lo que resulta en un patrón ligeramente variable. La variación es lineal  
15 con la longitud de onda de la fuente de luz difractada. En general, la diferencia en los ángulos de difracción es lo suficientemente pequeña como para que los diferentes patrones superpuestos puedan dirigirse a lo largo de la misma trayectoria óptica a través del mecanismo 36 de dirección hacia la retina 38 para su tratamiento. La ligera diferencia en los ángulos de difracción afectará a la forma en que el patrón de dirección consiga cubrir la retina.

20 Dado que el patrón resultante variará ligeramente para cada longitud de onda, un desplazamiento secuencial para lograr una cobertura completa será diferente para cada longitud de onda. Esta compensación secuencial puede realizarse de dos modos. En el primer modo, todas las longitudes de onda de la luz se aplican simultáneamente sin una cobertura idéntica. Se utiliza un patrón de dirección desplazado para lograr una cobertura completa para una de las múltiples longitudes de onda. Así, mientras que la luz de la longitud de onda seleccionada consigue una cobertura completa de la retina, la aplicación de las otras longitudes de onda consigue una cobertura incompleta o solapada de la retina. El segundo modo aplica secuencialmente cada fuente de luz de una longitud de onda variable o diferente  
25 con el patrón de dirección adecuado para lograr una cobertura completa de la retina para esa longitud de onda en particular. Este modo excluye la posibilidad de tratamiento simultáneo utilizando múltiples longitudes de onda, pero permite que el procedimiento óptico logre una cobertura idéntica para cada longitud de onda. De este modo se evita una cobertura incompleta o solapada para cualquiera de las longitudes de onda ópticas.  
30

Estos modos también pueden mezclarse y combinarse. Por ejemplo, pueden aplicarse simultáneamente dos longitudes de onda, con una de ellas logrando una cobertura completa y la otra logrando una cobertura incompleta o solapada, seguida de una tercera longitud de onda aplicada secuencialmente y logrando una cobertura completa.

35 40 La FIG. 9 ilustra diagramáticamente otra realización alternativa del sistema 30" inventivo. Este sistema 30" está configurado generalmente igual que el sistema 30 representado en la FIG. 6. La principal diferencia reside en la inclusión de múltiples canales de subensamblajes generadores de patrones sintonizados con una longitud de onda específica de la fuente de luz. Varias consolas 32 láser están dispuestas en paralelo y cada una de ellas conduce directamente a su propia óptica 34 de proyector láser. La óptica del proyector láser de cada canal 58a, 58b, 58c comprende un colimador 44, una máscara 48 o rejilla de difracción y recolimadores 50, 52 como se describe en relación con la FIG. 7 anterior - todo el conjunto de ópticas sintonizadas para la longitud de onda específica generada por la consola 32 láser correspondiente. La salida de cada conjunto de ópticas 34 se dirige entonces a un divisor 56 de haz para su combinación con las otras longitudes de onda. Es sabido por los expertos en la técnica que un divisor de haz  
45 utilizado a la inversa puede utilizarse para combinar múltiples haces de luz en una única salida.

La salida de canal combinada del divisor 56c de haz final se dirige entonces a través de la cámara 36 que aplica un mecanismo de dirección para permitir la cobertura completa de la retina 38.

50 En este sistema 30" los elementos ópticos para cada canal se sintonizan para producir el patrón especificado exacto para la longitud de onda de ese canal. Por consiguiente, cuando se combinan todos los canales y se alinean adecuadamente, se puede utilizar un único patrón de dirección para lograr una cobertura completa de la retina para todas las longitudes de onda.

55 El sistema 30" puede utilizar tantos canales 58a, 58b, 58c, etc. y divisores 56a, 56b, 56c, etc. de haz como longitudes

de onda de luz se utilicen en el tratamiento.

La implementación del sistema 30" puede aprovechar diferentes simetrías para reducir el número de restricciones de alineación. Por ejemplo, los patrones de cuadrícula propuestos son periódicos en dos dimensiones y dirigidos en dos

5 dimensiones para lograr una cobertura completa. Como resultado, si los patrones para cada canal son idénticos como se especifica, el patrón real de cada canal no necesitaría alinearse para el mismo patrón de dirección para lograr una cobertura completa para todas las longitudes de onda. Bastaría con alinear ópticamente cada canal para lograr una combinación eficaz.

10 En el sistema 30", cada canal comienza con una fuente 32 de luz, que podría ser de una fibra óptica como en otras realizaciones del subensamblaje generador de patrones. Esta fuente 32 de luz se dirige al ensamblaje 34 óptico para su colimación, difracción, recolimación y se dirige al divisor de haz que combina el canal con la salida principal.

15 El campo de la fotobiología revela que se pueden conseguir diferentes efectos biológicos exponiendo tejidos objetivo a láseres de diferentes longitudes de onda. Lo mismo puede lograrse aplicando consecutivamente múltiples láseres de diferente o la misma longitud de onda en secuencia con períodos de tiempo variables de separación y/o con diferentes energías irradiantes. La presente invención prevé el uso de múltiples longitudes de onda (o modos) de láser, luz o radiación aplicados simultáneamente o en secuencia para maximizar o personalizar los efectos de tratamiento deseados. Este procedimiento también minimiza los posibles efectos perjudiciales. Los procedimientos y sistemas 20 ópticos ilustrados y descritos anteriormente permiten la aplicación simultánea o secuencial de múltiples longitudes de onda.

25 Típicamente, el sistema de la presente invención incorpora un sistema de guía para asegurar un tratamiento completo y total de la retina con fotoestimulación retiniana. Este sistema de guiado debe distinguirse de los sistemas tradicionales de guiado láser retiniano que se emplean tanto para dirigir el tratamiento a una localización retiniana específica; como para dirigir el tratamiento lejos de localizaciones sensibles tal como la fóvea que resultarían dañadas por el tratamiento láser convencional, ya que el procedimiento de tratamiento de la presente invención es inocuo, puede tratarse toda la retina, incluyendo la fóvea e incluso el nervio óptico. Además, la protección contra la pérdida visual accidental por el movimiento accidental del paciente no es una preocupación. En cambio, el movimiento del 30 paciente afectaría principalmente a la orientación en el seguimiento de la aplicación de la luz láser para garantizar una cobertura adecuada. Los sistemas de fijación/seguimiento/registro que constan de un objetivo de fijación, un mecanismo de seguimiento y están vinculados al funcionamiento del sistema son comunes en muchos sistemas de diagnóstico oftálmico y pueden incorporarse a la presente invención.

35 En una realización particularmente preferida, el patrón geométrico de puntos láser simultáneos se desplaza secuencialmente para lograr un tratamiento confluyente y completo de la superficie retiniana. Aunque puede tratarse un segmento de la retina de acuerdo con la presente invención, lo ideal es tratar toda la retina en una sesión de tratamiento. Esto se hace ahorrando tiempo al colocar una pluralidad de puntos sobre todo el fondo ocular a la vez. Este patrón de puntos simultáneos se escanea, desplaza o redirige como una matriz completa de forma secuencial, 40 para cubrir toda la retina en una sola sesión de tratamiento.

45 Esto puede hacerse de forma controlada utilizando un mecanismo 60 de escaneo óptico. Las FIGS. 10 y 11 ilustran un mecanismo 60 de escaneo óptico que puede utilizarse en forma de espejo MEMS, que tiene una base 62 con controladores 64 y 66 accionados electrónicamente que sirven para inclinar y girar el espejo 68 a medida que se aplica y retira electricidad del mismo. La aplicación de electricidad a los controladores 64 y 66 hace que el espejo 68 se mueva y, por lo tanto, que el patrón simultáneo de puntos láser u otros objetos geométricos reflejados en él se mueva en consecuencia en la retina del paciente. Esto puede hacerse, por ejemplo, de forma automatizada utilizando un programa de software electrónico para ajustar el mecanismo 60 de escaneo óptico hasta que la cobertura completa de la retina, o al menos la porción de la retina que se desea tratar, quede expuesta a la fototerapia. El mecanismo de escaneo óptico también puede ser un sistema de espejo galvo de escaneo de diámetro de haz pequeño, o un sistema similar, tal como el distribuido por Thorlabs. Un sistema de este tipo es capaz de escanear los láseres en el patrón de desplazamiento deseado.

50 Dado que los parámetros de la presente invención dictan que la energía radiante o luz láser aplicada no es destructiva ni dañina, el patrón geométrico de los puntos láser, por ejemplo, puede superponerse sin destruir el tejido ni crear

ningún daño permanente. Sin embargo, en una realización particularmente preferida, como se ilustra en la FIG. 12, el patrón de puntos se desplaza en cada exposición para crear un espacio entre la exposición inmediatamente anterior que permita la disipación del calor y evite la posibilidad de daños por calor o destrucción del tejido. Así, como se ilustra en la FIG. 12, el patrón, ilustrado a título de ejemplo como una cuadrícula de dieciséis puntos, se desplaza en cada exposición de forma que los puntos láser ocupan un espacio diferente al de las exposiciones anteriores. Se entenderá que el uso diagramático de círculos o puntos vacíos, así como de puntos llenos, es sólo con fines diagramáticos para ilustrar las exposiciones anteriores y posteriores del patrón de puntos al área, de acuerdo con la presente invención. El espaciado de los puntos láser evita el sobrecalentamiento y los daños en el tejido. Se entenderá que esto ocurre hasta que toda la retina, la metodología preferida, haya recibido fototerapia, o hasta que se alcance el efecto deseado. Esto puede hacerse, por ejemplo, mediante un mecanismo de escaneo, tal como aplicando un torque electrostático a un espejo micromecanizado, como se ilustra en las FIGS. 10 y 11. Combinando el uso de pequeños puntos láser de retina separados por áreas libres de exposición, se evita la acumulación de calor, y rejillas con un gran número de puntos por lado, es posible tratar de forma atraumática e invisible grandes áreas objetivo con duraciones de exposición cortas mucho más rápidamente de lo que es posible con las tecnologías actuales. De esta manera, un tratamiento de baja densidad, como el ilustrado en la FIG. 3A, puede convertirse en un tratamiento de alta densidad, como se ilustra en la FIG. 3B.

Repetiendo rápida y secuencialmente la redirección o el desplazamiento de toda la rejilla de puntos u objetos geométricos aplicada simultáneamente, se puede lograr rápidamente una cobertura completa del objetivo, tal como una retina humana, sin lesión térmica del tejido. Esta compensación puede determinarse algorítmicamente para garantizar el tiempo de tratamiento más rápido y el menor riesgo de daños debidos al tejido térmico, en función de los parámetros del láser y de la aplicación deseada. Se ha modelado utilizando la aproximación de Fraunhofer. Con una máscara que tiene un entramado cuadrado de nueve por nueve, con un radio de apertura de 9  $\mu\text{m}$ , un espaciado de apertura de 600  $\mu\text{m}$ , utilizando un láser de longitud de onda de 890 nm, con una separación máscara-lente de 75 mm, y un tamaño de máscara secundaria de 2,5 mm por 2,5 mm, los siguientes parámetros producirán una rejilla que tiene diecinueve puntos por lado separados por 133  $\mu\text{m}$  con un radio de tamaño de punto de 6  $\mu\text{m}$ . El número de exposiciones "m" necesarias para tratar (cubrir confluenteamente con pequeñas aplicaciones de puntos) dada la longitud del lado del área deseada "A", dados los puntos del patrón de salida por lado cuadrado "n", la separación entre puntos "R", el radio del punto "r" y la longitud del lado cuadrado deseada para tratar el área "A", se puede dar mediante la siguiente fórmula:

$$m = \frac{A}{nR} \cdot \text{piso}\left(\frac{R}{2r}\right)^2$$

Con la configuración anterior, se puede calcular el número de operaciones m necesarias para tratar diferentes áreas de campo de exposición. Por ejemplo, un área de 3 mm x 3 mm, útil para los tratamientos, requeriría 98 operaciones de desplazamiento, lo que supondría un tiempo de tratamiento de aproximadamente treinta segundos. Otro ejemplo sería un área de 3 cm x 3 cm, que representa toda la superficie de la retina humana. Para una área de tratamiento tan grande, se podría utilizar una máscara secundaria mucho más grande, de 25 mm por 25 mm, lo que daría lugar a una cuadrícula de tratamiento de 190 puntos por lado separados por 133  $\mu\text{m}$  con un radio de tamaño de punto de 6  $\mu\text{m}$ . Dado que el tamaño de la máscara secundaria se aumentó en el mismo factor que el área de tratamiento deseada, el número de operaciones de desplazamiento de aproximadamente 98, y por lo tanto el tiempo de tratamiento de aproximadamente treinta segundos, es constante. Estos tiempos de tratamiento representan una reducción de al menos diez a treinta veces en comparación con los procedimientos actuales de aplicación secuencial de puntos láser individuales. Un tamaño de campo de 3 mm permitiría, por ejemplo, tratar toda la mácula humana en una sola exposición, lo que resulta útil para el tratamiento de afecciones cegadoras comunes tal como el edema macular diabético y la degeneración macular asociada a la edad. La realización de las 98 compensaciones secuenciales garantizaría la cobertura completa de la mácula.

Por supuesto, el número y tamaño de los puntos retinianos producidos en una matriz de patrones simultáneos puede ser fácil y altamente variado de tal manera que el número de operaciones de compensación secuenciales requeridas para completar el tratamiento puede ser fácilmente ajustado dependiendo de los requerimientos terapéuticos de la aplicación dada.

Además, en virtud de las pequeñas aperturas empleadas en la rejilla o máscara de difracción, puede observarse un comportamiento mecánico cuántico que permite una distribución arbitraria de la energía de entrada del láser. Esto permitiría generar cualquier forma o patrón geométrico arbitrario, tal como una pluralidad de puntos en cuadrícula, líneas o cualquier otro patrón deseado. Otros procedimientos de generación de formas geométricas o patrones, tales como el uso de múltiples fibras ópticas o microlentes, también podrían utilizarse en la presente invención. El ahorro de tiempo derivado del uso de la proyección simultánea de formas geométricas o patrones permite campos de tratamiento de tamaño novedoso, como el área de 1,2 cm<sup>2</sup> para realizar el tratamiento de toda la retina, en un único entorno clínico o sesión de tratamiento.

Con referencia ahora a la FIGS. 13 y 14, en lugar de un patrón geométrico de pequeños puntos láser, la presente invención contempla el uso de otros objetos o patrones geométricos. Por ejemplo, se puede crear una sola línea 70 de luz láser, formada por la continua o por medio de una serie de puntos estrechamente espaciados. Un mecanismo de escaneo óptico de desplazamiento puede ser utilizado para escanear secuencialmente la línea sobre un área, ilustrada por la flecha hacia abajo en la FIG. 13. Con referencia ahora a la FIG. 14, el mismo objeto geométrico de una línea 70 puede girarse, como ilustran las flechas, para crear un campo circular de fototerapia. Sin embargo, el aspecto potencialmente negativo de este enfoque es que el área central quedará expuesta repetidamente y podría alcanzar temperaturas inaceptables. Sin embargo, esto podría solucionarse aumentando el tiempo entre exposiciones o creando una brecha en la línea de modo que el área central no quede expuesta.

Las limitaciones de potencia de los láseres de diodo micropulsados actuales requieren una duración de exposición bastante larga. Cuanto más larga es la exposición, más importante es la capacidad de disipación del calor del punto central hacia el tejido no expuesto en los márgenes del punto láser y hacia la coriocapilar subyacente como en la retina. Así, el haz de luz láser micropulsado de un láser de diodo de 810 nm debe tener una duración de la envoltura de exposición de 500 milisegundos o menos, y preferentemente de aproximadamente 300 milisegundos. Por supuesto, si los láseres de diodo micropulsados se vuelven más potentes, la duración de la exposición deberá reducirse en consecuencia.

Aparte de las limitaciones de potencia, otro parámetro de la presente invención es el ciclo de trabajo, o la frecuencia del tren de micropulsos, o la longitud del tiempo de relajación térmica entre pulsos consecutivos. Se ha comprobado que el uso de un ciclo de trabajo del 10% o superior ajustado para suministrar láser micropulsado con una irradiancia similar a niveles de MPE similares aumenta significativamente el riesgo de lesión celular letal, especialmente en los fondos de ojo más oscuros. Sin embargo, los ciclos de trabajo de menos del 10%, y preferentemente del 5% o menos, demuestran una elevación térmica y un tratamiento adecuados a nivel de la célula MPE para estimular una respuesta biológica, pero permanecen por debajo del nivel esperado para producir una lesión celular letal, incluso en fondos de ojos pigmentados oscuros. Sin embargo, cuanto menor es el ciclo de trabajo, la duración de la envolvente de exposición aumenta y, en algunos casos, puede superar los 500 milisegundos.

Cada micropulso dura una fracción de milisegundo, típicamente entre 50 microsegundos y 100 microsegundos de duración. Así, para la duración de la envolvente de exposición de 300-500 milisegundos, y con un ciclo de trabajo inferior al 5%, hay una cantidad significativa de tiempo perdido entre micropulsos para permitir que el tiempo de relajación térmico entre impulsos consecutivos. Típicamente, se necesita un retardo de entre 1 y 3 milisegundos, y preferentemente de aproximadamente 2 milisegundos, de tiempo de relajación térmica entre pulsos consecutivos. Para un tratamiento adecuado, las células de la retina suelen ser expuestas o alcanzadas por la luz láser entre 50-200 veces, y preferentemente entre 75-150 en cada localización. Con los 1-3 milisegundos de tiempo de relajación o intervalo, el tiempo total de acuerdo con las realizaciones descritas anteriormente para tratar un área determinada, o más particularmente las localizaciones en la retina que están siendo expuestas a los puntos láser es de entre 200 milisegundos y 500 milisegundos en promedio. El tiempo de relajación térmica es necesario para no sobrecalentar las células en ese lugar o punto y evitar que se dañen o destruyan. Aunque los períodos de tiempo de 200-500 milisegundos no parecen largos, dado el pequeño tamaño de los puntos láser y la necesidad de tratar un área relativamente grande de la retina, tratar toda la mácula o toda la retina puede llevar una cantidad de tiempo considerable, sobre todo desde la perspectiva de un paciente que se somete a tratamiento.

En consecuencia, la presente invención en una realización particularmente preferida utiliza el intervalo entre aplicaciones consecutivas de luz láser a la misma ubicación (típicamente entre 1 a 3 milisegundos) para aplicar la luz láser a una segunda área de tratamiento, o áreas adicionales, de la retina y/o fóvea que está espaciada aparte de la primera área de tratamiento. Los haces láser se devuelven a la primera ubicación de tratamiento, o a las ubicaciones de tratamiento anteriores, dentro del intervalo de tiempo predeterminado para proporcionar suficiente tiempo de relajación térmica entre pulsos consecutivos, pero también tratar suficientemente las células en esas ubicaciones o áreas de forma adecuada aumentando suficientemente la temperatura de esas células con el tiempo mediante la aplicación repetida de la luz láser a esa ubicación con el fin de lograr los beneficios terapéuticos deseados de la invención.

Es importante volver a un lugar previamente tratado dentro de 1-3 milisegundos, y preferentemente aproximadamente 2 milisegundos, para permitir que el área se enfrie lo suficiente durante ese tiempo, pero también para tratarla dentro de la ventana de tiempo necesaria. Por ejemplo, no se puede esperar uno o dos segundos y luego volver a un área previamente tratada que aún no ha recibido el tratamiento completo necesario, ya que el tratamiento no será tan eficaz o tal vez no lo sea en absoluto. Sin embargo, durante ese intervalo de tiempo, típicamente de aproximadamente 2

milisegundos, al menos otra área, y típicamente múltiples áreas, pueden tratarse con una aplicación de luz láser ya que los pulsos de luz láser son típicamente de 50 segundos a 100 microsegundos de duración. El número de áreas adicionales que pueden tratarse está limitado únicamente por la duración del micropulso y la capacidad de desplazar de forma controlable los haces de luz láser de un área a otra. En la actualidad, se pueden tratar aproximadamente

5 cuatro áreas adicionales suficientemente espaciadas entre sí durante los intervalos de relajación térmica, empezando por una primera área de tratamiento. De este modo, se pueden tratar varias áreas, al menos parcialmente, durante la envoltura de exposición de 200-500 milisegundos para la primera área. Así, en un único intervalo de tiempo, en lugar de aplicar sólo 100 puntos de luz simultáneos en una área de tratamiento, pueden aplicarse aproximadamente 500 puntos de luz durante ese intervalo de tiempo en diferentes áreas de tratamiento. Este sería el caso, por ejemplo, de un haz de luz láser con una longitud de onda de 810 nm. Para longitudes de onda más cortas, tal como 570 nm, se puede exponer incluso un mayor número de ubicaciones individuales a los haces láser para crear puntos luminosos. Así, en lugar de un máximo de aproximadamente 400 puntos simultáneos, se podrían cubrir aproximadamente 2.000 puntos durante el intervalo entre tratamientos de micropulsos en una área o ubicación determinada.

10 15 Como se ha mencionado anteriormente, normalmente se aplican en cada lugar entre 50-200, y más típicamente entre 75-150, aplicaciones de luz a lo largo de la duración de la envoltura de exposición (normalmente 200-500 milisegundos) para lograr el tratamiento deseado. De acuerdo con una realización de la presente invención, la luz láser se volvería a aplicar a las áreas tratadas previamente en secuencia durante los intervalos de tiempo de relajación para cada área 20 o ubicación. Esto ocurriría repetidamente hasta alcanzar un número predeterminado de aplicaciones de luz láser en cada área que se va a tratar.

25 Esto se ilustra diagramáticamente en las FIGS. 15A-15D. La FIG. 15A ilustra con círculos sólidos una primera área a la que se ha aplicado luz láser como primera aplicación. Los haces láser se desplazan o microdesplazan hacia una segunda área de exposición, seguida de una tercera área de exposición y una cuarta área de exposición, como se ilustra en la FIG. 15B, hasta que los lugares de la primera área de exposición deban retirarse aplicándoles de nuevo 30 luz láser dentro del intervalo de tiempo de relajación térmica. A continuación, la luz láser se vuelve a aplicar a las ubicaciones dentro de la primera área de exposición, como se ilustra en la FIG. 15C. En cada área de exposición se producirían exposiciones secundarias o posteriores, como se ilustra en la FIG. 15D por los puntos o círculos cada vez más sombreados hasta que se hubiera alcanzado el número deseado de exposiciones o golpes o aplicaciones de luz para tratar terapéuticamente estas áreas, ilustrado diagramáticamente por los círculos ennegrecidos del área 1 de exposición en la FIG. 15D. Cuando una primera área de exposición o las anteriores se han tratado por completo, el sistema puede añadir un área de exposición adicional, procedimiento que se repite hasta que toda el área de retina que se va a tratar se ha tratado por completo. Debería entenderse que el uso de círculos sólidos, círculos de líneas discontinuas, círculos parcialmente sombreados y círculos totalmente sombreados tiene únicamente fines explicativos, 35 ya que de hecho la exposición de la luz láser de acuerdo con la presente invención es invisible y no detectable tanto para el ojo humano como para los dispositivos y técnicas de detección conocidos.

40 Las áreas de exposición adyacentes deben estar separadas al menos por una distancia mínima predeterminada para evitar daños térmicos en los tejidos. Dicha distancia es de al menos 0,5 diámetros de distancia de la ubicación o área tratada inmediatamente anterior, y más preferentemente entre 1-2 diámetros de distancia. Dicho espacio se refiere a los lugares realmente tratados en una área de exposición anterior. Es contemplado por la presente invención que un área relativamente grande puede incluir realmente áreas múltiples de la exposición en ello que son desplazadas en una manera diferente que aquella ilustrada en la FIG. 15. Por ejemplo, las áreas de exposición podrían comprender las líneas finas ilustradas en las FIGS. 13 y 14, que se expondrían repetidamente en secuencia hasta que todas las 45 áreas necesarias estuvieran totalmente expuestas y tratadas. De acuerdo con la presente invención, esto puede comprender un área limitada de la retina, toda la mácula o el tratamiento panmacular, o toda la retina, incluyendo la fóvea. Sin embargo, debido a la metodología de la presente invención, el tiempo necesario para tratar esa área de la retina que se va a tratar o toda la retina se reduce significativamente, tal como por un factor de 4 o 5 veces, de tal 50 manera que una sola sesión de tratamiento toma mucho menos tiempo para el proveedor médico y el paciente no necesita estar en malestar durante un período tan largo de tiempo.

55 De acuerdo con esta realización de la invención de aplicar uno o más haces de tratamiento a la retina a la vez, y mover los haces de tratamiento a una serie de nuevas ubicaciones, luego traer los haces de vuelta para tratar la misma ubicación o área repetidamente se ha encontrado que también requieren menos energía en comparación con la metodología de mantener los haces láser en las mismas ubicaciones o área durante toda la duración de la envoltura de exposición. En referencia a las FIGS. 16-18, existe una relación lineal entre la duración del pulso y la potencia necesaria, pero existe una relación logarítmica entre el calor generado.

60 En referencia a la FIG. 16, se proporciona un gráfico en el que el eje x representa el Log de la potencia promedio en vatios y el eje y representa el tiempo de tratamiento, en segundos. La curva inferior corresponde al tratamiento panmacular y la superior al tratamiento panretiniano. Esto sería para un haz de luz láser con un tiempo de micropulso de 50 microsegundos, un periodo de tiempo entre pulsos de 2 milisegundos y una duración del tren en un punto de 300 milisegundos. Las áreas de cada punto retiniano son de 100 micrómetros, y la potencia del láser para estas 100 micrómetros de puntos de retina es de 0,74 vatios. El área panmacular es de 0,55 cm<sup>2</sup>, lo que requiere 7.000 puntos panmaculares en total, y el área panretiniana es de 3,30 cm<sup>2</sup>, lo que requiere 42.000 puntos láser para una cobertura completa. Cada punto EPR requiere una energía mínima para que su mecanismo de reajuste se active

adecuadamente, de acuerdo con la presente invención, es decir, 38,85 julios para el panmacular y 233,1 julios para el panretiniano. Como era de esperar, cuanto menor es el tiempo de tratamiento, mayor es la potencia promedio necesaria. Sin embargo, existe un límite superior para la potencia media admisible, que limita la duración del tratamiento.

5 Como se ha mencionado anteriormente, no sólo existen limitaciones de potencia con respecto a la luz láser disponible y utilizada, sino también a la cantidad de potencia que puede aplicarse al ojo sin dañar el tejido ocular. Por ejemplo, el aumento de temperatura en la lente del ojo está limitado, como entre 4 °C para no sobrecalentar y dañar la lente, tal como causar cataratas. Así, una potencia promedio de 7,52 vatios podría elevar la temperatura de la lente hasta aproximadamente 4°C. Esta limitación de potencia aumenta el tiempo mínimo de tratamiento.

10 Sin embargo, con referencia a la FIG. 17, la potencia total por pulso requerida es menor en el caso del microdesplazamiento, que consiste en desplazar repetida y secuencialmente los puntos láser y volver a las ubicaciones tratadas anteriormente, de modo que la energía total suministrada y la potencia promedio total durante el 15 tiempo de tratamiento es la misma. Las FIGS. 17 y 18 muestran cómo la potencia total depende del tiempo de tratamiento. Esto se muestra en la FIG. 17 para el tratamiento panmacular, y en la FIG. 18 para el tratamiento panretiniano. La línea o curva sólida superior representa la realización en la que no hay microdesplazamientos que aprovechen el intervalo de tiempo de relajación térmica, tal como se describe e ilustra en la FIG. 12, mientras que la 20 línea discontinua inferior representa la situación de dichos microdesplazamientos, tal y como se describe e ilustra en la FIG. 15. Las FIGS. 17 y 18 muestran que, para un tiempo de tratamiento determinado, la potencia total máxima es menor con microdesplazamientos que sin ellos. Esto significa que se requiere menos potencia para un tiempo de tratamiento dado utilizando la realización de microdesplazamiento de la presente invención. Alternativamente, se puede utilizar ventajosamente la potencia pico permitida, reduciendo el tiempo total de tratamiento.

25 Así, de acuerdo con las FIGS. 16-18, una potencia logarítmica de 1,0 (10 vatios) requeriría un tiempo total de tratamiento de 20 segundos utilizando la realización de microdesplazamiento de la presente invención, tal como se describe en el presente documento. Se necesitarían más de 2 minutos de tiempo sin los microdesplazamientos y, en cambio, dejando los haces de luz micropulsados en el mismo lugar o área durante toda la duración de la envoltura del tratamiento. Existe un tiempo mínimo de tratamiento en función de la potencia en vatios. Sin embargo, este tiempo de 30 tratamiento con microdesplazamiento es mucho menor que sin microdesplazamiento. Como la potencia láser necesaria es mucho menor con el microdesplazamiento, es posible aumentar la potencia en algunos casos a fin de reducir el tiempo de tratamiento para una determinada área de tratamiento retiniano deseada. El producto del tiempo de tratamiento y la potencia promedio se fija para un área de tratamiento determinada con el fin de lograr el tratamiento terapéutico de acuerdo con la presente invención. Esto podría llevarse a cabo, por ejemplo, aplicando un mayor 35 número de haces o puntos de luz láser terapéuticos simultáneamente a una potencia reducida. Por supuesto, dado que los parámetros de la luz láser se seleccionan para que sean terapéuticamente eficaces, pero no destructivos ni dañinos de forma permanente para las células, no se requieren haces de guía ni de seguimiento, sino únicamente haces de tratamiento, ya que todas las áreas de la retina, incluyendo la fóvea, pueden tratarse de acuerdo con la 40 presente invención. De hecho, en una realización particularmente preferida, toda la retina, incluyendo la fóvea, se trata de acuerdo con la presente invención, lo que simplemente no es posible utilizando técnicas convencionales.

Aunque la presente invención se describe para su uso en relación con un láser micropulsado, teóricamente podría utilizarse un láser de onda continua en lugar de un láser micropulsado. Sin embargo, con el láser de onda continua, existe la preocupación de sobrecalentamiento cuando el láser se mueve de un lugar a otro, ya que el láser no se detiene y podría haber fugas de calor y sobrecalentamiento entre las áreas de tratamiento. Así, aunque en teoría es posible utilizar un láser de onda continua, en la práctica no es lo ideal y se prefiere el láser micropulsado.

45 Debido a las características únicas de la presente invención, que permiten un único conjunto de parámetros láser optimizados, que no se ven influidos significativamente por la opacidad de los medios, el engrosamiento de la retina o la pigmentación del fondo de ojo, se permite una interfaz de usuario simplificada. Aunque los controles operativos podrían presentarse y funcionar de muchas formas distintas, el sistema permite una interfaz de usuario muy simplificada que podría emplear sólo dos funciones de control. Es decir, un botón de "activación", en el que una sola pulsación de este botón mientras está en "espera" accionaría e iniciaría el tratamiento. Una pulsación de este botón durante el tratamiento permitiría detenerlo prematuramente y volver al modo "espera". La actividad de la máquina 50 podría identificarse y mostrarse, por ejemplo, mediante un LED adyacente o dentro del botón. Una segunda función controlada podría ser un mando de "tamaño de campo". Una sola pulsación de este botón podría programar la unidad para producir, por ejemplo, una focal de 3 mm o un punto de campo "macular". Una segunda depresión de este mando podría programar la unidad para producir un 6 mm o punto de "polo posterior". Una tercera pulsación de este mando 55 podría programar la unidad para producir un "pan retinal" o una área de cobertura o punto retinal panorámico de aproximadamente 160°-220°. El giro manual de este mando podría producir diversos tamaños de campo de puntos intermedios. Dentro de cada tamaño de campo, la densidad y la intensidad del tratamiento serían idénticas. La variación del tamaño del campo se produciría mediante enmascaramientos o aperturas ópticas o mecánicas, tales 60 como el iris o las aperturas LCD que se describen a continuación.

65 El software de fijación podía controlar la imagen visualizada del fondo ocular. Antes de iniciar el tratamiento de un punto de referencia del fondo de ojo, tal como el nervio óptico, o cualquier parte o característica de cualquiera de los

ojos del paciente (suponiendo ortoforia), podría ser marcado por el operador en la pantalla de visualización. Se podría iniciar el tratamiento y el software monitorizaría la imagen del fondo del ojo o cualquier otra imagen registrada en cualquier parte de cualquiera de los ojos del paciente (suponiendo ortoforia) para garantizar una fijación adecuada. Una interrupción de la fijación interrumpiría automáticamente el tratamiento. Una ruptura de la fijación podría detectarse ópticamente; o por interrupción de haces infrarrojos de baja energía proyectados paralelamente y en los márgenes exteriores del haz de tratamiento por el borde de la pupila. El tratamiento se reanudaría automáticamente hacia su finalización en cuanto se estableciera la fijación. Al final del tratamiento, determinado por la entrega confluente de la energía láser deseada al objetivo, la unidad finalizará automáticamente la exposición y pasará por defecto al modo "encendido" o "espera". Debido a las propiedades únicas de este tratamiento, la interrupción de la fijación no causaría daños ni supondría un riesgo de lesión para el paciente, sino que sólo prolongaría la sesión de tratamiento.

El láser podría proyectarse a través de una lente sin contacto de campo amplio hacia el fondo ocular. La dirección personalizada de los campos láser o un objetivo o área particular del fondo ocular que no sea el área central podría lograrse mediante una palanca de mando del operador o la mirada excéntrica del paciente. La óptica de entrega del láser podría acoplarse coaxialmente a un sistema digital de visualización del fondo ocular sin contacto de campo amplio. La imagen del fondo ocular producida podría visualizarse en un monitor de video visible para el operador del láser. El mantenimiento de una imagen clara y enfocada del fondo ocular podría facilitarse mediante una palanca de mando en el ensamblaje de la cámara dirigido manualmente por el operador. Alternativamente, la adición de un sistema de registro y seguimiento de objetivos al software de la cámara daría lugar a un sistema de tratamiento completamente automatizado.

Una imagen de fijación puede mostrarse coaxialmente al paciente para facilitar la alineación ocular. Esta imagen cambiaría de forma y tamaño, color, intensidad, ritmo de parpadeo u oscilación u otra modificación regular o continua durante el tratamiento para evitar el agotamiento de los fotorreceptores, la fatiga del paciente y facilitar una buena fijación.

Además, los resultados o las imágenes de otras modalidades de diagnóstico de la retina, tales como la TOC, la angiografía de la retina o la fotografía de autofluorescencia, podrían mostrarse en paralelo o por superposición en la imagen de visualización del fondo de ojo del paciente para guiar, ayudar o facilitar de otro modo el tratamiento. Este paralelismo o superposición de imágenes puede facilitar la identificación de enfermedades, lesiones o tejido cicatricial en la retina.

La invención descrita en el presente documento es generalmente segura para el tratamiento panretiniano y/o transfoveal. Sin embargo, es posible que un usuario, es decir, un cirujano, se disponga a limitar el tratamiento a un área concreta de la retina en la que se localicen los marcadores de la enfermedad o a evitar el tratamiento en un área concreta con una pigmentación más oscura, tal como la del tejido cicatricial. En este caso, la cámara 36 puede estar provista de una apertura 72 de iris configurada para ensanchar o estrechar selectivamente la abertura a través de la cual se dirige la luz al ojo 38 del paciente. La FIG. 19 ilustra una abertura 74 en una cámara 36 equipada con dicha apertura 72 de iris. Alternativamente, la apertura 72 de iris puede ser sustituida o complementada por una pantalla de cristal líquido (LCD) 76. La LCD 76 actúa como una apertura dinámica al permitir que cada pixel de la pantalla transmita o bloquee la luz que pasa a través de él. Tal LCD 76 se representa en la FIG. 20.

Preferentemente, cualquiera de los sistemas 30, 30', 30" inventivos incluye una pantalla en una interfaz de usuario con una imagen en directo de la retina vista a través de la cámara 36. La interfaz de usuario puede incluir una superposición de esta imagen en vivo de la retina para seleccionar las áreas en las que la luz de tratamiento será limitada o excluida por la apertura 72 del iris y/o la LCD 76. El usuario puede dibujar un contorno en la imagen en vivo como en una pantalla táctil y, a continuación, seleccionar que el interior o el exterior de ese contorno tenga una cobertura limitada o excluida.

A modo de ejemplo, si el usuario identifica tejido cicatricial en la retina que debe excluirse del tratamiento, el usuario dibujaría un contorno alrededor del tejido cicatricial y luego marcaría el interior de ese contorno para excluirlo del tratamiento láser. El sistema de control y la interfaz de usuario enviarían entonces la señal de control adecuada a la LCD 76 para bloquear la luz de tratamiento proyectada a través de los píxeles sobre el tejido cicatricial seleccionado. La LCD 76 ofrece la ventaja añadida de ser útil para atenuar regiones del patrón proyectado. Esta función puede utilizarse para limitar el pico de potencia de salida de determinados puntos dentro del patrón. La limitación de la potencia pico de determinados puntos del patrón con mayor potencia de salida puede utilizarse para que la potencia del tratamiento sea más uniforme en toda la retina.

Alternativamente, el cirujano puede utilizar el monitor de fondo de ojo para delinejar un área de la retina que va a ser tratada o evitada; y el área designada entonces tratada o evitada por el software dirigiendo los haces de tratamiento para tratar o evitar dichas áreas sin necesidad o uso de un diafragma 76 LCD obstructor.

Los inventores han descubierto que el tratamiento de acuerdo con la invención de pacientes que padecen degeneración macular asociada a la edad (DMAE) puede ralentizar el avance o incluso detener la progresión de la DMAE. Otra prueba de este efecto restaurador del tratamiento es el hallazgo del inventor de que el tratamiento puede reducir de forma única en 80% el riesgo de pérdida de visión en la DMAE debido a la neovascularización coroidea. La

mayoría de los pacientes han observado una mejora significativa en la agudeza visual logMAR funcional dinámica y en la agudeza visual de contraste tras el tratamiento de acuerdo con la invención, y algunos han experimentado una mejor visión. Se cree que actúa dirigiéndose a la función del epitelio pigmentario de la retina (EPR), preservándola y "normalizándola" (avanzando hacia la normalidad).

- 5 El tratamiento de acuerdo con la invención también ha demostrado detener o revertir las manifestaciones del estado de enfermedad de la retinopatía diabética sin daños o efectos adversos asociados al tratamiento, a pesar de la persistencia de la diabetes mellitus sistémica. Los estudios publicados por el inventor han demostrado que el efecto restaurador del tratamiento puede reducir de forma única el riesgo de progresión de la retinopatía diabética en 85%.
- 10 Sobre esta base, se plantea la hipótesis de que la invención podría funcionar induciendo un retorno a una función celular y una expresión de citoquinas más normales en las células del EPR afectadas por la diabetes, de forma análoga a cuando se pulsa el botón de "reinicio" de un dispositivo electrónico para restaurar la configuración predeterminada de fábrica.
- 15 Sobre la base de la información y los estudios anteriores, el tratamiento SDM puede afectar directamente a la expresión de citoquinas y la activación de la proteína de choque térmico (HSP) en el tejido objetivo, en particular la capa del epitelio pigmentario de la retina (EPR). Los inventores han observado que el SDM panretiniano y panmacular reduce la tasa de progresión de muchas enfermedades retinianas, como la retinopatía diabética no proliferativa y proliferativa grave, la DMAE, el EMD, etc. Los beneficios terapéuticos conocidos del tratamiento de los individuos que padecen estas enfermedades retinianas, junto con la ausencia de efectos adversos conocidos del tratamiento, permiten considerar un tratamiento precoz y preventivo, una aplicación liberal y un retratamiento según sea necesario. La teoría del restablecimiento también sugiere que la invención puede tener aplicación en muchos tipos diferentes de trastornos retinianos mediados por el EPR. De hecho, el inventor ha demostrado recientemente que el tratamiento panmacular puede mejorar significativamente la función y la salud de la retina, la sensibilidad retiniana y la dinámica la agudeza visual logMAR y la agudeza visual de contraste en la degeneración macular seca asociada a la edad, la retinosis pigmentaria, las degeneraciones de la retina por conos y la enfermedad de Stargardt, en las que ningún otro tratamiento lo había conseguido anteriormente.
- 20
- 25
- 30 En la actualidad, las imágenes de la retina y las pruebas de agudeza visual guían el tratamiento de las enfermedades crónicas y progresivas de la retina. Dado que el daño estructural tisular y/u orgánico y la pérdida de visión son manifestaciones tardías de la enfermedad, el tratamiento instituido en este punto debe ser intensivo, a menudo prolongado y costoso, y con frecuencia no consigue mejorar la agudeza visual y rara vez restablece la visión normal. Dado que la invención ha demostrado ser un tratamiento eficaz para una serie de trastornos de la retina sin efectos adversos del tratamiento, y en virtud de su seguridad y eficacia, también puede utilizarse para tratar un ojo con el fin de detener o retrasar la aparición o los síntomas de enfermedades de la retina de forma profiláctica o como tratamiento preventivo de dichas enfermedades de la retina. Cualquier tratamiento que mejore la función retiniana y, por tanto, la salud, debería reducir también la gravedad de la enfermedad, su progresión, los acontecimientos adversos y la pérdida de visión. Si se inicia el tratamiento precozmente, antes de que se produzcan cambios estructurales patológicos, y se mantiene el beneficio del tratamiento mediante repeticiones periódicas del tratamiento guiadas por la función, la degeneración estructural y la pérdida de visión podrían retrasarse, si no evitarse. Incluso modestas reducciones tempranas en la tasa de progresión de la enfermedad pueden conducir a reducciones significativas a largo plazo y complicaciones en la pérdida visual. Al mitigar las consecuencias del defecto primario, se puede atenuar el curso de la enfermedad, ralentizar su progresión y reducir las complicaciones y la pérdida visual. Así lo reflejan los estudios del inventor, según los cuales el tratamiento reduce en un 85% el riesgo de progresión y pérdida visual en la retinopatía diabética y en un 80% en la DMAE.
- 35
- 40
- 45
- 50
- 55 De acuerdo con una realización de la invención presente, se determina que un paciente, y más particularmente un ojo del paciente, tiene un riesgo para una enfermedad retinal. Esto puede ocurrir antes de que se detecten anomalías en las imágenes de la retina. Dicha determinación puede llevarse a cabo averiguando si el paciente corre el riesgo de padecer una retinopatía crónica progresiva, incluida la diabetes, un riesgo de degeneración macular asociada a la edad o retinosis pigmentaria. Alternativa o adicionalmente, los resultados de un examen o prueba de retina del paciente pueden ser anormales. Puede realizarse una prueba específica, como una prueba de fisiología retiniana o una prueba genética, para establecer que el paciente tiene riesgo de padecer una enfermedad retiniana.
- 60 Se genera un haz de luz láser, que es subletal y crea una verdadera fotocoagulación subumbral y del tejido retiniano, y al menos una parte del tejido retiniano se expone al haz de luz láser generado sin dañar el tejido retiniano o foveal expuesto, a fin de proporcionar un tratamiento preventivo y protector del tejido retiniano del ojo. La retina tratada puede comprender la fóvea, la fóvea, el epitelio pigmentario de la retina (EPR), la coroides, la membrana neovascular coroidea, el líquido subretiniano, la mácula, el edema macular, la parafovea y/o la perifóvea. El haz de luz láser puede exponerse sólo a una parte de la retina, o bien a la totalidad de la retina y la fóvea.

Aunque la mayoría de los efectos del tratamiento parecen ser duraderos, si no permanentes, las observaciones clínicas sugieren que puede parecer que desaparece en ocasiones. En consecuencia, la retina se retira periódicamente. Esto puede hacerse de acuerdo con un programa establecido o cuando se determina que la retina del paciente debe ser

retratada, como por ejemplo mediante la supervisión periódica de la función visual y/o retiniana o del estado del paciente.

- 5 Aunque la presente invención es particularmente adecuada para el tratamiento de enfermedades de la retina, como la retinopatía diabética y el edema macular, se ha descubierto que también puede utilizarse para otras enfermedades. El sistema y el procedimiento de la presente invención podrían orientar el trabajo de la malla trabecular como tratamiento para el glaucoma, realizado mediante otra plantilla de campo de tratamiento personalizada. Además, el tratamiento del tejido retiniano con SDM, como se ha explicado anteriormente, en ojos con glaucoma de ángulo abierto avanzado ha mostrado una mejora de las medidas clave de la función del nervio óptico y de las células ganglionares, lo que indica un efecto neuroprotector significativo de este tratamiento. Los campos visuales también mejoraron y no hubo efectos adversos del tratamiento. Por lo tanto, se cree que el SDM, de acuerdo con la presente invención, puede ayudar en el tratamiento clínico del glaucoma reduciendo el riesgo de pérdida visual, independientemente de la reducción de la presión intraocular (PIO).
- 10 15 El láser de microimpulsos de diodo (SDM) de baja intensidad/alta densidad subumbral (subletal), como se ha explicado en detalle anteriormente, ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de las indicaciones tradicionales de láser retiniano, tal como el edema macular diabético, la retinopatía diabética proliferativa, la coriorretinopatía central grave y la oclusión de rama venosa retiniana, sin efectos adversos del tratamiento. Como se ha descrito anteriormente, el mecanismo del tratamiento con láser de la retina se denomina a veces en el presente documento teoría del "restablecimiento por defecto", que postula que el modo primario de acción del láser de la retina es la activación subletal de las proteínas de choque térmico del epitelio pigmentario de la retina (EPR). Un estudio realizado recientemente muestra también que el SDM debería ser neuroprotector en el glaucoma de ángulo abierto.
- 20 25 Veintidós pacientes (cuarenta y tres ojos en total) se identificaron como elegibles para el estudio, presentando ahuecamiento glaucomatoso del nervio óptico y/o pérdida del campo visual antes del tratamiento con SDM, de acuerdo con la presente invención. Bajo iluminación mínima con lámpara de hendidura, se "pintó" toda la retina posterior, incluyendo la fóvea, circunscrita por las arcadas vasculares principales con aplicaciones de 1500-2000 puntos confluentes de luz láser con parámetros de longitud de onda de 810 nm, tamaño de punto aéreo de 200 UM, ciclo de trabajo del 5%, potencia de 1,4 vatios y duración de 0,15 segundos. Las PIO oscilan entre 6-23 mm Hg (promedio de 13) con medicaciones tópicas de 0-3 (promedio de 1,3). Ninguno de los pacientes utiliza medicación sistémica para el glaucoma. La agudeza visual (AV) Snellen preoperatoria oscila entre 20/15 y contar dedos, con una mediana de 20/52.
- 30 35 40 No se observaron efectos adversos del tratamiento. Las AV de Snellen y las PIO no cambiaron tras el tratamiento. Además de las pruebas de potenciales evocados visualmente (PEV) antes y después del tratamiento con SDM, los ojos se evaluaron antes del tratamiento mediante exámenes clínicos, fotografía del fondo de ojo, angiografía fluoresceína intravenosa del fondo de ojo, tomografía de coherencia óptica (TOC) de dominio espectral, electrorretinografía de patrón (PERG) y perimetría de resolución omnifield (ORP). Se realizaron PERG, VEP y ORP una semana antes y un mes después del tratamiento con SDM.
- 45 50 55 60 La PEV se realizó utilizando un sistema comercial de consultorio (Diopsys™ NOVA-TR, Diopsys, Inc., Pine Brook, Nueva Jersey, EE. UU.) aprobado por la FDA para investigación y uso clínico. Las pruebas se realizaron de acuerdo con las directrices del fabricante([www.diopsys.com](http://www.diopsys.com)). Se utilizaron electrodos de oro activos, de masa y de referencia (copa de 1 cm) para registrar la PEV. Tras la limpieza y abrasión de la piel, se utilizó gel conductor para adherir los electrodos al cuero cabelludo. Todos los sujetos se refractaron antes de la prueba y corregidos para la distancia de prueba de 1 metro con una montura de prueba. Se midió la amplitud, latencia y actividad de ondas alfa (8-13 Hz) de la PEV de la corteza visual primaria utilizando un electrodo de canal activo de oro de Grass, un electrodo de referencia y un electrodo de tierra colocados de acuerdo con las recomendaciones del fabricante tras la confirmación de una impedancia de prueba adecuada. Se utilizó una cinta elástica para mantener la posición de los electrodos en el cuero cabelludo. A continuación, los sujetos colocaron la cabeza en una mentonera/reposacabezas y se les indicó que miraran al centro del monitor a la altura de los ojos y centrados a lo largo de la línea media. Las mediciones PEV se registraron binocularmente en una habitación oscura, sin dilatación.
- La PERG se realizó utilizando protocolos estándar de un sistema disponible en el mercado (Diopsys\* Nova-ERG, Diopsys Corp., Pine Brook, Nueva Jersey) de acuerdo con las directrices de la Society for Clinical Electrophysiology of Vision. Ambos ojos se examinaron simultáneamente y se registraron individualmente, sin dilatar, y refractada para la distancia de ensayo de 60 cm. Para todos los estímulos visuales, se presenta un patrón de luminancia que ocupa un campo visual de 25° con una tasa de inversión de luminancia de 15 Hz.
- Se empleó el estímulo visual PERG "Anillo Concéntrico" (AC) optimizado para analizar la sensibilidad retiniana periférica, presentando un círculo de una luminancia y un anillo exterior con la luminancia contrastante. El estímulo de anillo concéntrico utilizaba dos subclases de estímulos con un círculo interior que ocupaba un campo visual de 16° y 24°, respectivamente. Los estímulos de anillo concéntrico utilizaban una luminancia media de 117,6 cd/m<sup>2</sup> con un contraste del 100%.

La preparación del paciente y del equipo se llevó a cabo de acuerdo con las directrices de Diopsys™. La adquisición y el análisis de las señales siguieron un protocolo estándar de cribado del glaucoma. Los índices de prueba disponibles para el análisis incluían la "Magnitud D", la "Magnitud ( $\mu$ V)" y la relación "MagD( $\mu$ V)/Mag( $\mu$ V)". "Magnitud D" [MagD( $\mu$ V)] es la respuesta en frecuencia de la señal promediada en el dominio temporal en microvoltios ( $\mu$ V). La disfunción de la retina interna y/o de las células ganglionares provoca latencias de señal que dan lugar a una variabilidad de magnitud y fase que reduce la MagD( $\mu$ V) por cancelación de fase. Magnitud ( $\mu$ V) [Mag( $\mu$ V)] mide la respuesta en frecuencia de la señal total en microvoltios ( $\mu$ V). Mag ( $\mu$ V) refleja la intensidad de la señal y la impedancia del electrodo de las sesiones de prueba individuales, así como una medida bruta de la retina interna y la función ganglionar. De este modo, la relación MagD( $\mu$ V)/Mag( $\mu$ V) proporciona una medida de la respuesta del paciente normalizada con respecto a la calidad eléctrica de esa prueba en particular y, por tanto, minimiza la variabilidad entre pruebas. En el ojo sano, MagD( $\mu$ V) debe ser aproximadamente igual a Mag( $\mu$ V). Así, cuanto más se acerque MagD( $\mu$ V)/Mag( $\mu$ V) a la unidad, más normal será la función retiniana.

La perimetría de resolución omnifield (ORP) (Sinclair Technologies, Inc, Media, Pennsylvania) es una prueba de umbral mesóptico del campo visual central de 20° de diámetro, que mide la agudeza visual logMAR mediante la identificación correcta del posicionamiento "C" de Landolt en cada intercepción, en lugar de la detección de una fuente de luz sobre un fondo fotópico, como se consigue con la prueba de campo de Humphrey. El Omnifield pretende imitar los entornos mesópticos de las tareas de visión de la vida real. En cada interceptación de la presentación, las C de Landolt parpadean en un monitor durante 250 ms en una de 4 posiciones. El paciente señala su reconocimiento de la posición correcta desviando una palanca de mando sobre una almohadilla de respuesta. Un algoritmo interactivo ajusta el tamaño de las C de Landolt para determinar un umbral del tamaño de la letra, por debajo del cual el paciente ya no puede responder correctamente. Las pruebas se realizan en la fijación y en 17-24 intercepciones hasta una excentricidad de 10°. Los resultados de las pruebas del campo visual incluyen la agudeza en la fijación, la mejor agudeza en cualquier intercepción dentro de los 6° de la fijación (el BA6°), la agudeza macular global (AMG), la agudeza promedio de todas las intercepciones ponderada inversamente a partir de la fijación) y el área visual, (AV) el área bajo la curva que traza la agudeza umbral frente al área de intercepción, una medida del área de agudeza visual medible.

En referencia a la FIGS. 21 y 22, las amplitudes del potencial evocado visual (PEV) de alto contraste de los 42 ojos evaluados oscilan entre 4,4-25,8 um (promedio de 10,9) antes del tratamiento y 4,7-26,7 um (promedio de 13,0) después del tratamiento, lo que supone una mejora promedio de 2,1 uV, es decir, 19%. Las amplitudes y latencias de las contracciones bajas también mejoraron, pero no fueron visualmente significativas en esta pequeña muestra.

La Tabla 1 siguiente es un resumen de las diferencias calculadas (postratamiento menos pretratamiento) de las medidas PEV. 16901155,8

35

**Tabla 1.**

Variable		Media (SD)	Mediana (IQR)	valor p
<b>AMP, bajo contraste</b>	(N <sub>miss</sub> = 1)	0,29 (4,78)	0,45 (-2,10, 2,90)	0,74
<b>AMP, Alto Contraste</b>	(N <sub>miss</sub> = 1)	2,22 (6,21)	0,85 (-1,10, 3,00)	0,02
<b>LAT, Bajo Contraste</b>	(N <sub>miss</sub> = 1)	-2,23 (19,82)	-2,00 (-13,60, 12,70)	0,47
<b>LAT, Alto Contraste</b>	(N <sub>miss</sub> = 1)	-2,57(13,53)	-2,45 (-6,80, 4,00)	0,22

La tabla 1 muestra las diferencias medias y medianas de las covariables de interés. Cada fila muestra la diferencia (postratamiento menos pretratamiento) AMP, o LAT, en las dos opciones de contraste. Para comprobar si la diferencia de medias es distinta de cero, se ejecutaron modelos lineales mixtos de predicción de la medida, utilizando un indicador de tiempo como covariable, ajustando también por ojo izquierdo o derecho e incluyendo un intercepto aleatorio del paciente. Los valores p son los asociados al coeficiente de regresión temporal (pre frente a post). Un valor p significativo indica que la diferencia de medias es significativamente diferente de cero. Sólo AMP, Alto Contraste, es significativamente diferente pretratamiento contra postratamiento. Este procedimiento tiene en cuenta la correlación entre los ojos.

La Tabla 2, a continuación, muestra el análisis de regresión lineal de los resultados de PEV.

50

**Tabla 2**

Medida PEV		Coeficiente (SD)	valor p
<b>AMP, bajo contraste</b>	(N <sub>miss</sub> = 1)	-0,61(0,14)	0,0004
<b>AMP, Alto Contraste.</b>	(N <sub>miss</sub> = 1)	-0,55(0,21)	0,02
<b>LAT, bajo contraste</b>	(N <sub>miss</sub> = 1)	-0,69(0,16)	0,0004
<b>LAT, Alto Contraste</b>	(N <sub>miss</sub> = 1)	-0,56 (0,09)	< 0,0001

- 5 La Tabla 2 muestra los coeficientes y los valores p de seis modelos lineales mixtos univariantes, que predicen la diferencia (postratamiento menos pretratamiento) utilizando los valores pretratamiento como covariable, con una intercepción aleatoria del paciente. Estos modelos muestran la asociación entre los valores previos al tratamiento y la diferencia entre los valores pre y postratamiento. Existe una asociación significativa en todos los modelos, y en sentido negativo. Esto indica que, a medida que aumenta el valor del pretratamiento, la diferencia disminuye, por término medio. N = número. SD = desviación estándar. PEV = potencial evocado visualmente.
- 10 Con referencia a la FIGS. 23 y 24, las amplitudes PERG 24° Concentric Scan Mag(uv) (42 ojos) oscilaron entre 0,51 y 1,64 uV (promed. 1,15) antes del tratamiento y 0,7 -1,93 uV (promed. 1,25) después del tratamiento, para una mejora promedio de 0,10 uV (9%) (P=0,04). Todas las demás medidas PERG también mejoraron tras el tratamiento, pero no de forma significativa en esta pequeña muestra.
- 15 La Tabla 3 a continuación es un resumen de los ojos diferencia calculada (post-menos pretratamiento) de los ojos PERG de anillo concéntrico.

**Tabla 3.**

Variable	Media (SD)	Mediana (IQR)	valor p
<b>Relación M(d)/M(uv), 24 grados</b>	0,00(0,20)	0,00 (-0,12, 0,15)	0,93
<b>Relación M(d)/M(uv), 16 grados</b>	0,04(0,20)	0,05 (-0,10, 0,17)	0,30
<b>Medida M(d), 24 Grados</b>	0,05 (0,30)	0,03 (-0,14, 0,27)	0,38
<b>Medida M(d), 16 Grados</b>	0,04(0,25)	0,05 (-0,11, 0,20)	0,43
<b>Medida M(uv), 24 Grados</b>	0,10(0,33)	0,08 (-0,09, 0,33)	0,05
<b>Medida M(uv), 16 Grados</b>	0,03(0,31)	0,05 (-0,13, 0,22)	0,45

- 20 La Tabla 3 muestra las diferencias medias y medianas (post menos pretratamiento) para las covariables de interés. Para comprobar si la diferencia de medias es diferente de cero, se realizaron modelos lineales mixtos de predicción de la medida, utilizando un indicador de tiempo como covariable, ajustando también por ojo izquierdo o derecho, e incluyendo un intercepto aleatorio del paciente. Los valores p son los asociados al coeficiente de regresión temporal (pre frente a post). Un valor p significativo indica que la diferencia de medias es significativamente diferente de cero.
- 25 Este procedimiento tiene en cuenta la correlación entre los ojos. Obsérvese que sólo el M(uV) de 24 grados mejoró significativamente tras el SDM NPT. M(d) = respuesta en frecuencia de la señal promediada en el dominio temporal en microvoltios ( $\mu$ V). M(uv) = refleja la intensidad de la señal y la impedancia de los electrodos de las distintas sesiones de prueba. 16 grados = área de estímulo retiniano de 16 grados. 24 grados = área de estímulo retiniano de 24 grados. IQR = intervalo intercuartílico. SD = desviación estándar.
- 30 La Tabla 4 a continuación es un resumen de la diferencia calculada (post menos pretratamiento (PERG)) de prueba PERG de anillo concéntrico.

**Tabla 4.**

Variable	Coeficiente	valor p
<b>Relación M(d)/M(uv), 24 grados</b>	-0,42 (0,13)	0,005
<b>Relación M(d)/M(uv), 16 grados</b>	-0,65 (0,13)	< 0,0001
<b>Medida M(d), 24 Grados</b>	-0,39 (0,13)	0,006
<b>Medida M(d). 16 grados</b>	-0,71 (0,12)	< 0,0001
<b>Medida M(uv), 24 Grados</b>	-0,65 (0,13)	0,0001

- 35 La tabla 4 muestra los coeficientes y los valores p de los modelos lineales mixtos univariantes, que predicen la diferencia (post menos pretratamiento) utilizando los valores pretratamiento como covariable, con una intercepción aleatoria del paciente. Estos modelos muestran la asociación entre los valores previos al tratamiento y la diferencia entre los valores pre y postratamiento. Nótese que existe una asociación significativa, y en sentido negativo. Esto indica que, a medida que aumenta el valor del pretratamiento, la diferencia disminuye, por término medio. M(d) = respuesta en frecuencia de la señal promediada en el dominio temporal en microvoltios ( $\mu$ V). M(uv) = refleja la intensidad de la señal y la impedancia de los electrodos de las distintas sesiones de prueba. 16 = área de estímulo retiniano de 16 grados. 24 = área de estímulo retiniano de 24 grados. SD = desviación estándar.
- 40 En referencia a la FIGS. 25 y 26, se realizaron pruebas de campo visual ORP en 38/43 ojos antes y después del tratamiento con SDM. En 6 de estos ojos (5 pacientes), los campos visuales preoperatorios de 20° de diámetro eran completos y normales (400° de ángulo visual registrable) antes del tratamiento. El área visual por ORP con un contraste mesóptico del 99% osciló entre 51 y 400° (promed. 240°) antes del tratamiento, y 23 - 400° (promed. 280,7°) después del tratamiento, con una mejora promedio de 40,7° (17%) (P=0,05). La BA6° y la GMA no mejoraron significativamente.
- 45

Con referencia a la Tabla 5 abajo, se muestran los resultados de SDM NPT evaluados por perimetria de resolución Omnidfield a 99% de contraste.

**Tabla 5.**

<b>Variable</b>	<b>Media (SD)</b>	<b>Mediana (IQR)</b>	<b>valor p</b>
<b>OMNI 99%, BA 6 Grados</b>	-0,08 (0,32)	-0,11 (-0,30, 0,16)	0,20
<b>OMNI 99%, GMA</b>	-0,08 (0,32)	-0,10 (-0,24, 0,02)	0,34
<b>OMNI 99%, Área Visual</b>	48,08(86,56)	32,00 (0,00, 104,00)	0,04

5

La Tabla 5 muestra las diferencias medias y medianas (post menos pretratamiento) de las covariables de interés. Para comprobar si la diferencia de medias es diferente de cero, se realizaron modelos lineales mixtos de predicción de la medida, utilizando un indicador de tiempo como covariable, ajustando también por ojo izquierdo o derecho, e incluyendo un intercepto aleatorio del paciente. Los valores p son los asociados al coeficiente de regresión temporal (pre frente a post). Un valor p significativo indica que la diferencia media es significativamente diferente de cero. Este procedimiento tiene en cuenta la correlación entre los ojos. Nótese que el área visual (AV) en grados mejora significativamente tras la TNF SDM. OMNI = Perimetria de resolución omnifield. BA 6 = mejor agudeza visual logMAR dentro de los 6° de fijación. GMA = agudeza macular global. IQR = intervalo intercuartílico. SD = desviación estándar.

10

15 Con referencia a la Tabla 6 abajo, se muestra un sumario de las diferencias calculadas (pre menos post) de ojos evaluados por perimetria de resolución Omnidfield a 99% de contraste.

**Tabla 6.**

<b>Variable</b>	<b>Coeficiente (SD)</b>	<b>valor p</b>
<b>OMNI 99%, BA 6 Grados</b>	-0,59 (0,14)	0,0006
<b>OMNI 99%, GMA</b>	-0,30 (0,10)	0,01
<b>OMNI 99%, Área Visual</b>	-0,24 (0,11)	0,03

20

La Tabla 6 muestra los coeficientes y los valores p de los modelos lineales mixtos univariantes, que predicen la diferencia (postratamiento menos pretratamiento) utilizando los valores pretratamiento como covariable, con una intercepción aleatoria del paciente. Estos modelos muestran la asociación entre los valores previos al tratamiento y la diferencia entre los valores pre y postratamiento. Nótese que existe una asociación significativa en todos los modelos, y en sentido negativo. Esto indica que, a medida que aumenta el valor del pretratamiento, la diferencia disminuye, por término medio.

25

Como se muestra arriba, el análisis de regresión lineal demostró que los valores más anormales antes de SDM NPT mejoraron más después del tratamiento para casi todas las medidas, como se muestra en las Tablas anteriores. El tratamiento con SDM panmacular, de acuerdo con la presente invención, en ojos con GAA avanzado mejoró las medidas clave de la función del nervio óptico y de las células ganglionares, lo que indica un tratamiento neuroprotector eficaz significativo. Los campos visuales también mejoraron, y no hubo efectos adversos del tratamiento. Por lo tanto,

30

la generación de un haz de luz láser micropulsado con las características y parámetros mencionados anteriormente y la aplicación del haz de luz láser al tejido retiniano y/o foveal de un ojo con glaucoma o riesgo de glaucoma crea un efecto terapéutico en el tejido retiniano y/o foveal expuesto al haz de luz láser sin destruir o dañar permanentemente el tejido retiniano y/o foveal, y también mejora la función o el estado de un nervio óptico y/o de las células ganglionares retinianas del ojo.

35

Como el conjunto de axones de células ganglionares que constituyen el nervio óptico se encuentra en la retina interna, con entradas complejas de otros elementos retinianos y, en última instancia, de los fotorreceptores de la retina externa, el daño o la disfunción de otros elementos retinianos puede conducir a una disfunción y atrofia retrógradas del nervio óptico. De acuerdo con esta teoría, proporcionar tratamiento terapéutico a la retina, de acuerdo con la presente invención, puede proporcionar beneficios neuroprotectores, o incluso terapéuticos, al nervio óptico y a las células ganglionares.

40

45 Las células ganglionares de la retina y el nervio óptico están sujetas a la salud y función del epitelio pigmentario de la retina (EPR). La homeostasis de la retina es mantenida principalmente por el EPR a través de una interacción poco conocida pero exquisitamente compleja de pequeñas proteínas excretadas por el EPR en el espacio intercelular denominadas "citoquinas". Algunas citoquinas derivadas del EPR, como el factor derivado del epitelio pigmentario (PEDF), son neuroprotectores. El tratamiento retiniano con láser puede alterar la expresión de citoquinas del EPR, incluyendo, pero no limitándose a, el aumento de la expresión de PEDF. En ausencia de daño retiniano, el efecto del SDM, de acuerdo con la presente invención, es "homeotrófico", moviendo la función retiniana hacia la normalidad. Al normalizar la función del EPR, se deduce que también se normaliza la autorregulación retiniana y la expresión de citoquinas. Esto sugiere que la normalización de la expresión de citoquinas en la retina puede ser la fuente de los efectos neuroprotectores del SDM en el GAA.

- Como los efectos inmediatos del SDM de acuerdo con la presente invención sobre la retina son fisiológicos y no pueden evaluarse, a corto plazo, mediante formación de imágenes anatómicas, se requieren medidas de la función retiniana y visual independientes de la morfología, tal como la PERG. Dado que las mejoras del PERG han mostrado similitudes con las observadas anteriormente en ojos con GAA que responden a la reducción de la PIO, la similitud sugiere además que el SDM de acuerdo con la presente invención podría ser neuroprotector para el GAA.
- La PEV se considera generalmente la mejor medida de la función del nervio óptico, y la mejora de la función del nervio óptico por PEV tras el tratamiento sería por tanto un fuerte indicador de un efecto neuroprotector. Aunque se ha demostrado que las respuestas PERG mejoran tras la reducción de la PIO en el GAA, no ocurre lo mismo con las respuestas de PEV. Es notable, entonces, que las amplitudes de PEV mejoraron, como se indicó anteriormente, después del tratamiento de acuerdo con la presente invención (SDM). Además, el área visual registrable de los 20° posteriores de la retina también mejoró significativamente, y tales mejoras de la ORP pueden traducirse en una mejora de la función visual cotidiana mediante el tratamiento y la terapia de acuerdo con la presente invención.
- La mejora de la función del nervio óptico mediante el tratamiento selectivo con láser subletal del EPR apoya la idea de que el GAA puede ser, al menos en parte, una retinopatía primaria. La pérdida de neurotrofismo de las células ganglionares derivadas de EPR podría explicar la desconexión entre la PIO y la progresión del GAA. La activación HSP del EPR inducida por láser, al normalizar la función del EPR, de acuerdo con la presente invención, también podría normalizar el neurotrofismo derivado del EPR y mejorar la función de las células ganglionares y del nervio óptico. Una retinopatía primaria puede subyacer a algunos casos de GAA, explicando la progresión de la enfermedad a pesar de una PIO normal o normalizada. Los efectos neuroprotectores parecen ser provocados por el tratamiento selectivo subletal SDM del EPR, de acuerdo con la presente invención.
- La presente invención se define en las reivindicaciones adjuntas.

**REIVINDICACIONES**

1. Un sistema para realizar una terapia neuroprotectora para glaucoma, donde el sistema (30) comprende un medio para realizar los pasos de:

5        generar una pluralidad de haces (48) de tratamiento de luz láser pulsada espaciados entre sí, cada uno de los cuales tiene parámetros para proporcionar un efecto terapéutico al tejido retiniano sin dañar permanentemente el tejido retiniano, en los que los parámetros comprenden una intensidad de 100-590 vatios por centímetro cuadrado, una longitud de pulso de 500 milisegundos o menos, una longitud de onda entre 532 nm y 1300 nm y un ciclo de trabajo del 5% o menos; y en el que el sistema (30) comprende además un mecanismo (60) de escaneo óptico configurado para realizar de forma automatizada mediante un software electrónico los siguientes pasos:

10      aplicar simultáneamente la pluralidad de haces (48) de luz láser de tratamiento a una primera área de tratamiento del tejido retiniano de un ojo (38) que padece glaucoma;

15      volver a aplicar simultáneamente la pluralidad de haces (48) de luz láser de tratamiento a la primera área de tratamiento después de un intervalo de tiempo durante una única sesión de tratamiento, en la que el intervalo de tiempo está comprendido entre 1 y 3 milisegundos; y aplicar simultáneamente la pluralidad de haces (48) de luz láser de tratamiento a una segunda área de tratamiento microdesplazada de la retina separada de la primera área de tratamiento durante el intervalo de tiempo, en el que la primera área de tratamiento o la segunda área de tratamiento incluye tejido foveal del ojo (38).

20      2. El sistema de la reivindicación 1, en el que el sistema está configurado para mover de forma controlable la pluralidad de haces (48) de tratamiento con luz láser hasta que se trata la retina completa del ojo (38).

25      3. El sistema de la reivindicación 1, en el que el sistema está configurado para aplicar repetidamente la pluralidad de haces (48) de tratamiento con luz láser a las áreas de tratamiento primera y segunda hasta que cada una de las áreas de tratamiento primera y segunda reciba entre 50 y 200 aplicaciones de luz láser, en particular en las que cada aplicación de luz láser comprenda un único pulso de luz láser.

30      4. El sistema de la reivindicación 1, en el que la pluralidad de haces (48) de luz láser se generan a partir de una pluralidad de láseres pulsados que tienen diferentes longitudes de onda.

35      5. El sistema de la reivindicación 1, en el que la luz láser está configurada para aplicarse a toda la retina.

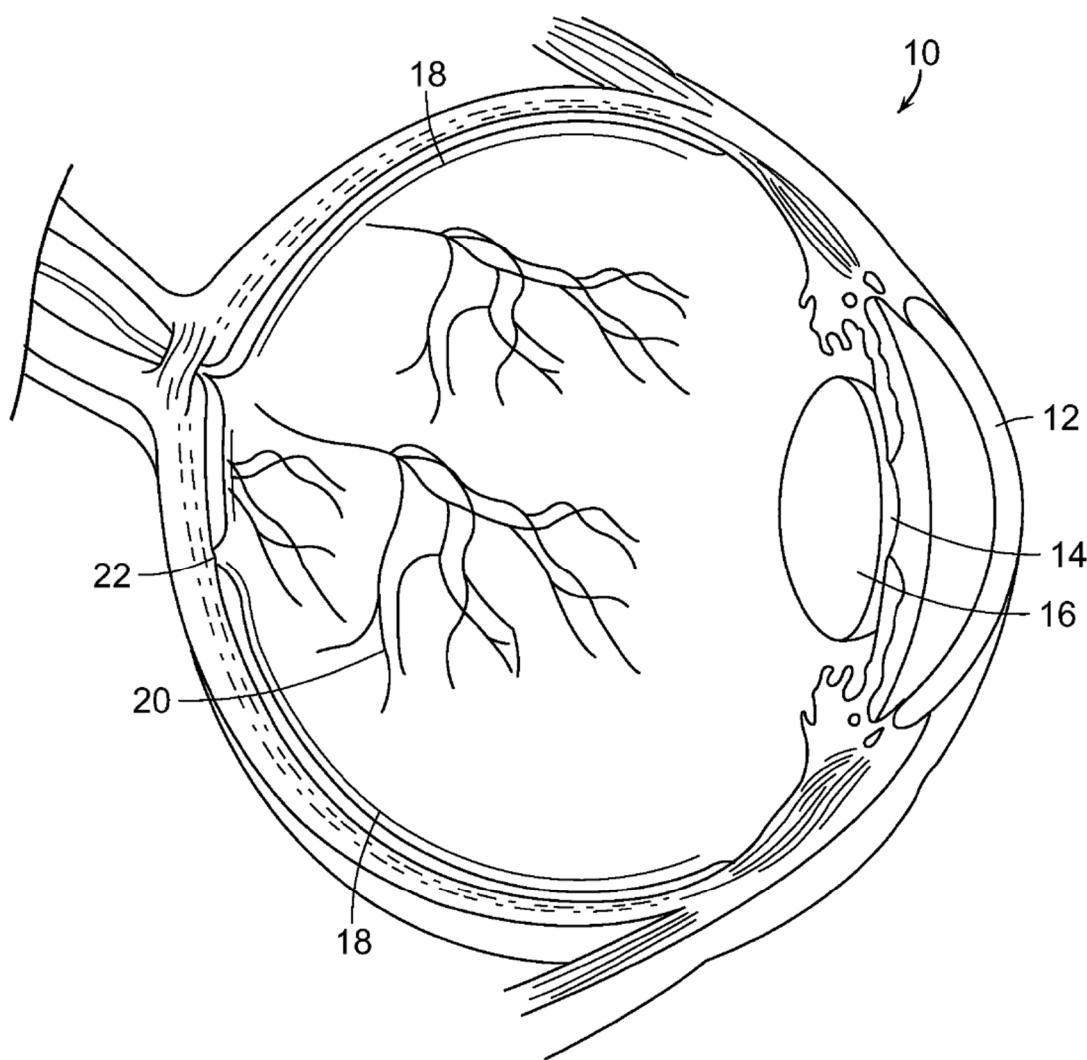
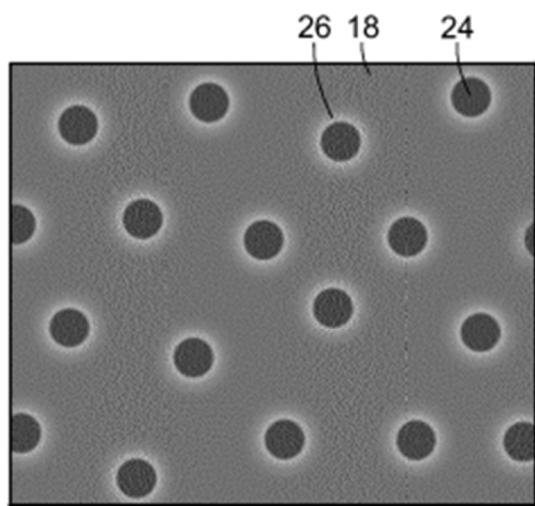
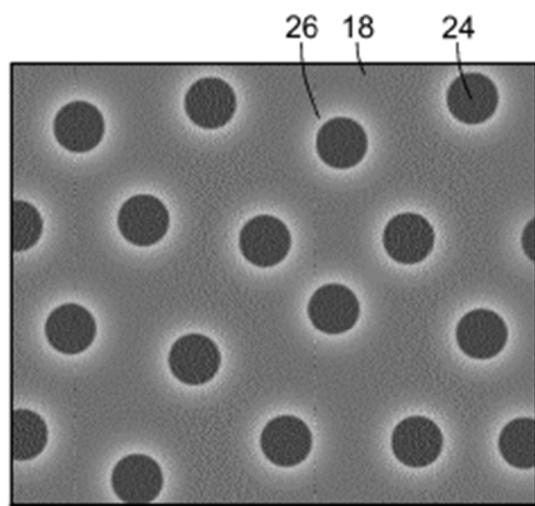


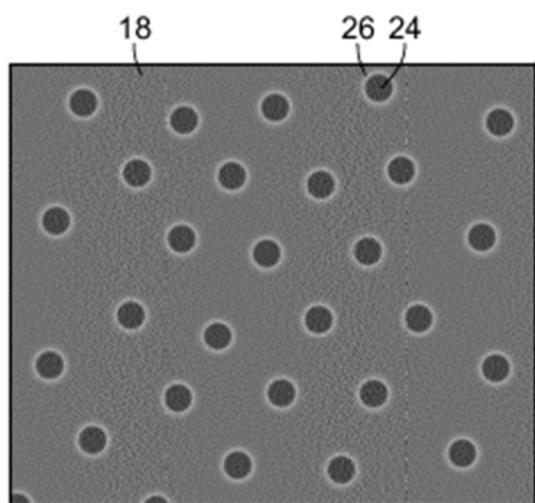
FIG. 1



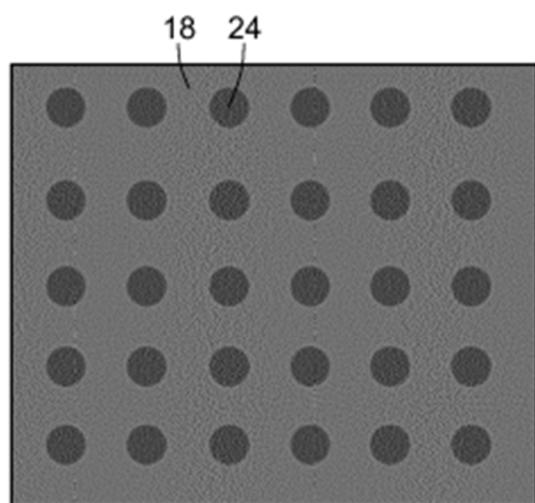
**FIG. 2A**  
TÉCNICA ANTERIOR



**FIG. 2B**  
TÉCNICA ANTERIOR



**FIG. 2C**  
TÉCNICA ANTERIOR



**FIG. 2D**  
TÉCNICA ANTERIOR

ES 2 952 701 T3

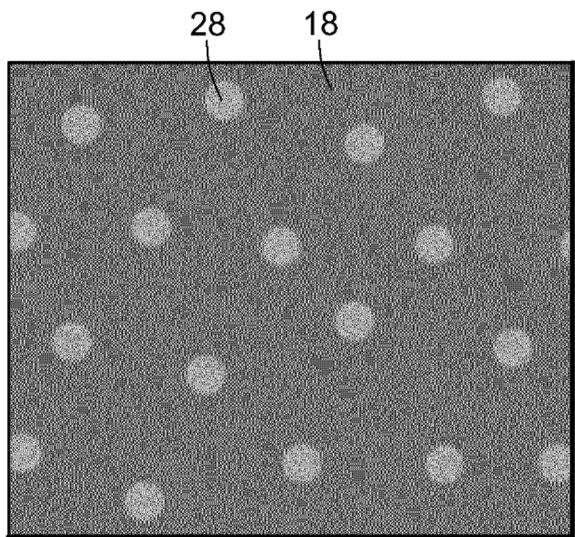


FIG. 3A

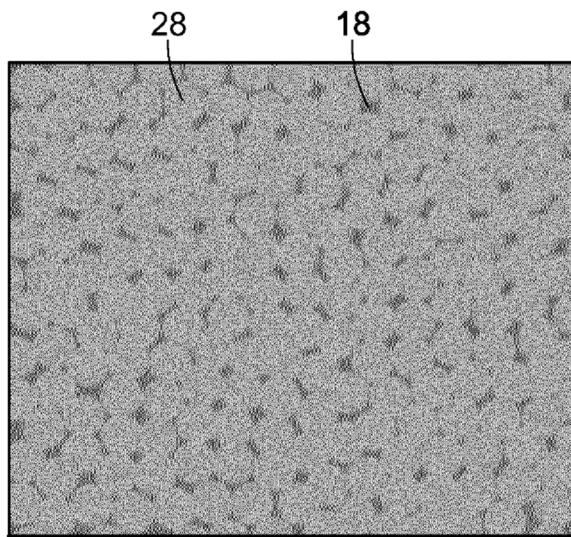


FIG. 3B



FIG. 4



FIG. 5

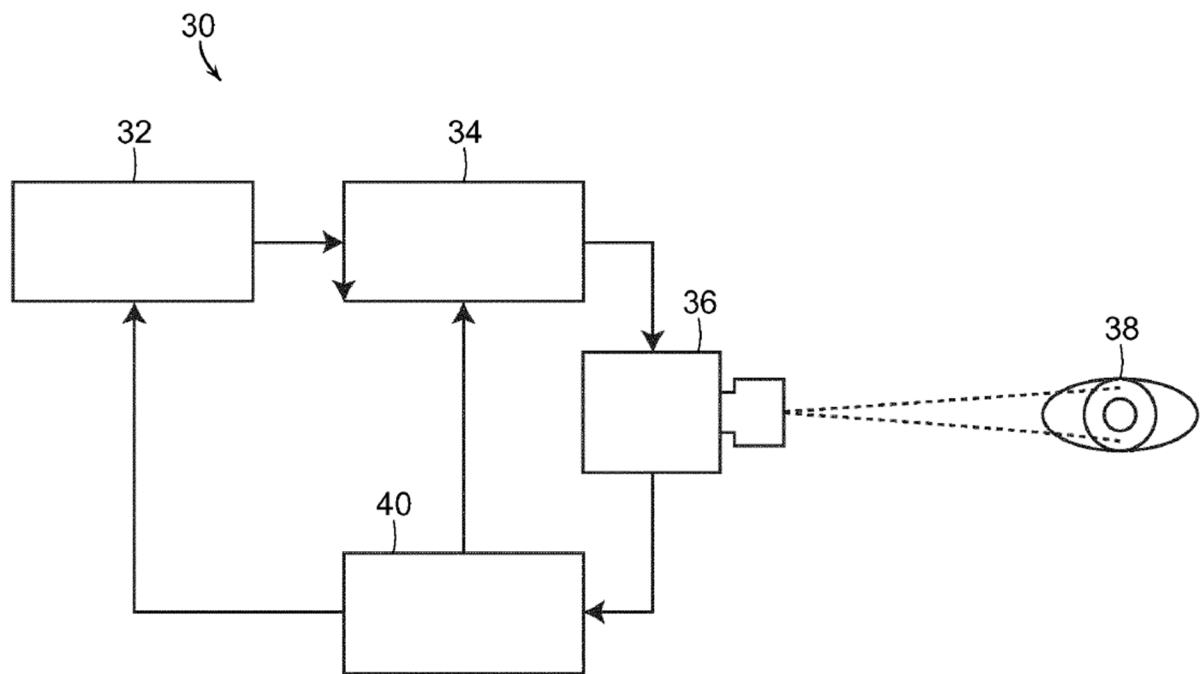


FIG. 6

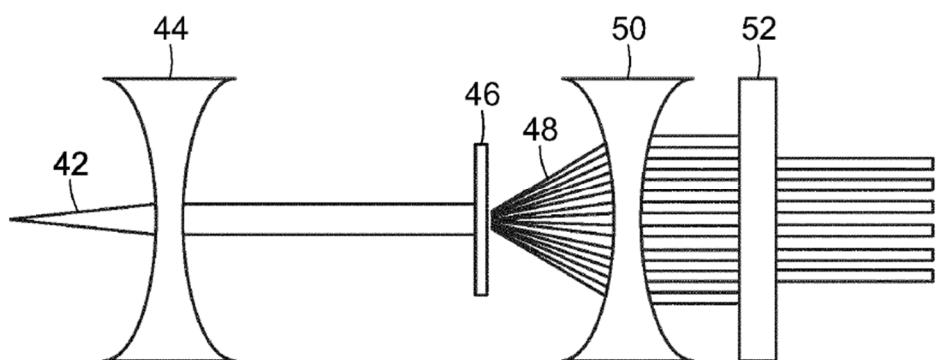


FIG. 7

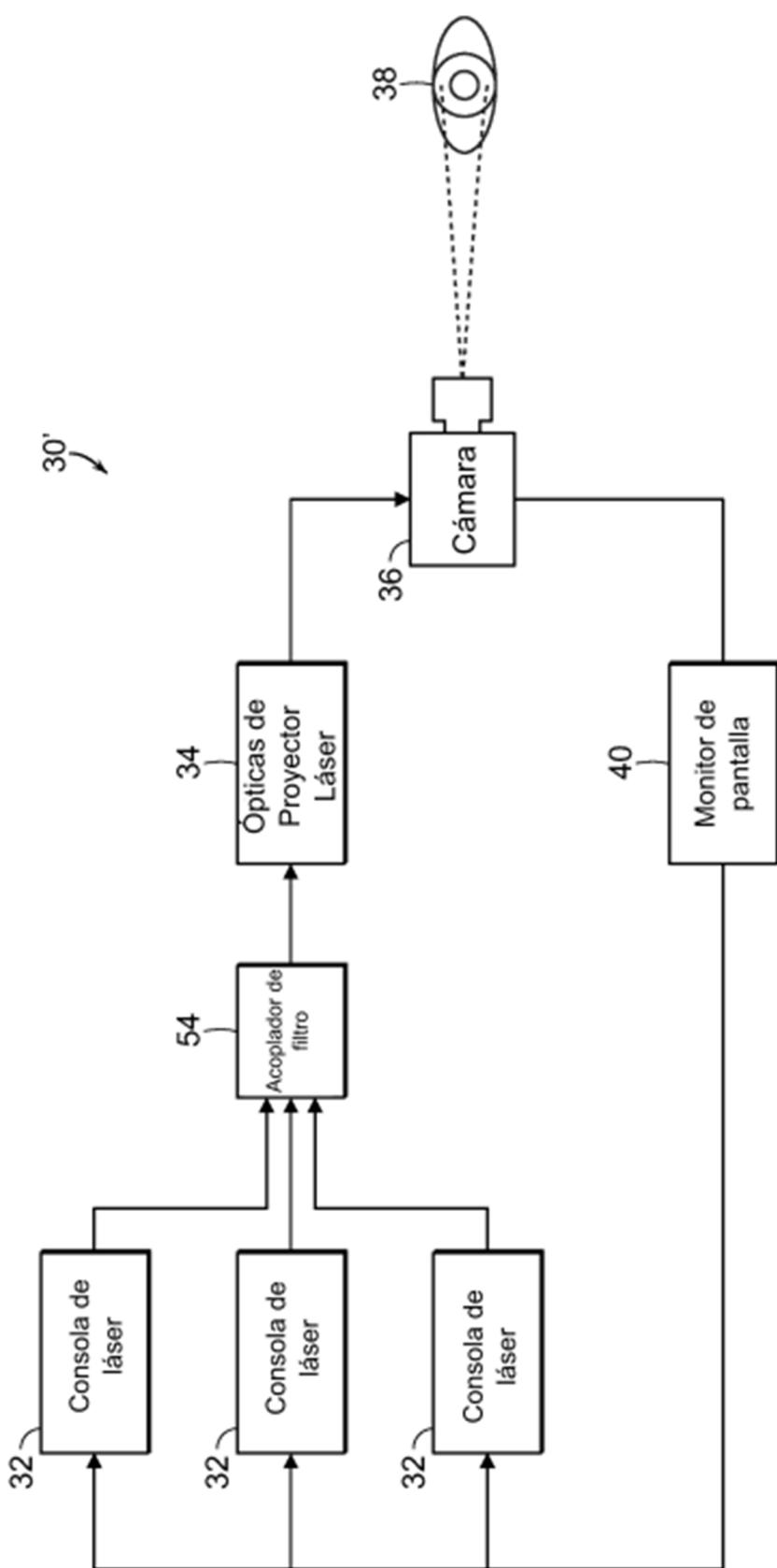


FIG. 8

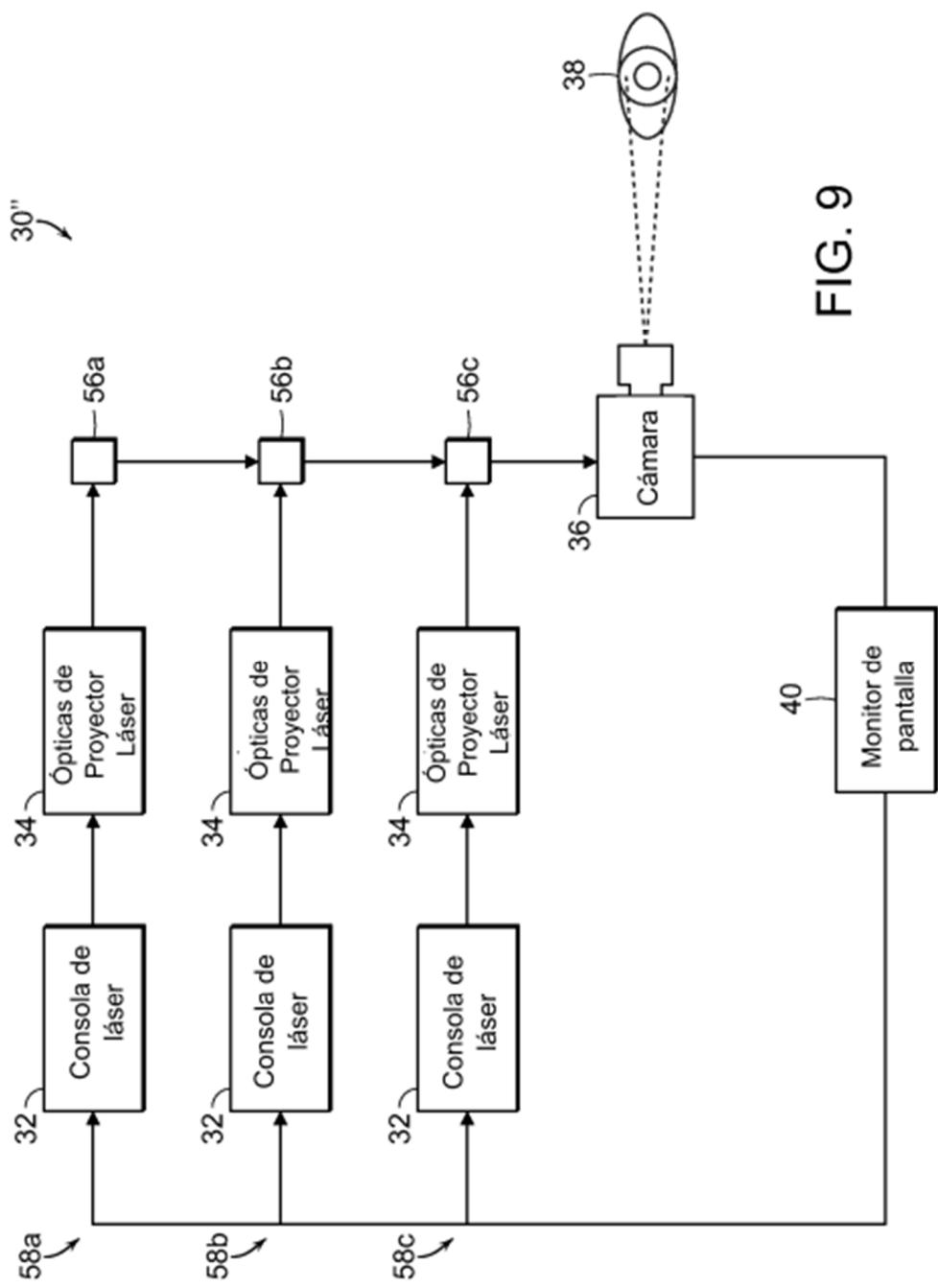
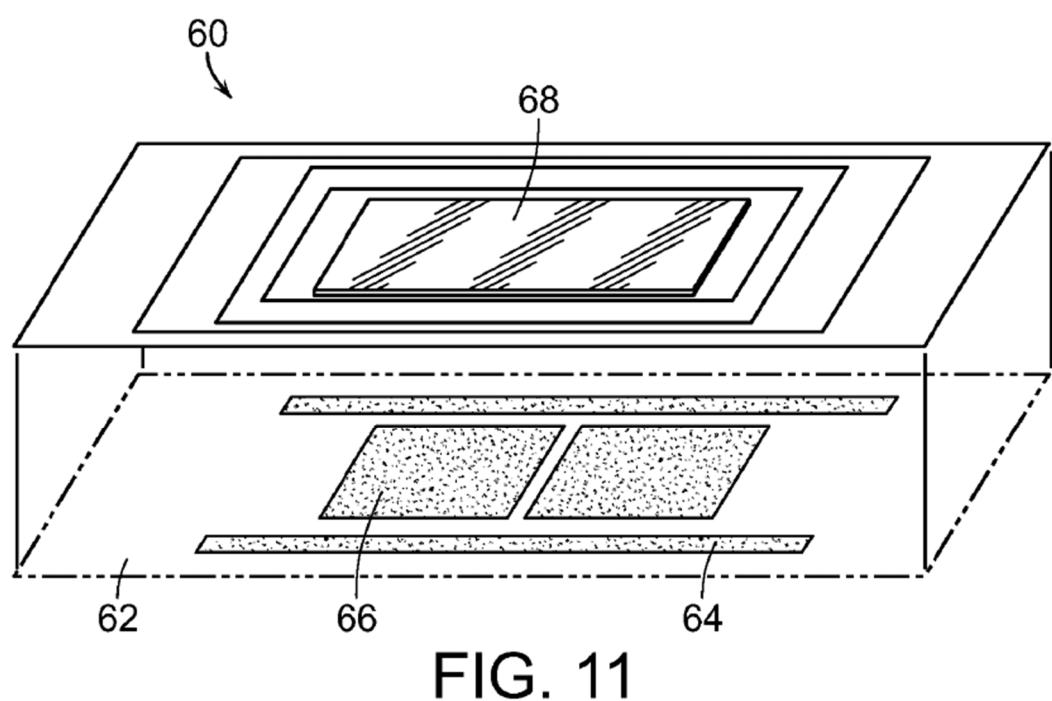
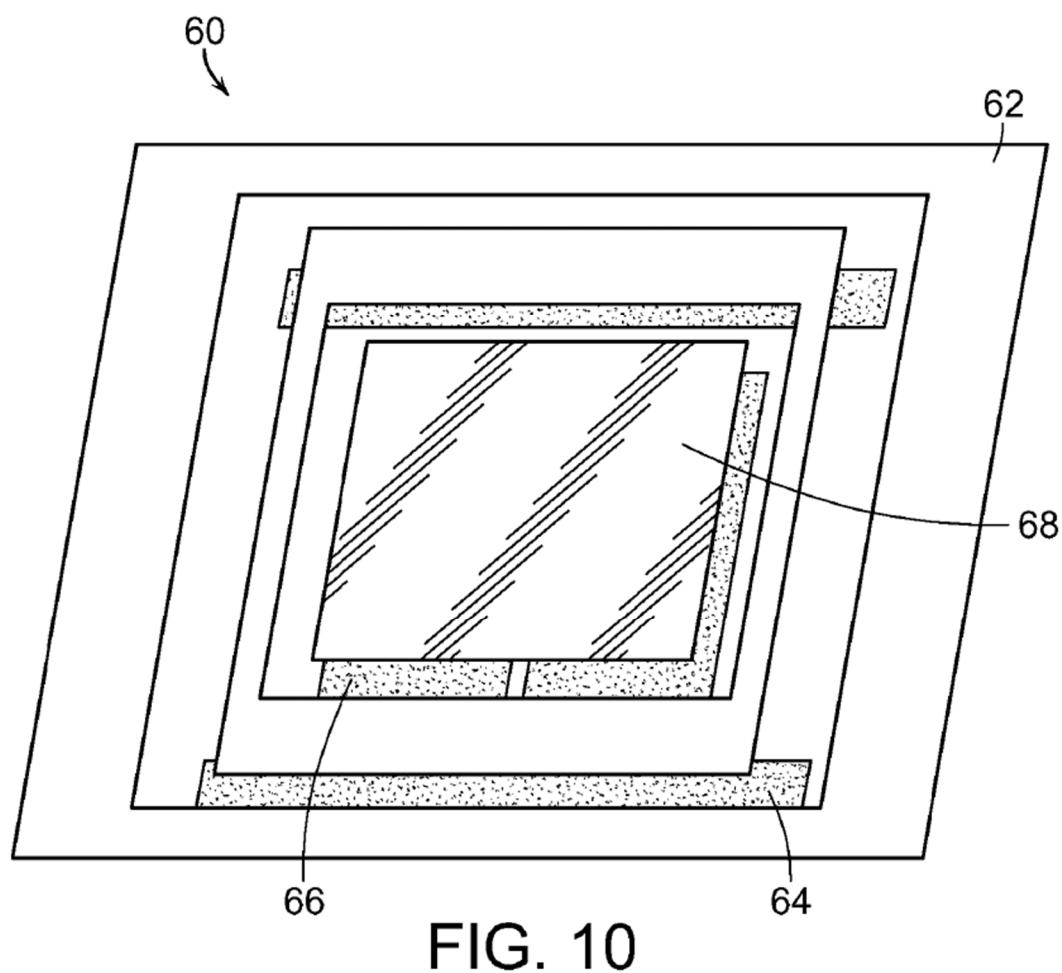


FIG. 9



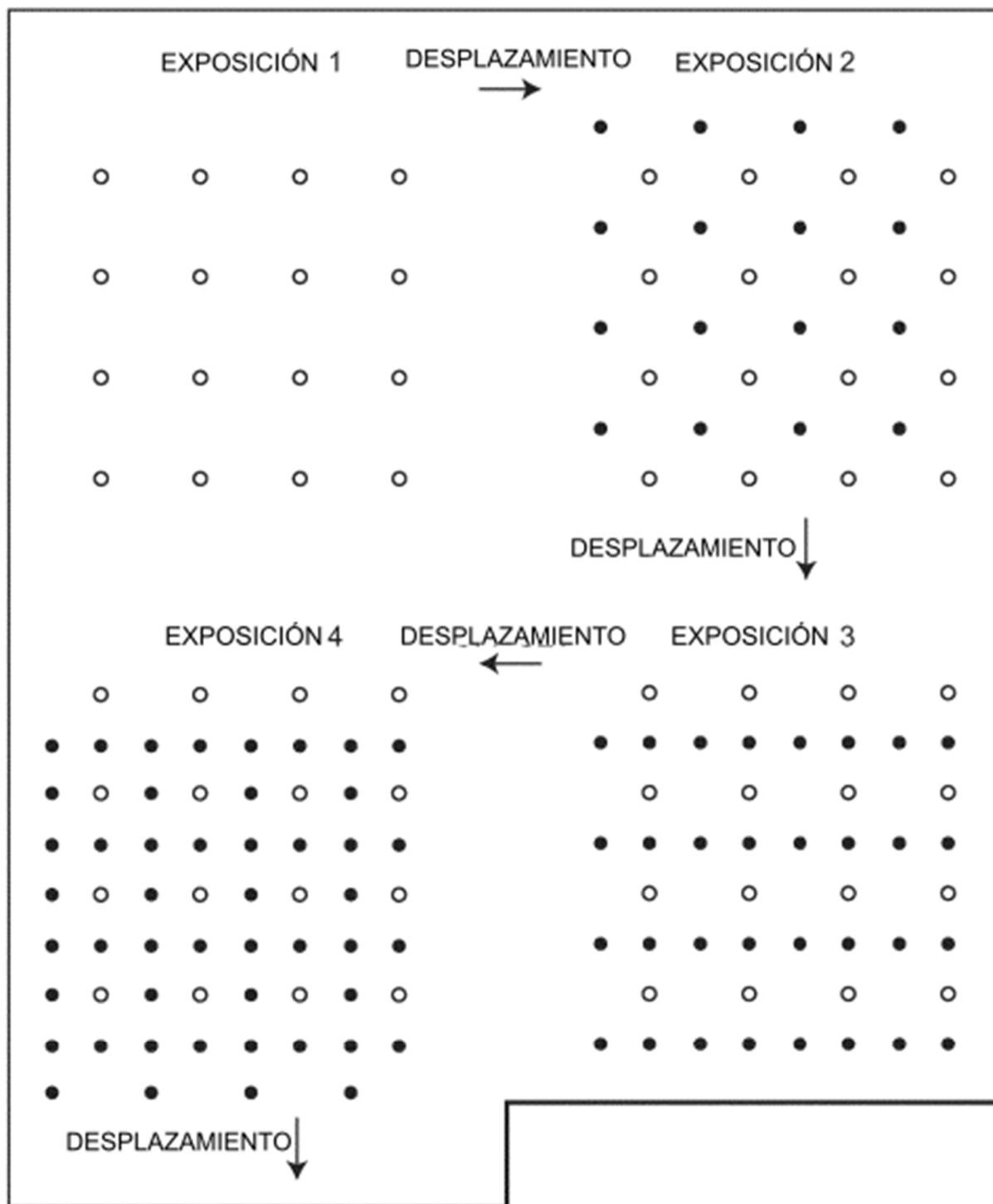


FIG. 12

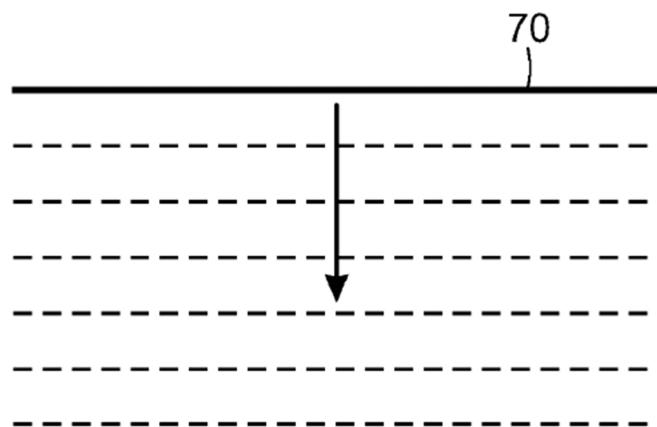


FIG. 13

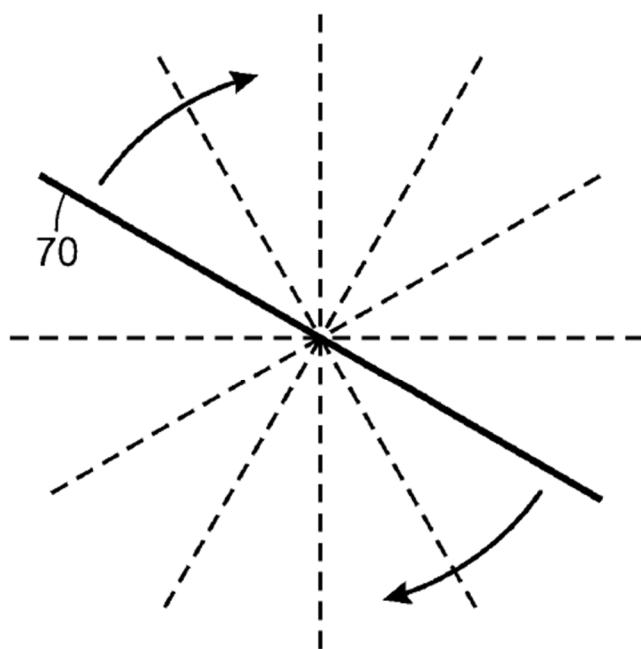


FIG. 14

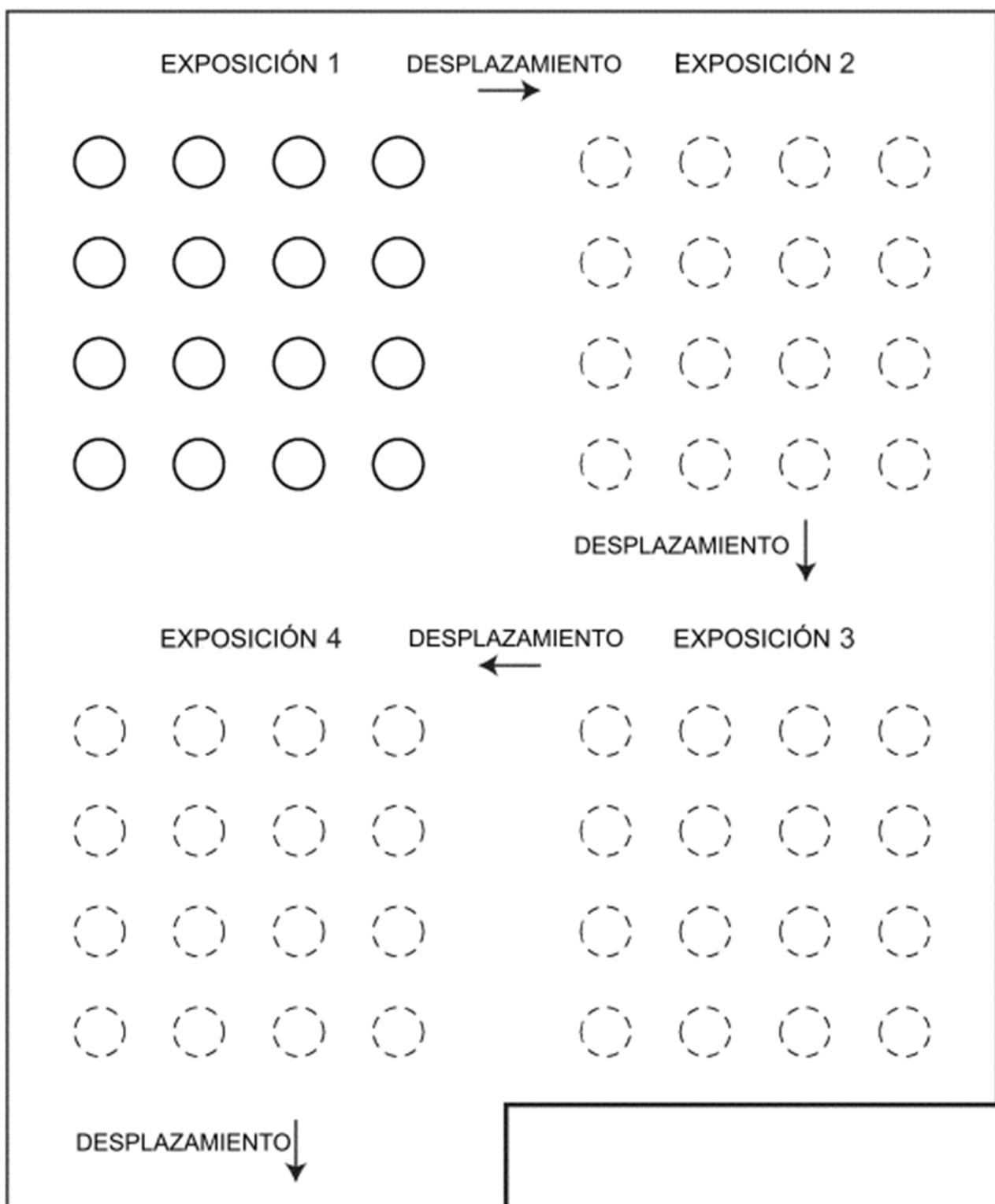


FIG. 15A

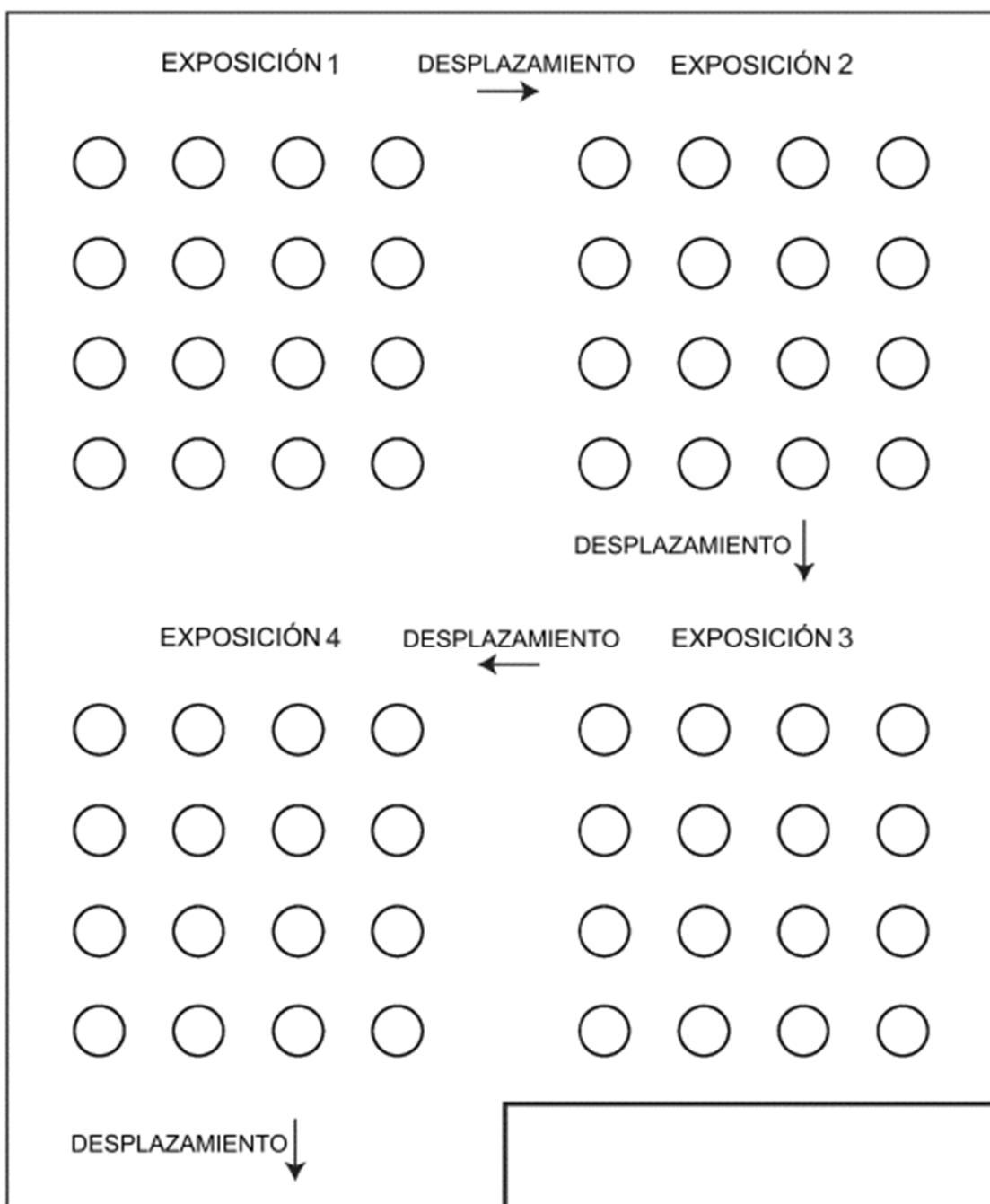


FIG. 15B

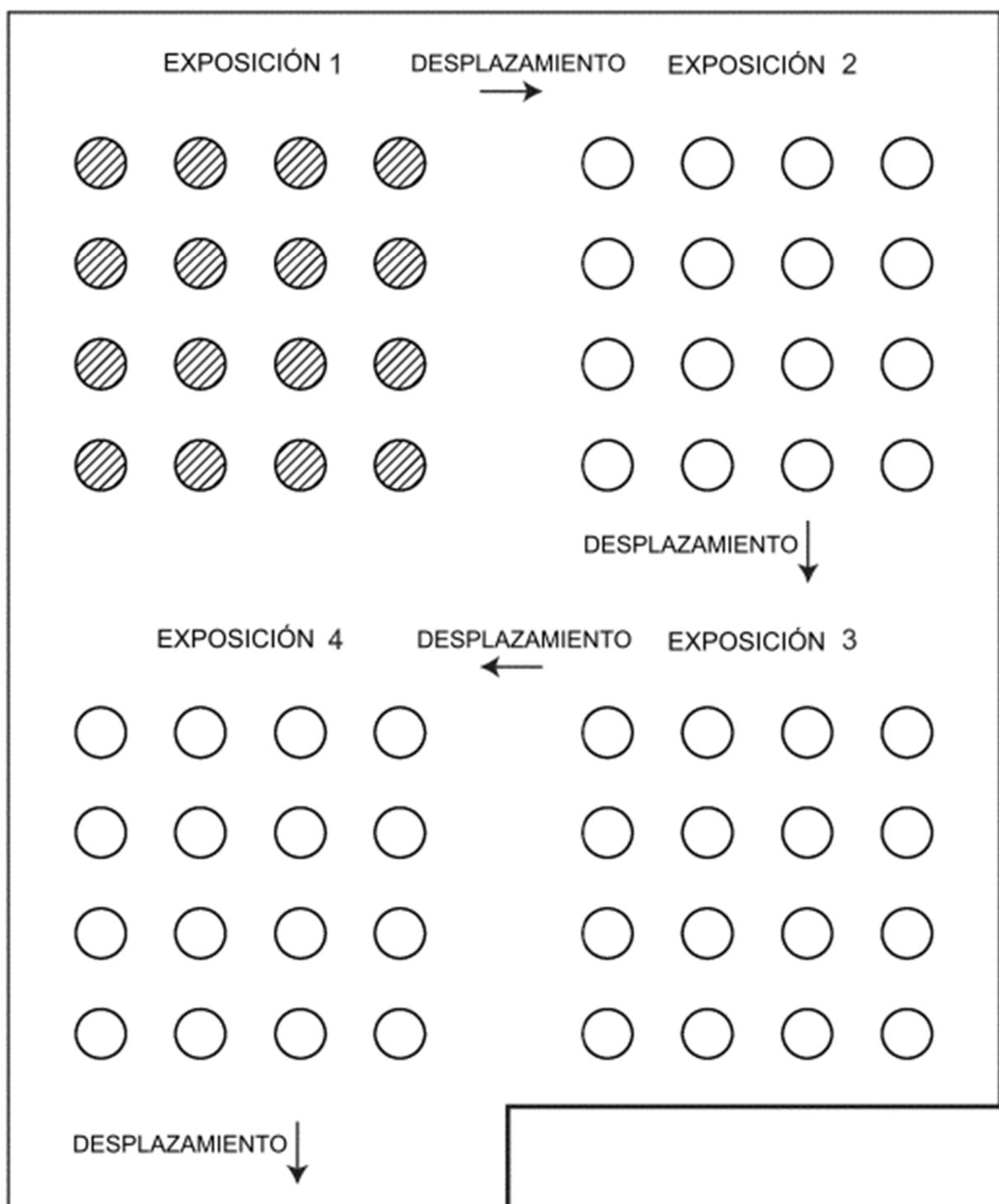


FIG. 15C

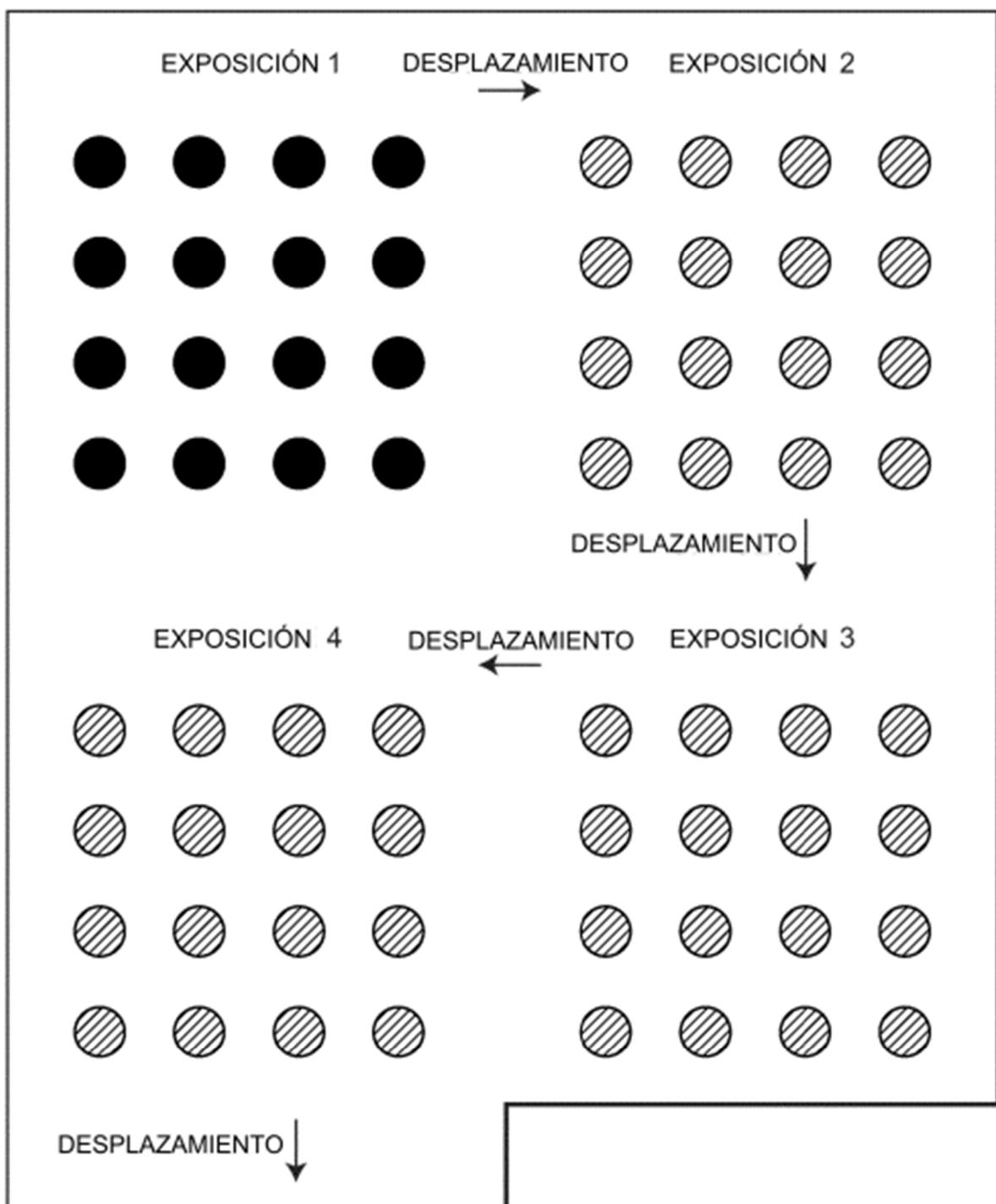


FIG. 15D

FIG. 16

15/22

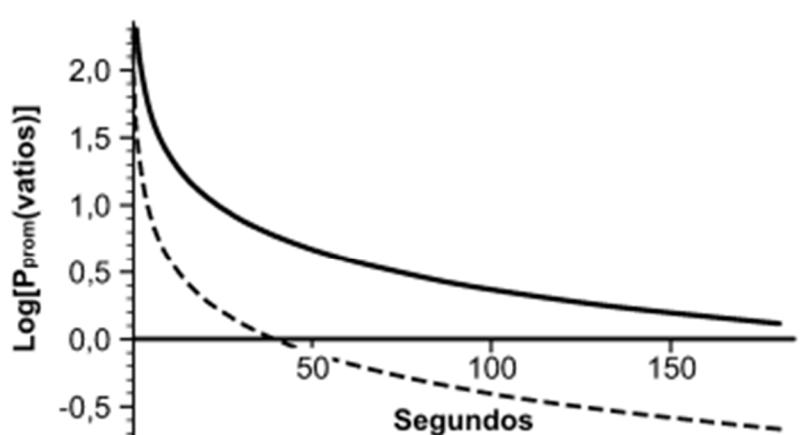


FIG. 17

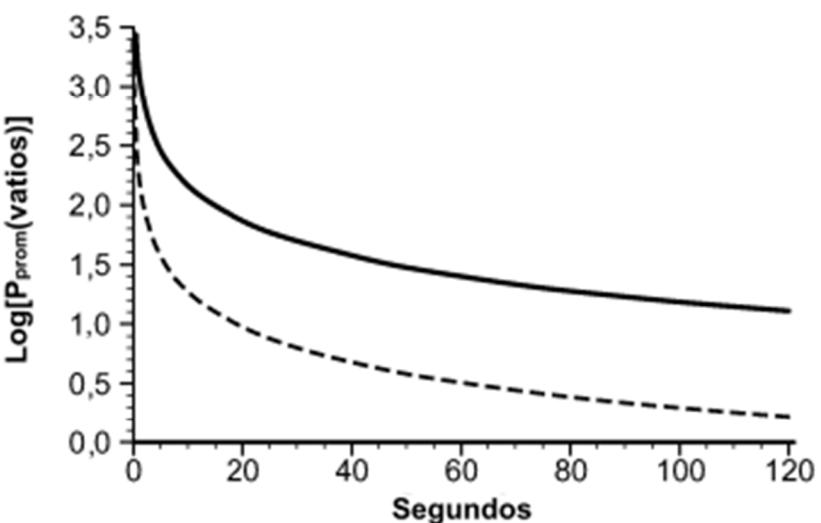
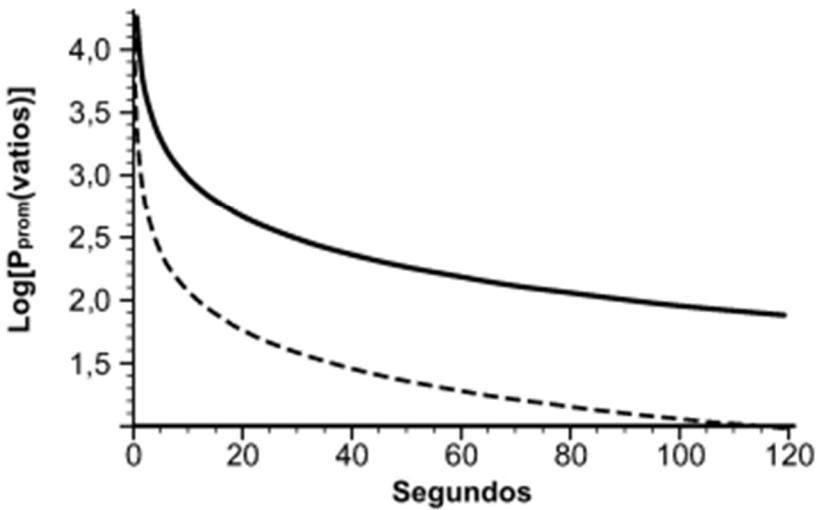
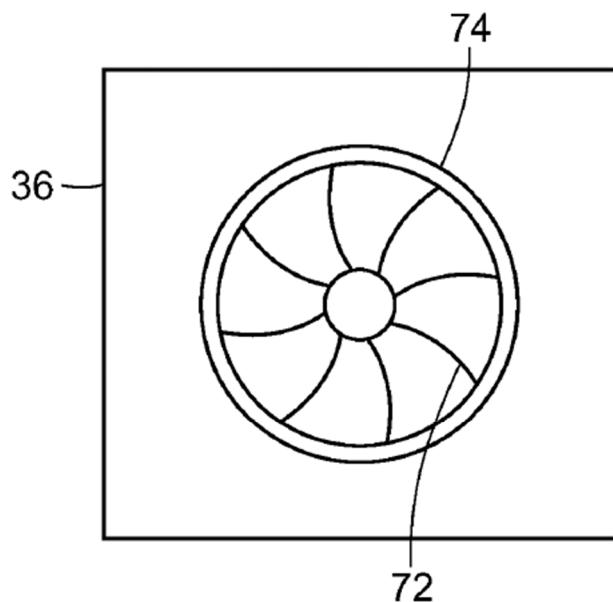
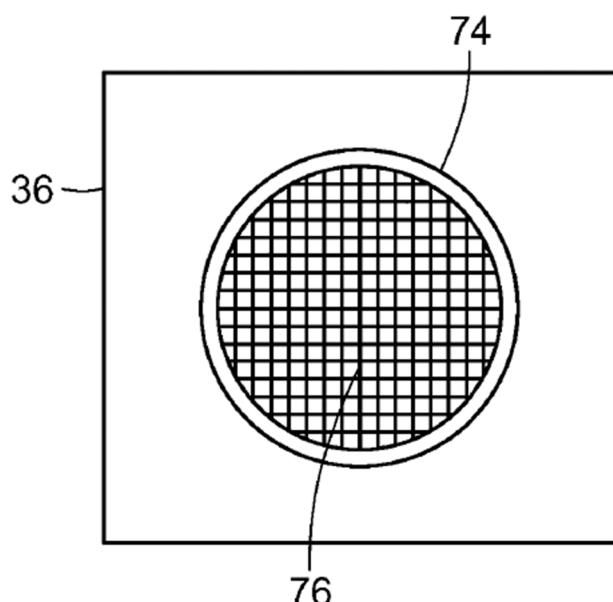


FIG. 18





**FIG. 19**



**FIG. 20**

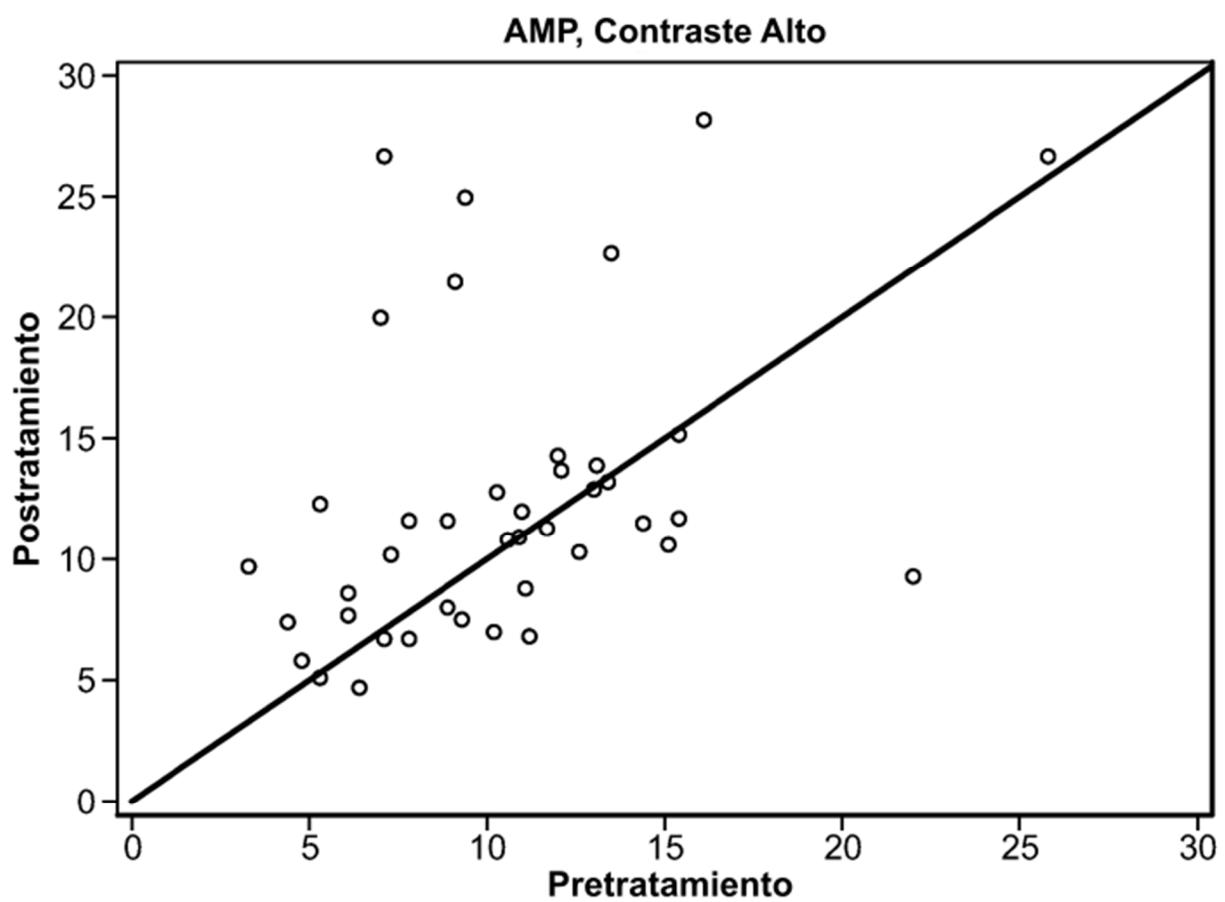


FIG. 21

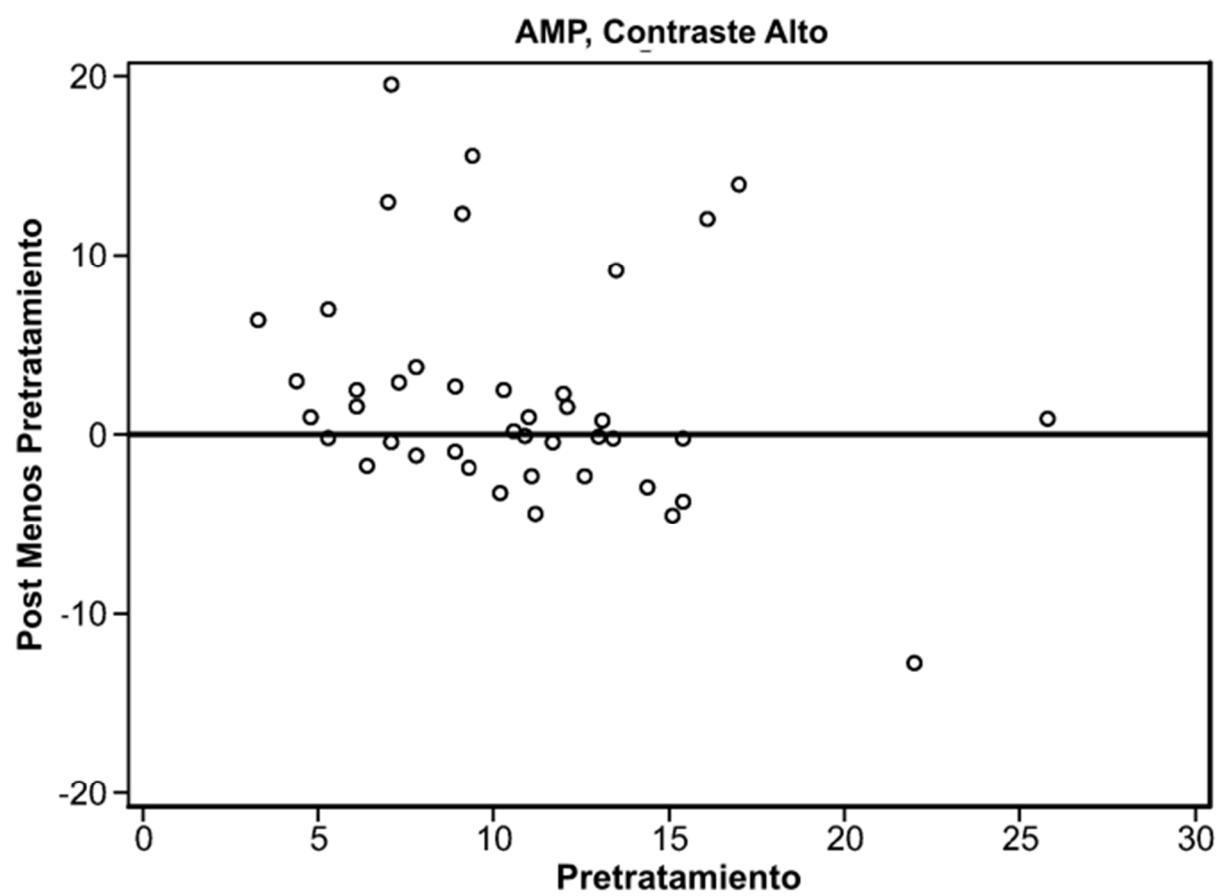


FIG. 22

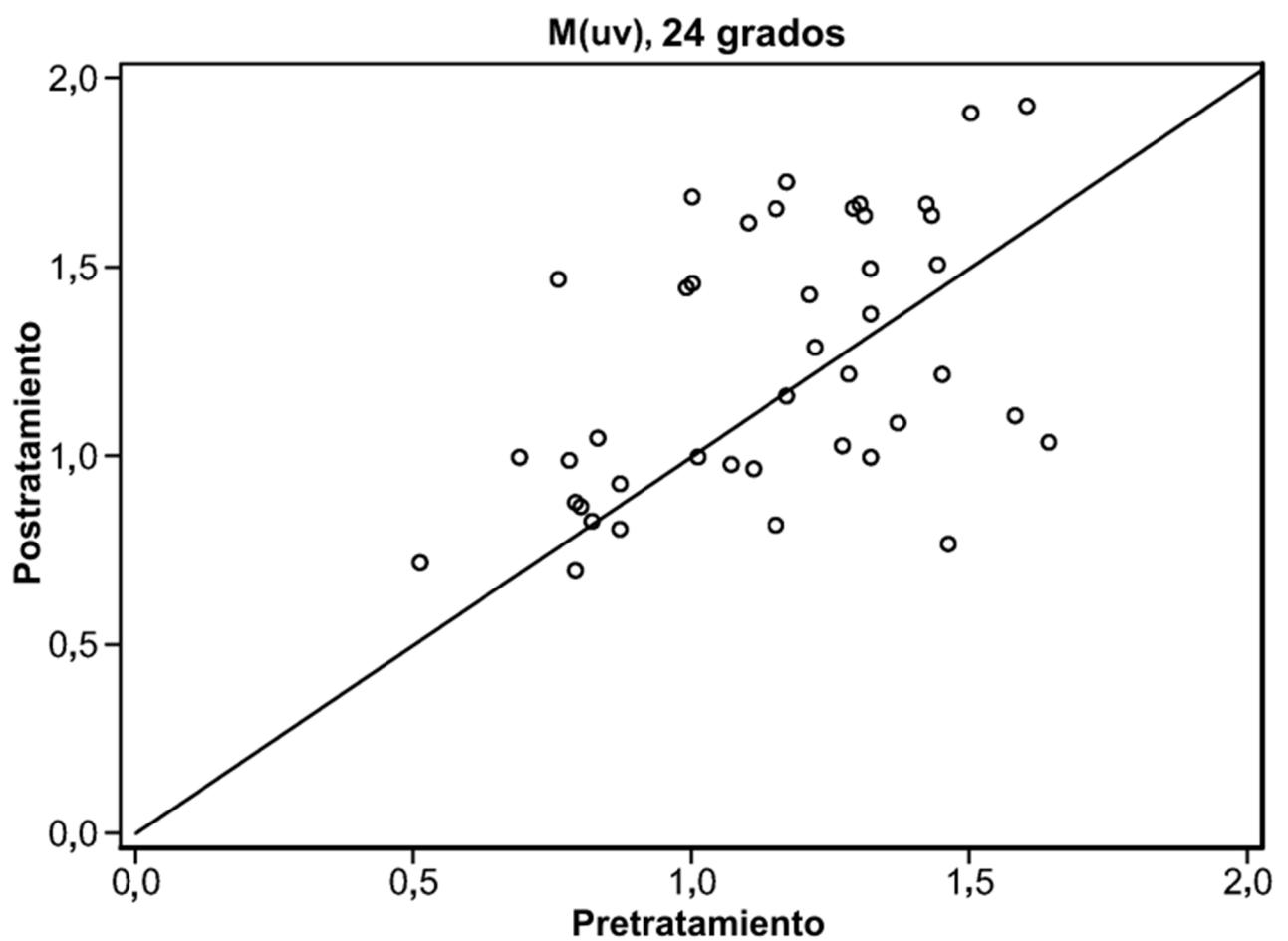


FIG. 23

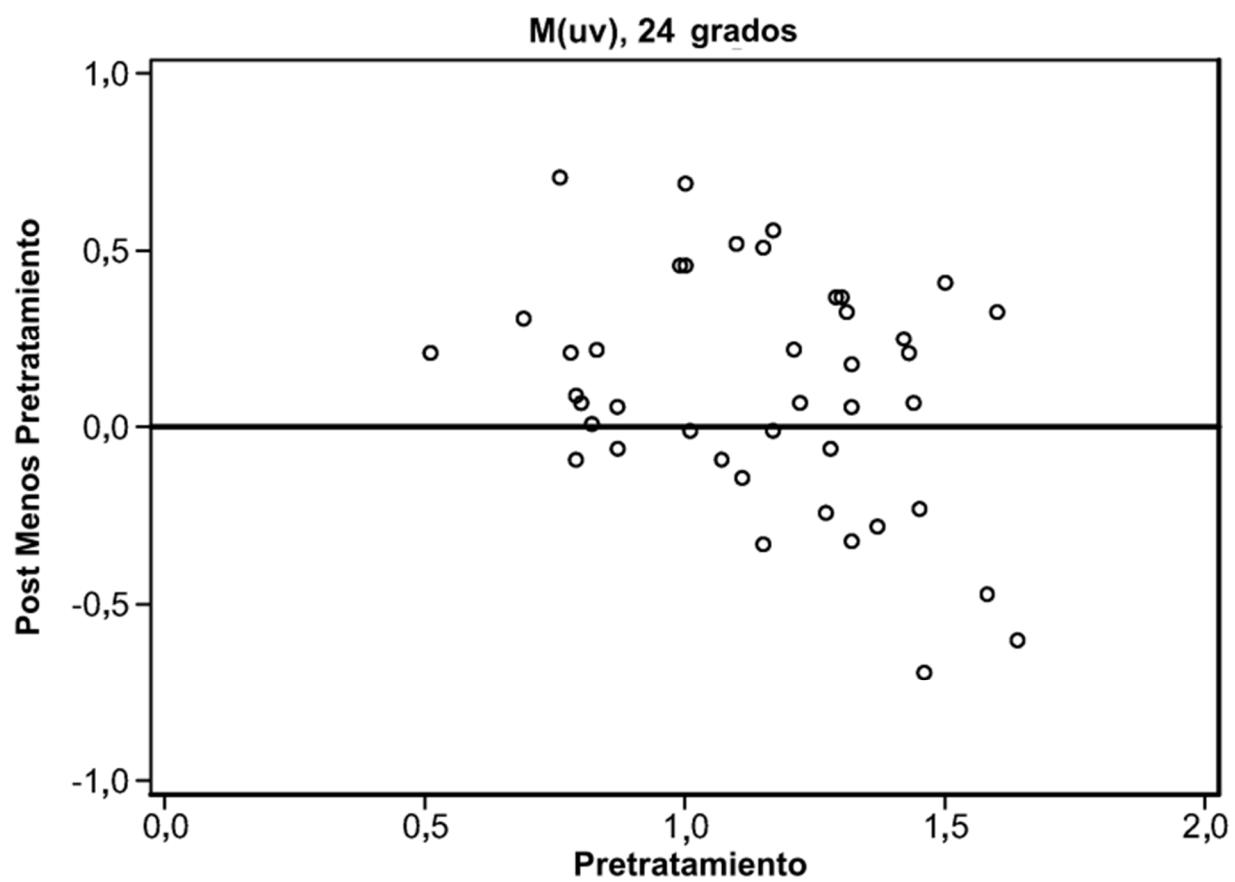


FIG. 24

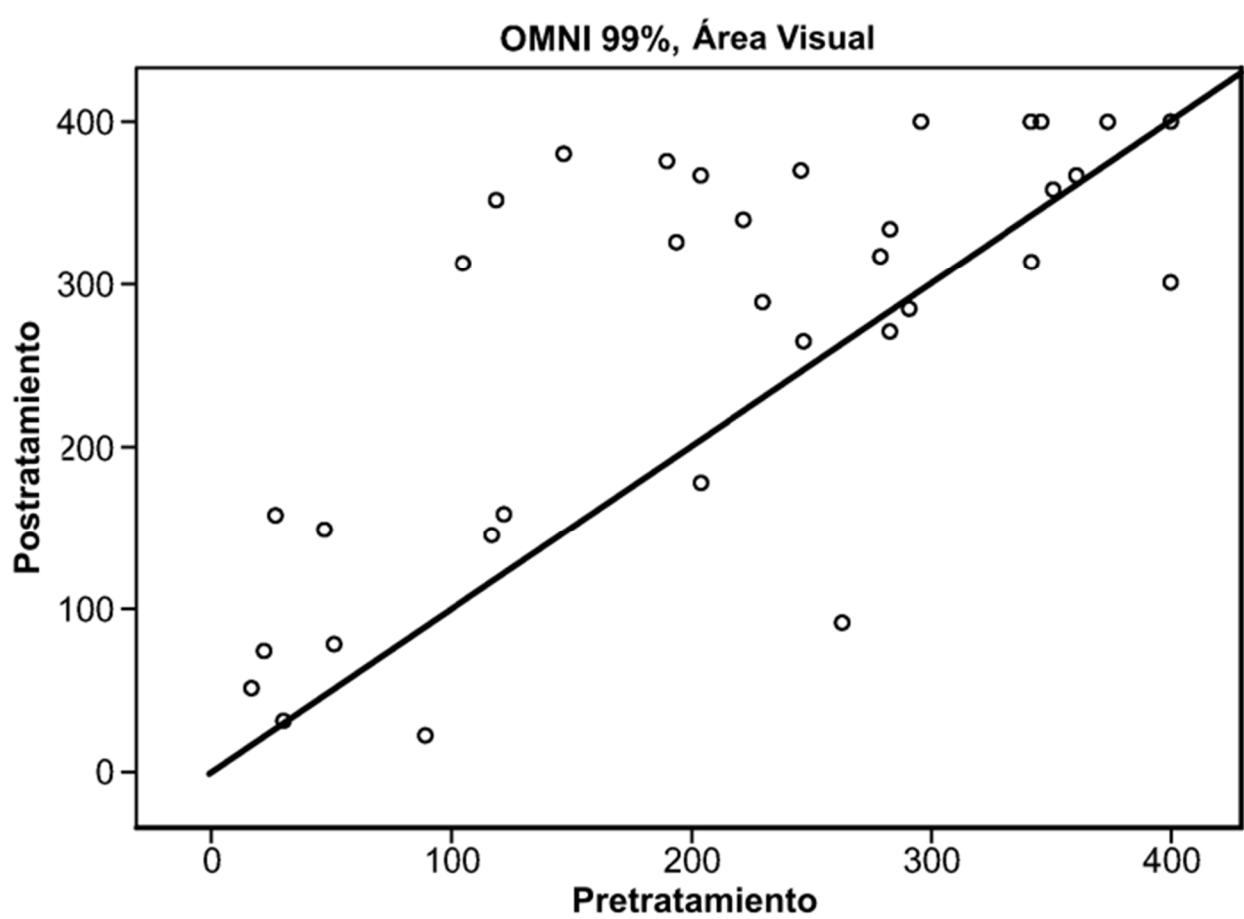


FIG. 25

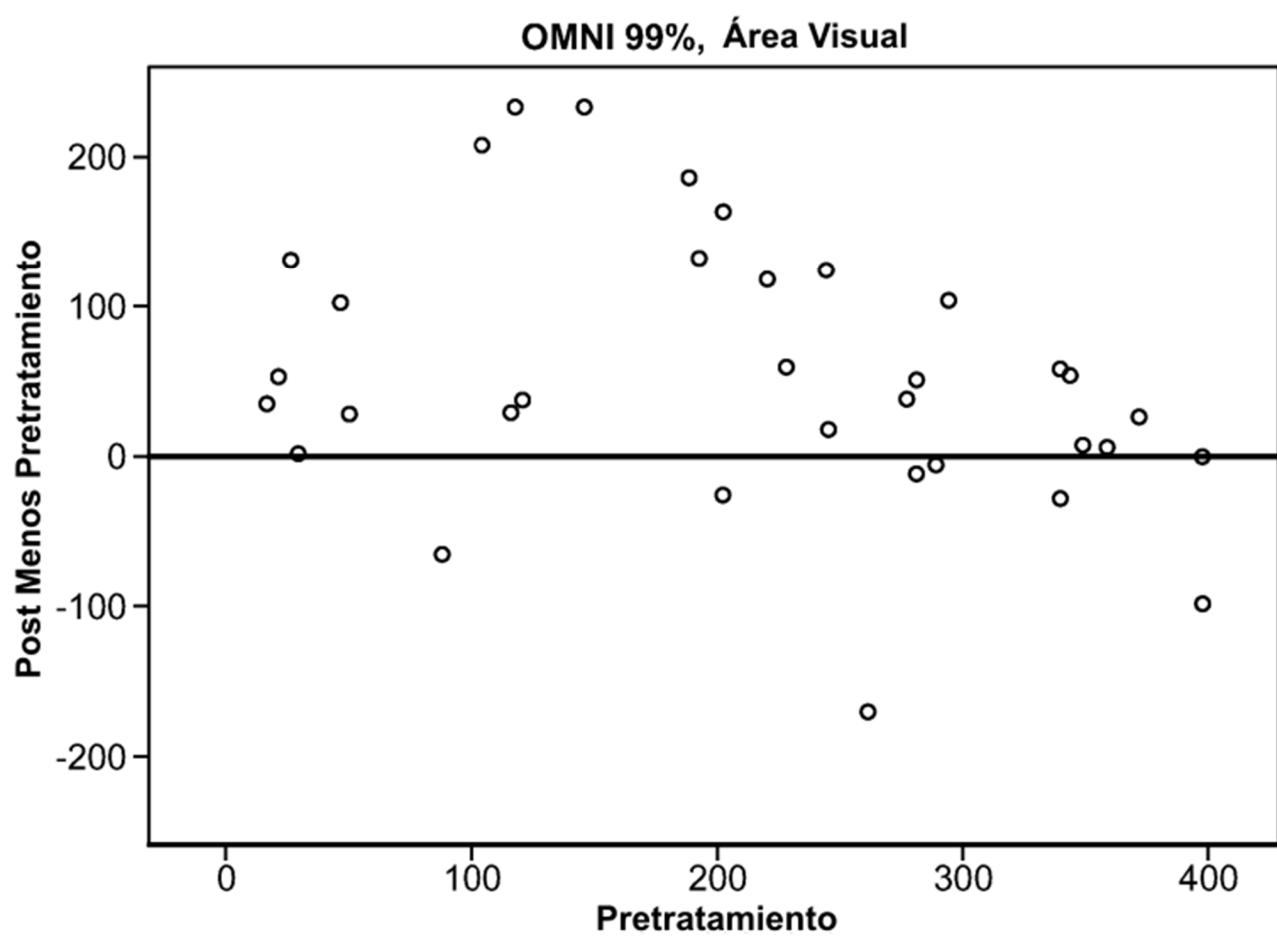


FIG. 26