



UNIVERSITAT POLITÈCNICA  
DE CATALUNYA  
BARCELONATECH

# *Nuevas contribuciones para la medida objetiva de la difusión intraocular y su aplicación clínica*

**Juan A. Martínez Roda**

**ADVERTIMENT** La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del repositori institucional UPCommons (<http://upcommons.upc.edu/tesis>) i el repositori cooperatiu TDX (<http://www.tdx.cat/>) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual **únicament per a usos privats** emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei UPCommons o TDX. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a UPCommons (*framing*). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

**ADVERTENCIA** La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del repositorio institucional UPCommons (<http://upcommons.upc.edu/tesis>) y el repositorio cooperativo TDR (<http://www.tdx.cat/?locale-attribute=es>) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual **únicamente para usos privados enmarcados** en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio UPCommons. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a UPCommons (*framing*). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

**WARNING** On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the institutional repository UPCommons (<http://upcommons.upc.edu/tesis>) and the cooperative repository TDX (<http://www.tdx.cat/?locale-attribute=en>) has been authorized by the titular of the intellectual property rights **only for private uses** placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized neither its spreading nor availability from a site foreign to the UPCommons service. Introducing its content in a window or frame foreign to the UPCommons service is not authorized (*framing*). These rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.



Centre for Sensors, Instruments and  
Systems Development  
UNIVERSITAT POLITÈCNICA DE CATALUNYA  
Shaping light to your needs

## TESIS DOCTORAL

PARA LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE DOCTOR  
EN EL CAMPO DE LA INGENIERÍA ÓPTICA POR LA

**UNIVERSITAT POLITÈCNICA DE CATALUNYA**  
**UPC-BARCELONATECH**

DEPARTAMENT D'ÒPTICA I OPTOMETRIA DOO  
FACULTAT D'ÒPTICA I OPTOMETRIA DE TERRASSA FOOT

---

# **NUEVAS CONTRIBUCIONES PARA LA MEDIDA OBJETIVA DE LA DIFUSIÓN INTRAOCULAR Y SU APLICACIÓN CLÍNICA**

---

*Autor:*

**JUAN A. MARTÍNEZ RODA**

*Directores Tesis:*

**DR. MERITXELL VILASECA I RICART**

**DR. JAUME PUJOL I RAMO**





## Acta de calificación de tesis doctoral

Curso académico:

Nombre y apellidos

Programa de doctorado

Unidad estructural responsable del programa

## Resolución del Tribunal

Reunido el Tribunal designado a tal efecto, el doctorando / la doctoranda expone el tema de su tesis doctoral titulada

Acabada la lectura y después de dar respuesta a las cuestiones formuladas por los miembros titulares del tribunal, éste otorga la calificación:

NO APTO       APROBADO       NOTABLE       SOBRESALIENTE

(Nombre, apellidos y firma)		(Nombre, apellidos y firma)	
Presidente/a		Secretario/a	
(Nombre, apellidos y firma)			
Vocal	Vocal	Vocal	Vocal

\_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_

El resultado del escrutinio de los votos emitidos por los miembros titulares del tribunal, efectuado por la Comisión Permanente de la Escuela de Doctorado, otorga la MENCIÓN CUM LAUDE:

SÍ       NO

(Nombre, apellidos y firma)	(Nombre, apellidos y firma)
Presidente/a de la Comisión Permanente de la Escuela de Doctorado	Secretario/a de la Comisión Permanente de la Escuela de Doctorado

Barcelona, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_



---

# Contenidos

---

<b>Contenidos .....</b>	<b>I</b>
<b>Lista de Figuras.....</b>	<b>III</b>
<b>Lista de Tablas.....</b>	<b>IX</b>
<b>1. Objetivos de la Tesis y Organización de este documento .....</b>	<b>1</b>
<b>2. Introducción.....</b>	<b>3</b>
<b>2.1. El fenómeno de la difusión. Teorías y consecuencias.....</b>	<b>4</b>
<b>2.2. La difusión intraocular. Principales causas.....</b>	<b>6</b>
2.2.1. Alteración de la película lagrimal .....	8
2.2.2. Alteraciones corneales .....	9
2.2.3. Humor acuoso e iris .....	10
2.2.4. Cristalino y lentes intraoculares.....	11
2.2.5. Humor vítreo y retina.....	12
<b>3. Marco teórico.....</b>	<b>15</b>
<b>3.1. Métodos subjetivos para la medida de la difusión intraocular.....</b>	<b>15</b>
3.1.1. Medida de la sensibilidad al contraste .....	15
3.1.2. Medida del efecto del deslumbramiento.....	19
3.1.3. Medida de la luminancia de fondo equivalente.....	21
3.1.4. Método de la compensación directa .....	23
3.1.5. Método de comparación de la compensación (C-Quant) .....	24
<b>3.2. Métodos objetivos para la medida de la difusión intraocular.....</b>	<b>25</b>
3.2.1. Lámpara de hendidura o biomicroscopio.....	25
3.2.2. Densitometría con imágenes de Scheimpflug .....	27
3.2.3. Imágenes de aberrómetros .....	29
3.2.4. Imágenes de sistemas de doble paso .....	32
3.2.5. Reconstrucción de la función PSF de ángulo amplio .....	41
3.2.6. Imágenes de Purkinje.....	43
<b>4. Parte experimental.....</b>	<b>47</b>
<b>4.1. Normalización clínica de los parámetros de DP existentes para la cuantificación de la calidad óptica y la difusión intraocular .....</b>	<b>47</b>
4.1.1. Calidad óptica y difusión intraocular en población joven y sana.....	47
4.1.2. Estudio de los efectos de la edad en la calidad óptica y la difusión intraocular .....	52

4.1.3.	Evaluación de la difusión intraocular en ojos con cataratas: comparación de la técnica de DP y el método de la compensación por comparación.....	64
<b>4.2.</b>	<b>Montaje de un sistema de doble paso experimental con alta sensibilidad y dos fuentes puntuales láser de longitudes de onda 780 nm y 630 nm. ....</b>	<b>75</b>
4.2.1.	Descripción y montaje del instrumento .....	76
4.2.2.	Validación del sistema experimental.....	81
<b>4.3.</b>	<b>Propuesta y validación de una nueva métrica para la medida de la difusión a partir de imágenes de doble paso.....</b>	<b>87</b>
4.3.1.	Consideraciones preliminares. Definición de la función $MTF_f$ (Respuesta Espectral del Fondo) .....	87
4.3.2.	Propuesta del parámetro $FSI_3$ (Frequency Scatter Index) para la estimación de la difusión intraocular.....	92
4.3.3.	Validación clínica del parámetro $FSI_3$ .....	95
4.3.4.	Influencia de las variaciones de enfoque en la medida de la difusión.....	99
4.3.5.	Efecto de la longitud de onda en el cómputo del parámetro $FSI_3$ .....	100
<b>5.</b>	<b>Sumario y conclusiones.....</b>	<b>107</b>
<b>6.</b>	<b>Trabajo futuro.....</b>	<b>111</b>
<b>7.</b>	<b>Aportaciones científicas resultado de la tesis doctoral .....</b>	<b>113</b>
7.1.	Publicaciones en revistas indexadas .....	113
7.2.	Comunicaciones en congresos internacionales .....	113
7.3.	Patentes.....	114
<b>Bibliografía.....</b>		<b>115</b>
<b>Acrónimos .....</b>		<b>127</b>
<b>APÉNDICE .....</b>		<b>131</b>

---

# Lista de Figuras

---

- Figura 2-1. Medidas experimentales de la sección transversal de la difusión de Rayleigh (línea roja) y de Mie (línea azul) en función de la longitud de onda ( $\lambda$ ) de la luz para partículas esféricas con índice de refracción 1.59 suspendidas en agua con tamaño de 0.0285  $\mu\text{m}$  y 0.2615  $\mu\text{m}$ , respectivamente. Imagen adaptada de la referencia (Cox et al. 2002). ..... 4*
- Figura 2-2. De izquierda a derecha, de menor a mayor tamaño de las partículas difusoras. En el caso de la difusión de Mie la propagación de la difusión es mayor en el sentido de la luz. (Stockmayer 1950) ..... 5*
- Figura 2-3. Fotografía donde se observan los efectos de la difusión de Rayleigh (azul en el cielo y amarillo en el horizonte) y Mie (nube blanca) ..... 6*
- Figura 2-4. Principales componentes macromoleculares de interés en términos de la medida de la difusión dinámica de la luz. Adaptado de (Ansari y Datiles 1999)..... 7*
- Figura 2-5. Esquema del ojo y sus principales estructuras. Las flechas agrupadas indican los principales elementos susceptibles de provocar difusión intraocular. .... 8*
- Figura 2-6. Algunas condiciones corneales que afectan la difusión intraocular. (a) Edema central en una distrofia de Fuchs (Singh 2012). (b) Distrofia granular tipo II (Yam et al. 2012). (c) Cicatrización tras una queratitis laminar difusa post-LASIK (Ortega et al. 2010). ..... 10*
- Figura 2-7. Sección del cristalino observada a través del biomicroscopio. (a) sin catarata. (b) con catarata. .... 11*
- Figura 2-8. La opacidad de la cápsula posterior del cristalino causa un marcado aumento de la difusión intraocular. (a) y (b) retroiluminación, (c) iluminación directa del biomicroscopio. .... 12*
- Figura 2-9. Espectro de absorción del cristalino, pigmento macular, melanina, sangre oxigenada y desoxigenada. Adaptado de "Fundus Reflectance-Historical and Present Ideas." Progress in Retinal and Eye (Berendschot et al. 2003). ..... 13*
- Figura 3-1. Modelo de red sinusoidal de luminancia. .... 16*
- Figura 3-2. Patrón de contraste diseñado para demostrar la forma de la FSC espacial humana. .... 17*
- Figura 3-3. Efecto de la edad en la medida de la FSC. (a) FSC en sujetos jóvenes (círculos) y de avanzada edad (cuadrados), según Calver 1999 (Calver et al. 1999). (b) Media del logaritmo de la SC por edades, según Puell 2004 (Puell et al. 2004). .... 18*
- Figura 3-4. CVS-1000E de Vectorvision<sup>TM</sup>. (a) Pantalla retroiluminada. (b) Valores de normalidad proporcionados por el fabricante para la curva de sensibilidad al contraste. .... 19*
- Figura 3-5. (a) Relación entre un test AV de letras de contraste variable y la función de sensibilidad al contraste. (b) Test de letras de Pelli-Robson. .... 19*

<i>Figura 3-6. Pantalla retroiluminada con dos focos halógenos laterales CSV-1000HGT (Halogen Glare Test) de Vectorvisión™.</i>	20
<i>Figura 3-7. Fotos. (a) Instrumento de medida de AV ante deslumbramiento BAT. (b) Paciente sosteniendo el instrumento durante una medición.</i>	20
<i>Figura 3-8. Fotografía del catálogo del instrumento relacionado con la medida de deslumbramiento. Oculus Mesotest II (Oculus).</i>	21
<i>Figura 3-9. (a) Fotografía de paciente utilizando el holómetro (<a href="http://www.ugr.es/~labvisgr/">http://www.ugr.es/~labvisgr/</a>). (b) Pantalla con los parámetros espaciales que se pueden modificar con el Software Halo 1.0. (c) Primer diseño de Elliot en 1924 (Elliott 1924).</i>	23
<i>Figura 3-10. Esquema del sistema utilizado en el método de compensación directa. En las dos figuras superiores (a) y (b) se muestra como la luz proveniente del anillo alcanza regiones de la fovea debido a la desviación de la luz por difusión. En las figuras inferiores (c) y (d) se ha apagado la fuente y la luz que incide sobre la retina depende exclusivamente de la fuente de compensación. La intensidad necesaria para neutralizar el parpadeo es la correspondiente a la luz difundida (d).</i>	24
<i>Figura 3-11. (a) Fotografía del equipo C-Quant (Oculus GmbH). (b) Test observado a través del ocular del instrumento; se puede ver como el estímulo central está dividido en dos semicírculos.</i>	24
<i>Figura 3-12. Captura de la representación gráfica de la función psicométrica que utiliza y proporciona el instrumento C-Quant (Oculus GmbH).</i>	25
<i>Figura 3-13. Carta con las fotografías del sistema LOCS III. Opalescencia nuclear (NO) y color nuclear (NC) son los estándares de opalescencia y color de la catarata nuclear. C corresponde a la catarata cortical y P a la catarata subcapsular posterior. Bajo cada imagen el número indica el nivel de severidad de la catarata según ésta escala.</i>	27
<i>Figura 3-14. Esquema de la ubicación de los planos imagen, objeto y de la lente en un sistema basado en el principio de Scheimpflug.</i>	28
<i>Figura 3-15. Imagen obtenida con el sistema Pentacam (Oculus Optikgeraete, GmbH). (a) Con pupila natural. (b) Con pupila dilatada.</i>	28
<i>Figura 3-16. Esquema de un aberrómetro basado en un sensor Hartmann-Shack.</i>	29
<i>Figura 3-17. Frente de onda aberrado en verde. Conociendo la focal (<math>f'</math>) de las microlentes y el desplazamiento <math>\Delta x</math> respecto a la posición ideal se puede conocer la pendiente puntual del frente de onda (<math>\vartheta</math>).</i>	30
<i>Figura 3-18. Imágenes de HS. (a) Ojo seco. (b) Queratocono. (c) Catarata cortical. (Thibos y Hong 1999).</i>	30
<i>Figura 3-19. Distribución de intensidades simuladas. (a) Ojo limitado por difracción. (b) Ojo donde intervienen simultáneamente aberraciones, difusión lenticular (ensanchamiento de las PSF's) y difusión retiniana (nivel de fondo uniforme) (Donnelly et al. 2004).</i>	31
<i>Figura 3-20. Esquema de la técnica de trazado de rayos láser.</i>	31
<i>Figura 3-21. Imagen obtenida con el aberrómetro iTrace® (TRACEY Technologies) basado en el trazado de rayos láser. (a) Imagen del ojo con los puntos de entrada del láser. (b) Patrón de los puntos de incidencia en retina.</i>	32

Figura 3-22. Esquema básico de un sistema de DP.....	33
Figura 3-23. Imagen de DP de un ojo captada por el sensor CCD. (a) Intensidad en escala de grises. (b) Imagen pseudocoloreada en 3D. (c) Perfil radial promedio de intensidad. ....	35
Figura 3-24. Perfil radial de la MTF promedio de un ojo medida con un sistema de DP.....	36
Figura 3-25. Fotografías del catálogo comercial del instrumento de DP. (Visiometrics, España). (a) Versión anterior OQAS II. (b) Versión actual HDA.....	36
Figura 3-26. Imágenes de DP con diferentes enfoques proporcionados por el instrumento HDA. ....	37
Figura 3-27. Perfil radial de la MTF con una frecuencia de corte ( $MTF_{cutoff}$ ) en 43.5 cpq.....	39
Figura 3-28. Perfil de la imagen. Pintada en azul la región evaluada para cuantificar el parámetro OSI. ....	39
Figura 3-29. Diagramas de caja con los valores de OSI para los índices de clasificación del sistema LOCS III para cataratas. (a) Nucleares (NO). (b) Corticales (C). (c) Subcapsulares Posteriores (P). Gráficos obtenidos del estudio de Vilaseca (Vilaseca et al. 2012). ....	40
Figura 3-30. Relación entre OSI y la densidad óptica de las imágenes de Scheimpflug. Imagen obtenida del estudio de Lim (Lim et al. 2014).....	41
Figura 3-31. (a) Disco proyectado sobre la retina; el disco tiene un punto negro central de dimensiones prácticamente insignificantes. (b) Esquema del sistema utilizado por Ginis et al. (Ginis et al. 2012). ....	42
Figura 3-32. Fotografía del prototipo del instrumento Sigma (Ginis et al. 2014). ....	43
Figura 3-33. Imagen obtenida de (Ginis et al. 2014) Los diagrama de cajas representan los valores obtenidos de log(s) medidos con el sistema Sigma con ojos sin filtros y con diferentes filtros, entre ellos BMP1 y BMP2. ....	43
Figura 3-34. Fotografías con las imágenes de Purkinje. Arriba (a,b): primera, segunda y cuarta imágenes de Purkinje, en el centro de la imagen se aprecia enfocada la rugosidad de la primera superficie del cristalino. Abajo (c, d): Tercera imagen de Purkinje, el círculo luminoso central que se observa es la primera imagen de Purkinje desenfocada. Izquierda (a, c): sujeto de 25 años. Derecha (b, d): sujeto de 50 años. Figura tomada de la ref. (Navarro et al. 1986).....	44
Figura 3-35. Esquema del sistema para la formación de imágenes de Purkinje. Figura tomada de la ref. (Bueno et al. 2007) .....	45
Figura 3-36. (a) Imagen obtenida con el instrumento experimental, rodeada con cuadrado $IV^2$ imagen de Purkinje, rodeada con círculo $I^0$ imagen de Purkinje. (b) Instrumento experimental del Laboratorio de Óptica de Murcia. Imágenes tomadas de la ref. (Bueno et al. 2007).....	45
Figura 4-1. Diagrama de cajas para cada uno de los grupos de edad de: (a) AV; y (b) SC a las frecuencias espaciales de 3, 6, 12 y 18 cpq. Las cajas muestran el rango intercuartil, la línea oscura representa la mediana y los extremos los valores mínimo y máximo. ....	58
Figura 4-2. Diagrama de cajas de los parámetros de calidad óptica y difusión intraocular para cada uno de los grupos de edad: (a) $MTF_{cutoff}$ (b) RS, (c) OV a contrastes 100%, 20%, 9%, y (d) OSI. Las cajas muestran el rango intercuartil, la línea oscura representa la mediana y los extremos los valores mínimo y máximo..	59

- Figura 4-3. Función de sensibilidad al contraste de cada uno de los grupos de edad, los puntos indican la media para cada una de las 4 frecuencias espaciales de 3, 6, 12 y 18 cpq. .... 61
- Figura 4-4. Razón media entre cada grupo de edad con el grupo de 31-40 años de todas las variables analizadas. (a) Variables psicofísicas. (b) Variables de calidad óptica y difusión intraocular. Para el parámetro OSI se presenta la inversa de la razón puesto que aumenta su valor con el empeoramiento de la calidad óptica al contrario que el resto de parámetros. .... 61
- Figura 4-5. Diagramas de cajas de los parámetros log(s) (columna izquierda) y de OSI (columna derecha) para el grupo control (0) y el grupo con cataratas gradadas con los índices de severidad del sistema LOCS III. (a) y (b) Cataratas nucleares clasificadas como NO1, NO2, NO3 y NO4. (c) y (d) Cataratas corticales clasificadas como C1, C2 y C3. (e) y (f) Cataratas subcapsulares posterior clasificadas como P1, P2, P3 y P4. Las cajas muestran el rango intercuartil, la línea oscura representa la mediana y los extremos los valores mínimo y máximo. .... 70
- Figura 4-6. Diagrama de puntos con los valores individuales de OSI (ordenadas) y log(s) (abscisas) de todos los ojos incluidos en el estudio. La línea de puntos representa la recta de regresión lineal ( $r^2= 0.438$ ,  $p<0.001$ ). .. 71
- Figura 4-7. Esquema del instrumento de doble paso utilizado en esta tesis. En color magenta se indica el camino óptico del primer paso, y en color naranja el del segundo paso. DL: Diodo Laser, DH: Divisor de Haz. PL: Polarizador Lineal. PE: Pupila de entrada. E: Espejo. L: Lente. LD: Diodo Led. PS: Pupila de salida. F: Filtro. CCD: Cámara CCD. T: Test. M: Motor. PC: Conexión con computadora. OCL: Ocluser. .... 76
- Figura 4-8. Fotografía del interior del sistema experimental. 1 y 2 Fuentes de luz. 3 Sistema de compensación de la ametropía esférica. 4 Cámara CCD de captura de la imagen de DP. 5 Test de fijación. 6 Cámara CCD de control de centrado de la pupila del ojo. 7 Ocluser desplazable. 8 Exterior del sistema y posición del ojo. 9 Caja electrónica con los controladores de los dispositivos. 10 Monitor. .... 78
- Figura 4-9. Fotografía del aspecto externo del sistema experimental. 1 Mentonera con regulación vertical. 2 Interior del sistema. 3 Regulador horizontal de la mentonera (derecha, izquierda, adelante y atrás). 4 Controlador manual de posición del ocluser. 5 Banco óptico. .... 79
- Figura 4-10. Fotografías de la cámara utilizada. Electron Multiplying CCD Luca<sup>EM</sup>R de Andor Technology<sup>TM</sup>. a) Cámara utilizada en el montaje, parte anterior. b) Fotografía de catálogo, parte posterior. .... 79
- Figura 4-11. Diagrama de puntos con los valores discretos de la función MTF computados con la imagen obtenida al colocar un espejo en el plano pupilar del sistema experimental de DP. La línea roja continua representa el límite de difracción para una pupila de 2 mm. a) Utilizando la fuente láser de 780 nm. b) Utilizando la fuente láser de 630 nm..... 81
- Figura 4-12. Diagrama de puntos con los valores medios de la función MTF de un ojo artificial. Los marcadores representan la desviación estándar de las 5 medidas realizadas. La línea continua representa el límite de difracción para una pupila de 2 mm. a) Utilizando la fuente láser de 780 nm. b) Utilizando la fuente láser de 630 nm..... 82
- Figura 4-13. Diagrama de puntos con los valores discretos de la función MTF de un ojo artificial. En color negro se muestran los valores facilitados por el instrumento comercial HDA. En color rojo los valores computados a partir de la imagen obtenida con el sistema experimental de DP utilizando la fuente láser de 780 nm. 83
- Figura 4-14. Diagrama de puntos con los valores individuales de OSI: en el eje de abscisas el obtenido con el instrumento comercial HDA; en el eje de ordenadas el computado con el sistema experimental utilizando la longitud de onda de 780 nm. En la gráfica se muestra con línea de puntos la recta  $y=x$ ..... 85

- Figura 4-15. Diagrama de puntos con los valores individuales de OSI a) Utilizando el sistema experimental con longitud de onda de 780 nm en el eje de abscisas, y con la longitud de onda de 630 nm en el eje de ordenadas. b) El proporcionado por el instrumento HDA en el eje de abscisas, y el computado con el instrumento experimental utilizando la longitud de onda de 630 nm en el eje de ordenadas. En ambas gráficas se muestra con línea de puntos la recta  $y=x$ ..... 85
- Figura 4-16. Valores de la  $TFDPrx$  para los cinco tamaños del radio de la región de interés  $r_x$  del ojo artificial. Además, la línea roja continua muestra la MTF limitada por difracción para la configuración del instrumento experimental. (arcmin: minutos de arco [']). ..... 88
- Figura 4-17. En cada una de las gráficas se presentan tres valores de  $TFDPrx$  correspondientes al ojo artificial sin filtro (verde), anteponiendo el filtro difusor BMP1 (azul), y anteponiendo el filtro difusor BMP2 (rojo). También se muestra la MTF limitada por difracción (línea continua roja). a) Radio de la región de interés  $r_x=17.6'$  (64x64 píxeles). b) Radio de la región de interés  $r_x=70.4'$  (256x256 píxeles)..... 89
- Figura 4-18. En la gráfica se representa la función  $MTFf(r_2 - r_1)(v)$  correspondiente al ojo artificial sin filtro (color verde), con el filtro difusor BMP1 (color azul) y con el filtro difusor BMP2 (color rojo). ..... 90
- Figura 4-19. En cada una de las gráficas se presentan tres valores de  $TFDPrx$  correspondientes al ojo real sin filtro (verde), con el filtro difusor BMP1 (azul), y con el filtro difusor BMP2 (rojo). a) Observador de 23 años y lado de la RI  $r_x=17.6'$  (64x64 píxeles). b) Observador de 23 años y lado de la RI  $r_x=70.4'$  (256x256 píxeles). c) Observador de 54 años y lado de la RI  $r_x=17.6'$  (64x64 píxeles). d) Observador de 54 años y lado de la RI  $r_x=70.4'$  (256x256 píxeles)..... 91
- Figura 4-20. En las dos gráficas se representa la función  $MTFf(r_2 - r_1)(v)$  del ojo real sin filtro (color verde), con el filtro difusor BMP1 (color azul) y con el filtro difusor BMP2 (color rojo). a) Ojo del observador de 23 años de edad. b) Ojo del observador de 54 años de edad..... 91
- Figura 4-21. PSF de un ojo joven sano, según el estandar de la CIE, donde se indican los diferentes dominios según la excentricidad. Imagen adaptada de (van den Berg et al. 2009). AV (Agudeza Visual), SC (Sensibilidad al Contraste)..... 93
- Figura 4-22. De izquierda a derecha 4 imágenes en pseudocolor con RIs de 64x64 píxeles ( $r_x=0.29^\circ$ ), 128x128 píxeles ( $r_x=0.59^\circ$ ), 256x256 píxeles ( $r_x=1.17^\circ$ ) y 512x512 píxeles ( $r_x=2.35^\circ$ ) indicadas con líneas blancas discontinuas. A cada imagen se le ha sustraído el valor de la moda correspondiente a cada RI. La imagen de DP corresponde a un observador de 23 años con un valor de  $FSI_3$  de 0.73. .... 93
- Figura 4-23. De izquierda a derecha 4 imágenes en pseudocolor sin filtro (arriba) y con el filtro difusor BMP2 (abajo) con RIs de 64x64 píxeles ( $r_x=0.29^\circ$ ), 128x128 píxeles ( $r_x=0.59^\circ$ ), 256x256 píxeles ( $r_x=1.17^\circ$ ) y 512x512 píxeles ( $r_x=2.35^\circ$ ). A cada imagen se le ha sustraído el valor de la moda correspondiente a cada RI. Las imágenes de DP corresponden a un observador de 23 años con un valor de  $FSI_3$  de 0.73 sin filtro (arriba) y un valor de  $FSI_3$  de 1.80 con el filtro BMP2 (abajo). ..... 96
- Figura 4-24. Diagrama de puntos con los valores individuales de  $FSI_3$  en el eje de abscisas y OSI en el eje de ordenadas. .... 98
- Figura 4-25. De izquierda a derecha 4 imágenes en pseudocolor con la corrección correcta de la ametropía (arriba) y provocando un desenfoque miopizador de 2.0 D (abajo) con RIs de 64x64 píxeles ( $r_x=0.29^\circ$ ), 128x128 píxeles ( $r_x=0.59^\circ$ ), 256x256 píxeles ( $r_x=1.17^\circ$ ) y 512x512 píxeles ( $r_x=2.35^\circ$ ). A cada imagen se le ha sustraído el valor de la moda correspondiente a cada RI. Las imágenes de DP corresponden a un observador de 54 años con un valor de  $FSI_3$  de 0.96 y OSI de 0.98 medido correctamente (arriba) y un valor de  $FSI_3$  de 1.03 y OSI de 3.61 cuando se mide con un desenfoque de 2.00 D (abajo)..... 99

- Figura 4-26. Diagrama de barras con los valores de los parámetros OSI (rojo) y  $FSI_3$  (gris) cuando se provoca un desenfoque de hasta 2.50 D en la imagen capturada mediante desplazamiento del sistema de Badal en intervalos correspondientes a 0.50 D. El valor de 0.00 D se corresponde con la medida correcta del parámetro. a) Valores obtenidos con un observador de 23 años de edad. b) Valores obtenidos con un observador de 54 años de edad. .... 100*
- Figura 4-27. Diagrama de barras con los valores medios de los 11 ojos sanos del parámetro OSI para las longitudes de onda de 780 nm (azul), 630 nm (rojo) y 520 nm (verde). a) medidas del ojo sin filtro. b) medidas con el filtro BMP1. c) medidas con el filtro BMP2. .... 104*
- Figura 4-28. Diagrama de barras con los valores medios de los 11 ojos sanos del parámetro  $FSI_3$  para las longitudes de onda de 780 nm (azul), 630 nm (rojo) y 520 nm (verde). a) medidas del ojo sin filtro. b) medidas con el filtro BMP1. c) medidas con el filtro BMP2. .... 104*
- Figura 4-29. Media de la ratio entre la PSF con longitud de onda roja (630 nm) y la PSF con longitud de onda verde (550 nm) (línea continua). El área gris corresponde a 2 desviaciones estándar de los 9 observadores analizados. Imagen adaptada de (Ginis et al. 2013). .... 105*

---

# Lista de Tablas

---

- Tabla 4-1. Valores de AV logMAR y SC (log) a diferentes frecuencias espaciales. Detallado por sexo (Femenino/Masculino), ojo (Derecho/Izquierdo), número de sujetos (n), media, desviación estándar ( $\pm$ DE), rango (Mínimo-Máximo) y límites de normalidad inferior y superior, respectivamente, para un intervalo de confianza del 95%. ..... 50
- Tabla 4-2. Parámetros de calidad óptica y difusión intraocular obtenidos con el instrumento HDA ( $MTF_{cutoff}$ , RS, OV100%, OV20%, OV9%, y OSI). Detallado por sexo (Femenino/Masculino), ojo (Derecho/Izquierdo) y número de sujetos (n), media, desviación estándar (DE), rango (Mínimo-Máximo) y límites de normalidad inferior y superior, respectivamente, para un intervalo de confianza del 95%. ..... 51
- Tabla 4-3. Coeficientes de correlación (r) de Spearman ( $r^{\dagger}$  para variables no paramétricas) o de Pearson ( $r^{\dagger\dagger}$  para variables paramétricas) entre cada una de las variables analizadas y la edad, y la correspondiente significancia estadística (Valor p). \*Correlaciones estadísticamente significativas. .... 56
- Tabla 4-4. Coeficientes de correlación parcial controlados por la edad entre los parámetros objetivos ( $MTF_{cutoff}$ , RS, OV a contraste 100%, 20% y 9%, y OSI) y los psicofísicos (AV, SC a frecuencias espaciales de 3, 6, 12 y 18 cp/g). Correlaciones estadísticamente significativas \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.001$ . .... 57
- Tabla 4-5. Características de los grupos de edad establecidos (n: número de ojos, D: Dioptrías, ES: Equivalente esférico, C: Cilindro). .... 57
- Tabla 4-6. Detalle por grupos de edad del valor de la media y la desviación estándar ( $\pm$ DE) de la agudeza visual en notación decimal (AV) y la sensibilidad al contraste (SC) a las frecuencias espaciales de 3, 6, 12, y 18 cp/g. .... 58
- Tabla 4-7. Detalle por grupos de edad de  $MTF_{cutoff}$ , RS, OV a contrastes de 100%, 20% y 9% y OSI. Se proporciona la media, desviación estándar ( $\pm$ DE), rango (mínimo-máximo), límite inferior de normalidad para una probabilidad del 95% (límite superior para OSI). Adicionalmente, para el grupo de 61-70 años se da la sensibilidad (Sn) y la especificidad (Sp) cuando se compara el grupo de estudio con un grupo de ojos con cataratas. .... 60
- Tabla 4-8. Coeficientes  $C_1$ ,  $C_2$ ,  $C_3$  e intervalo de confianza del 95% (IC 95%) del modelo no lineal (de la página 60) para los 5 parámetros de calidad óptica ( $MTF_{cutoff}$ , RS, OV a contrastes de 100%, 20% y 9%). y para la difusión intraocular (OSI) en función de la edad. ( $r^2$ : coeficiente de determinación). .... 62
- Tabla 4-9. Datos demográficos de los pacientes del grupo con cataratas y del grupo control: sexo, ojo (derecho o izquierdo), número de ojos, equivalente esférico de la refracción subjetiva. \* Para esta variable se da la media  $\pm$  desviación estándar (rango: mínimo a máximo). .... 67
- Tabla 4-10. Distribución de la edad de la muestra estudiada según el tipo y grado de la catarata. La gradación con LOCS III se indica con NO para catarata nuclear (NUC), C para catarata cortical (COR) y P para catarata subcapsular posterior (PSC). Se proporciona la media de la edad, desviación estándar ( $\pm$ DE), mínimo (mín.) y máximo (máx.). También se muestra el número de ojos (n) en cada grupo considerado. .... 67

<i>Tabla 4-11. Media y desviación estándar (<math>\pm</math>DE) de los parámetros estudiados relacionados con la difusión intraocular (<math>\log(s)</math> y OSI), la calidad óptica (<math>MTF_{cutoff}</math> y RS, y variables psicofísicas (AV y SC) a frecuencias espaciales de 3, 6, 12 y 18 cp/g). Se detallan los valores para el grupo control y para cada uno de los tipos de cataratas considerados (nuclear: NUC, cortical: COR y subcapsular posterior: PSC). .....</i>	<i>68</i>
<i>Tabla 4-12. Media y desviación estándar (<math>\pm</math>DE) de los parámetros estudiados relacionados con la difusión intraocular (<math>\log(s)</math> y OSI), la calidad óptica (<math>MTF_{cutoff}</math> y RS, y variables psicofísicas (AV) y SC a frecuencias espaciales de 3, 6, 12 y 18 cp/g). Se detallan los valores para cada nivel de severidad (1, 2, 3 y 4) según el sistema de clasificación LOCS III (NO para catarata nuclear, C para catarata cortical y P para catarata subcapsular posterior). En cada nivel se incluyen los tres tipos de cataratas excepto en el nivel 4, para el que no se encontraron cataratas corticales. ....</i>	<i>69</i>
<i>Tabla 4-13. Coeficientes de correlación parcial (r) mediada por la edad entre la difusión intraocular obtenida con <math>\log(s)</math> (izquierda) y OSI (derecha), y los parámetros de calidad óptica y pruebas psicofísicas estudiadas. Se dan las correlaciones para los tres tipos de catarata: Nuclear (NUC), Cortical (COR), Subcapsular Posterior (SCP). * r de 0.4 a 0.69; ** r de 0.7 a 0.9. ....</i>	<i>72</i>
<i>Tabla 4-14. Datos demográficos y equivalente esférico de la refracción subjetiva de la muestra de los pacientes y el grupo control. ....</i>	<i>84</i>
<i>Tabla 4-15. Valores medios y desviación estándar de OSI para el grupo control (GC) y los tres grupos de grado de severidad de cataratas (NO1, NO2, NO3). Medido con el instrumento HDA (columna izquierda), con el sistema experimental y el láser de 780 nm (columna central), y con el láser de 630 nm (columna derecha) .....</i>	<i>86</i>
<i>Tabla 4-16. Valores de la media (DE) del parámetro <math>FSI_3</math> obtenidos con el ojo artificial, el ojo del observador de 23 años y el ojo del observador de 54 años. En los tres casos se dan los valores para el ojo sin filtro, con el filtro difusor BMP1, con el filtro difusor BMP2 y con ambos filtros simultáneamente. ....</i>	<i>94</i>
<i>Tabla 4-17. Valores medios y desviación estándar de los parámetros OSI y <math>FSI_3</math> de 11 ojos sanos sin filtro, con el filtro difusor BMP1 y con el filtro difusor BMP2. ....</i>	<i>96</i>
<i>Tabla 4-18. Medias, desviación estándar, t de Student y significancia (p) de las diferencias emparejada entre ojos con filtros difusores y sin filtro, y entre los dos filtros, para los parámetros OSI y <math>FSI_3</math>. ....</i>	<i>97</i>
<i>Tabla 4-19. Valores medios y desviación estándar (<math>\pm</math>DE) de OSI y <math>FSI_3</math> para el grupo control y los tres grupos de grado de severidad de cataratas (NO1, NO2, NO3). ....</i>	<i>97</i>
<i>Tabla 4-20. Valores medios y desviación estándar de los parámetros OSI y <math>FSI_3</math> de 11 ojos sanos sin filtro, con el filtro difusor BMP1 y con el filtro difusor BMP2 con longitudes de onda de 780 nm 630 nm y 520 nm. ....</i>	<i>102</i>
<i>Tabla 4-21. Medias, desviación estándar, t de Student y significancia (p) de las diferencias emparejadas entre ojos con filtros difusores y sin filtro, y entre los dos filtros, para los parámetros OSI y <math>FSI_3</math>. Se muestran los valores para las longitudes de onda de 780 nm , 630 nm y 520 nm. ....</i>	<i>106</i>

---

# 1. Objetivos de la Tesis y Organización de este documento

---

El objetivo principal de esta tesis doctoral es realizar nuevas contribuciones para la medida objetiva de la difusión intraocular. Para ello se han trabajado los siguientes objetivos específicos:

- Estudiar la difusión intraocular desde un punto de vista clínico.
- Entender mejor el comportamiento y las repercusiones de la difusión intraocular en la degradación de la calidad de la imagen retiniana.
- Analizar los métodos disponibles para su medida haciendo especial hincapié en el método del doble paso, y proponer un nuevo parámetro más robusto de medida de la difusión basado en este método.

La presente memoria está organizada de la siguiente forma:

En el capítulo 2 se hace una introducción al concepto de difusión y se repasan las principales causas de la difusión intraocular.

En el siguiente capítulo de estado del arte se hace un repaso de los diferentes métodos de medida de la difusión intraocular *in vivo* tanto a nivel clínico como experimental, dividiendo el capítulo en métodos subjetivos y métodos objetivos de medida.

En el capítulo 4 se presentan en una primera sección los estudios clínicos llevados a cabo con el fin de obtener valores de referencia de los parámetros de calidad óptica y difusión que permitan conocer más a fondo la utilidad clínica de las medidas de difusión intraocular realizadas en un entorno clínico hospitalario. En la segunda sección, se presenta el montaje de un sistema experimental de doble paso, utilizando una cámara de alta sensibilidad y diferentes fuentes de luz puntual láser con diferente longitud de onda. Finalmente, se presentan los resultados de algunos ensayos realizados con el instrumento experimental en individuos con diferentes condiciones y se comprueba la robustez del nuevo parámetro propuesto.

En el capítulo 5 se exponen las principales conclusiones de este trabajo.

En el capítulo 6 se exponen algunas de las futuras líneas de trabajo que se derivan de esta tesis.

En el capítulo 7 se indican las contribuciones científicas en formato artículos indexados o ponencias en congresos internacionales como resultado de esta tesis.

Finalmente se muestran las referencias bibliográficas y, un listado con los acrónimos utilizados.



---

## 2. Introducción

---

La calidad de la imagen retiniana se ve comprometida fundamentalmente por tres factores: difracción, aberraciones y difusión.

La difracción tiene que ver con la naturaleza de la luz y su comportamiento ante una apertura como lo es el iris en el ojo. En este caso su contribución está únicamente limitada por el tamaño del diámetro pupilar. En condiciones normales de observación éste está comprendido entre 2 y 4 mm con alta iluminación y entre 4 y 8 mm con baja iluminación. El efecto de la difracción, para el rango de frecuencias del visible, tan solo es importante con un diámetro próximo a 1 mm. Por lo tanto, la influencia de la difracción en la calidad de la imagen retiniana es despreciable (Campbell y Gubisch 1966).

Por otro lado, el ojo se ve afectado por aberraciones de bajo orden: desenfoque y astigmatismo, que pueden ser compensadas por medio de lentes de contacto, gafas o cirugía refractiva. También hay aberraciones de alto orden, que producen una degradación óptica menos pronunciada, pero que pueden llegar a ser relevantes en pupilas mayores de 4 mm de diámetro. Ejemplos de ello son la aberración esférica y el coma. Su medida en clínica no ha cesado de crecer en los últimos años consiguiendo métodos cada vez más robustos y una parametrización altamente consensuada por parte de la comunidad científica disponiendo, en la actualidad, de sistemas que permiten su medida de forma rápida y totalmente objetiva (Thibos et al. 2000; Marcos 2003).

La difusión es un fenómeno físico inherente a la propagación de la luz a través de medios con heterogeneidades ópticas que actúan como centros de difusión desviando la luz en otras direcciones. En el caso de la difusión intraocular, hasta la fecha, se han logrado algunos avances, aunque limitados, en su caracterización (Navarro 1985; Chen et al. 2012; Costello et al. 2007; Donnelly 2008; Kelly-Pérez et al. 2013). Probablemente, esto sea debido a las dificultades para determinar cómo interactúa la luz con las diferentes estructuras que componen el ojo: la película lagrimal que debe ser homogénea, la córnea, los humores, el iris que actúa como un diafragma (pupila) regulando la iluminación que llega a la retina, el cristalino, y la retina. Actualmente en clínica, para la medida de la difusión suelen utilizarse diferentes métodos básicamente subjetivos, a pesar de la aparición en los últimos años de algunas técnicas que permiten su evaluación de forma objetiva (Grewal et al. 2009; Donnelly et al. 2004; Díaz-Doutón et al. 2006) A lo largo de la vida, las diferentes estructuras fisiológicas del ojo sufren cambios y alteraciones patológicas que producen variaciones de orden local de los componentes microscópicos de las mismas o la aparición de nuevas heterogeneidades ópticas que suelen tener un impacto relevante en la difusión intraocular y, por tanto, en la visión. Así, parece interesante avanzar en la determinación de la difusión intraocular y la utilidad de su medida clínica. Sobre todo, teniendo en cuenta que la catarata es la principal responsable de difusión en el ojo, y que la que está asociada a la edad es la primera causa de ceguera reversible en el mundo. Además, la indicación de la cirugía, con implante de lente intraocular que es una excelente solución, suele estar a expensas de criterios que en algunos casos pueden ser extremadamente subjetivos.

## 2.1. El fenómeno de la difusión. Teorías y consecuencias

No todos los tipos de difusión son equivalentes: la difusión inelástica (o coherente) de la luz se produce cuando la frecuencia de la luz incidente no coincide con la frecuencia de la luz difundida; un ejemplo es la dispersión de Raman (Wu et al. 2009) y se suele utilizar para medir el tamaño de partículas en tejidos vivos. En cambio, si la luz emitida es de la misma frecuencia que la luz incidente, la difusión que se produce se conoce como elástica (o incoherente). A este último tipo de difusión es a la que nos referiremos durante todo el trabajo. La difusión depende de diferentes factores como son: el índice de refracción de las partículas y el medio que las rodea, el tamaño de las partículas, la configuración espacial de las partículas y la distancia entre ellas, y la forma de las mismas. Con respecto a los modelos y los tipos de difusión de la luz se han desarrollado gran cantidad de teorías (Xu 2002).

Asumiendo que las partículas difusoras tienen una forma aproximadamente esférica (suficiente para este propósito), se pueden distinguir dos tipos principales de difusión: la mediada por la formulación propuesta en 1871 por Lord Rayleigh, y la propuesta en 1908 por Mie (Horvath 2009).

La difusión de Rayleigh se da para partículas de tamaño muy pequeño, por eso se ha convertido en sinónimo de difusión molecular. El límite máximo aproximado del tamaño de partícula que genera este efecto es una décima parte de la longitud de onda. La amplitud de la oscilación inducida en un dipolo aumenta a medida que la frecuencia del haz incidente se aproxima a la frecuencia natural de oscilación de la molécula. Dado que la frecuencia de una molécula típica es comparable a la frecuencia de radiación ultravioleta, a longitudes de onda cortas se obtiene más luz difundida como se representa en la Figura 2-1 (línea roja). En este caso la intensidad de la luz difundida es inversamente proporcional a la cuarta potencia de la longitud de onda (Cox et al. 2002).

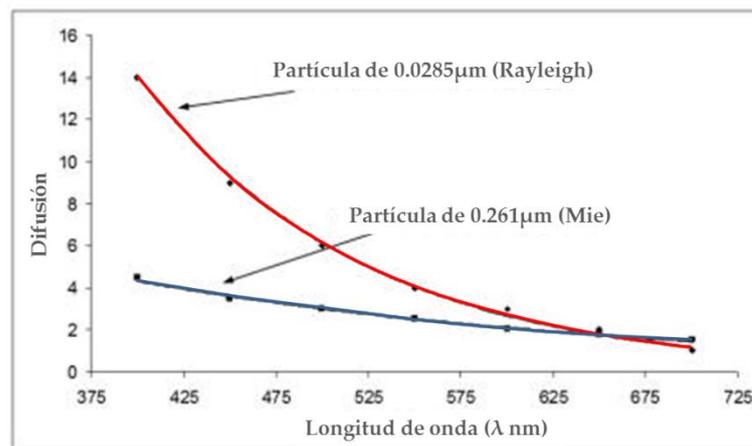


Figura 2-1. Medidas experimentales de la sección transversal de la difusión de Rayleigh (línea roja) y de Mie (línea azul) en función de la longitud de onda ( $\lambda$ ) de la luz para partículas esféricas con índice de refracción 1.59 suspendidas en agua con tamaño de 0.0285  $\mu\text{m}$  y 0.2615  $\mu\text{m}$ , respectivamente. Imagen adaptada de la referencia (Cox, DeWeerd, y Linden 2002).

La distribución angular de la difusión de Rayleigh, que tiene un comportamiento de acuerdo con la función  $(1+\cos^2\theta)$ , es simétrica en el plano perpendicular a la dirección de la luz incidente; por tanto, la luz difundida iguala a la luz incidente (Figura 2-2). Así, la intensidad de la luz difundida  $I_s$  por una pequeña partícula de un haz incidente con intensidad  $I_0$  viene dada por:

$$I_s = I_0 \frac{(1+\cos^2\theta)}{2R^2} \left(\frac{2\pi}{\lambda}\right)^4 \cdot \left(\frac{d}{2}\right)^6 \cdot \left(\frac{n^2-1}{n^2+2}\right)^2 \quad \text{Ec. 2-1}$$

donde  $R$  es la distancia a la partícula,  $\theta$  es el ángulo de difusión,  $d$  es el diámetro de la partícula,  $n$  el índice de refracción y  $\lambda$  la longitud de onda.

Por otro lado, la difusión de Mie se da cuando las partículas son mayores que la décima parte de la longitud de onda; entonces la luz difundida por un punto de la partícula podría estar en desfase con otro punto de la misma partícula. Estas contribuciones interfieren y la distribución de luz deja de ser simétrica como en el caso de la difusión de Rayleigh. Con el incremento del tamaño de partícula la difusión se concentra más en la dirección de propagación del haz incidente (Stockmayer 1950).



Figura 2-2. De izquierda a derecha, de menor a mayor tamaño de las partículas difusoras. En el caso de la difusión de Mie la propagación de la difusión es mayor en el sentido de la luz. (Stockmayer 1950)

De esta manera la intensidad es diferente según la dirección y dependerá del ángulo  $\theta$  siendo más efectiva hacia delante:

$$I_s(x, m, \theta) = s^2(x, m, \theta) \frac{I_0 \lambda^2}{4\pi^2 d^2} \quad \text{Ec. 2-2}$$

donde  $s$  es el coeficiente de difusión,  $m = \frac{n_1}{n_2}$ , y  $x = \frac{\pi d}{\lambda}$

Este tipo de difusión, a diferencia de la de Rayleigh, tiene una menor dependencia con la longitud de onda, sobre todo cuando el tamaño de las partículas aumenta (Figura 2-1 línea azul).

En general, la difusión puede ser de superficie o de volumen. A modo de ejemplo, podríamos considerar como materiales difusores de superficie la madera, el cemento, determinadas pinturas, plásticos, etc. Como sustancias difusoras de volumen podemos mencionar soluciones, coloides y suspensiones. Estas sustancias están compuestas por partículas, moléculas o átomos suspendidos en otro medio. Esta clasificación y las propiedades características de cada una vienen dadas principalmente por el tamaño de las partículas de la fase discontinua. Por ejemplo, una solución está formada por partículas dispersas cuyo tamaño es inferior a 2 nm, en los coloides su tamaño está comprendido entre 2 nm y

10.000 nm, mientras que las suspensiones están formadas por partículas con un tamaño mayor a 10.000 nm.

El fenómeno de la difusión en ciertos casos puede tener dependencia con la longitud de onda pero no siempre es así; esto depende de las características (tamaño, índice de refracción, forma, etc.) de las partículas que se encuentren en el medio que ha de atravesar la luz. El tamaño de partícula presente en los coloides les confiere el alto grado difusor. A modo de ejemplo podemos mencionar la leche, emulsión que difunde prácticamente todas las longitudes de onda otorgándole el característico color blanco. Otro ejemplo es la gelatina que es un gel constituido por partículas sólidas suspendidas en un medio líquido. El resultado es una sustancia con características de sólido elástico cuyas propiedades difusoras suelen ser selectivas con respecto a la longitud de onda. La espuma, que es gas suspendido en líquido, también difunde todas las longitudes de onda del visible por lo que se la percibe de color blanco. Finalmente, podemos mencionar los aerosoles que son partículas de líquido suspendidas en un medio gaseoso siendo la niebla un ejemplo muy conocido.

Toda la luz vista en el cielo despejado se debe a la difusión de luz sobre las partículas de los gases atmosféricos. La luz que proviene del Sol es blanca, es decir, está compuesta por todas las longitudes de onda. Si la luz es difundida por una concentración densa de gotas de agua se produce difusión de Mie. En este caso todas las longitudes de onda se difunden con la misma efectividad. Las nubes blancas son un ejemplo de este efecto, donde las gotas de agua incoloras difunden la luz en todas las direcciones casi sin alterar su color. Cuando la difusión de Mie ocurre de manera masiva, las partículas difusoras ocasionan la atenuación de la luz blanca hacia colores grises y oscuros. Este efecto es visto en días nublados donde las nubes son gruesas mostrando colores grisáceos. Sin embargo, cuando la luz del sol es difundida por las pequeñas partículas atmosféricas se produce la difusión de Rayleigh y el cielo adquiere su característico color azul debido a la mayor difusión en esta zona del espectro; o rojizo en los atardeceres y amaneceres en los que el sol se encuentra más alejado, y por lo tanto, la luz azul al ser difundida, no llega hasta nuestros ojos con la misma eficacia que la rojiza (Figura 2-3).



Figura 2-3. Fotografía donde se observan los efectos de la difusión de Rayleigh (azul en el cielo y amarillo en el horizonte) y Mie (nube blanca)

## 2.2. La difusión intraocular. Principales causas.

Los componentes de la óptica ocular tienen, en su mayoría, una estructura similar a la de los geles, por lo que es de esperar que se produzca difusión. La difusión intraocular se rige mayormente por las llamadas aproximaciones de Rayleigh-Gans-Debye (Barber y Wang 1978), que añaden la forma, y sobre

todo la disposición de las partículas, en el cálculo de la difusión. Sin embargo, el grado de difusión generado dentro del ojo es muy pequeño debido a la estructura cuasicristalina. Aun así, en determinadas situaciones como en edad avanzada, la difusión puede llegar a ser significativa, convirtiéndose en la máxima responsable de la pérdida de visión. Éste es el caso de la catarata, la cual se observa desde el exterior de color blanco (la coloración de algunas cataratas se debe a la presencia de pigmentos), de donde se deduce que el fenómeno predominante está en régimen de difusión de Mie. En realidad, la difusión de Rayleigh requiere de condiciones muy particulares, por lo que tan solo se produce en situaciones muy específicas.

En la Figura 2-4 se muestra un esquema de los componentes ópticos del ojo donde se describe de forma resumida la composición molecular de cada uno. En un estudio realizado por Ansari (Ansari y Datiles 1999) por medio de la técnica DLS (de sus siglas en inglés *Dynamic Light Scattering*, basada en la difusión inelástica de la luz), se obtuvieron valores de dimensiones de partículas que van desde unas pocas unidades de nanómetro hasta 1000 nm en el caso de una catarata. Estos resultados proporcionan una buena aproximación de los valores de tamaño de partículas que se pueden encontrar en las estructuras ópticas oculares.

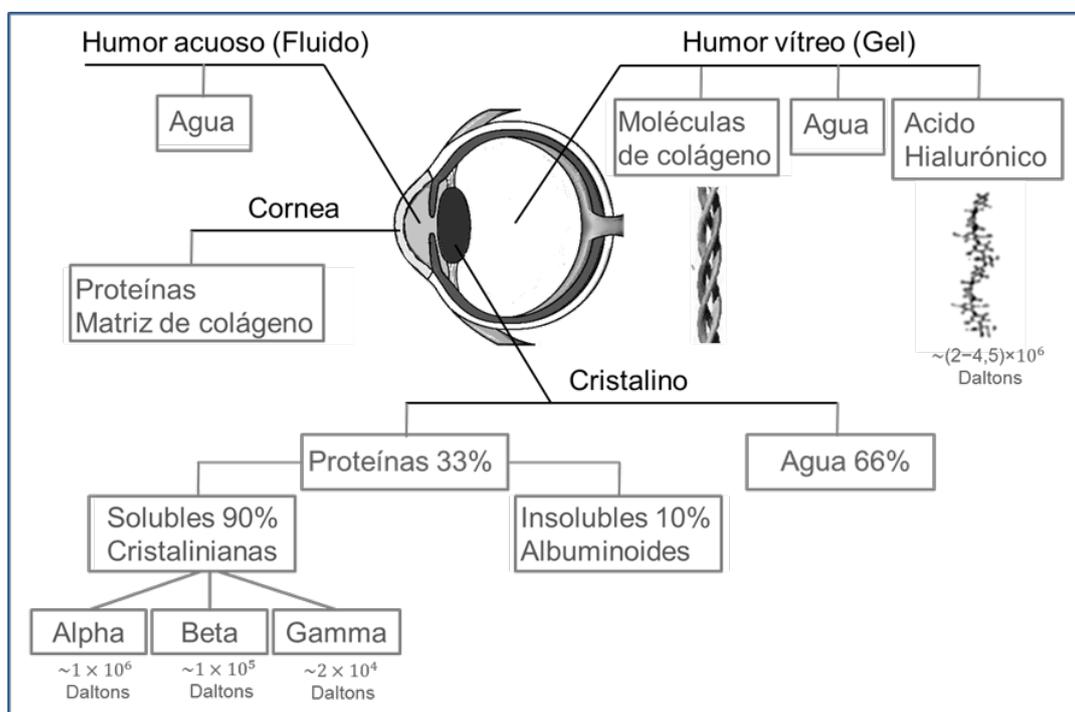
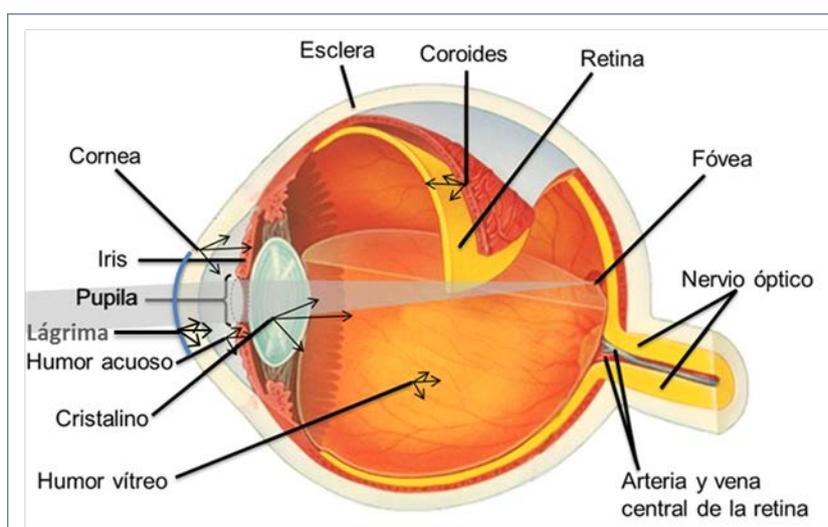


Figura 2-4. Principales componentes macromoleculares de interés en términos de la medida de la difusión dinámica de la luz. Adaptado de (Ansari y Datiles 1999)

Los fenómenos asociados con las cataratas tienen comportamientos similares a los encontrados en algunas sustancias difusoras de volumen. Por ejemplo, el característico color blanco que se observa en una catarata se debe precisamente a la retrodifusión producida en la misma. Es decir, la luz que incide sobre el cristalino interactúa con las diferentes partículas que han perdido su estructura cristalina y parte de la misma es remitida en diferentes direcciones. Una fracción de esta luz consigue salir del ojo y como este fenómeno se produce de forma independiente a la longitud de onda, el área pupilar se observa desde el exterior de color blanco. Algunas cataratas presentan cierta absorción de la luz azul lo que les confiere un color amarillento denominándose en este caso cataratas brunescenas.

Por otro lado, en función de la dirección de la luz difundida podemos distinguir dos clases distintas de difusión intraocular. La difusión hacia atrás o retrodifusión (en inglés *backward scattering*) corresponde a luz remitida en una dirección mayor a 90° con respecto a la dirección del haz incidente; la difusión hacia adelante (en inglés *forward scattering*) es la formada por los haces remitidos con un ángulo menor a 90° también respecto al haz incidente. Ante la presencia de un medio intraocular difusor solo la difusión hacia adelante provocará un deterioro importante en la visión del paciente. Esto además se ve favorecido por la peculiar disposición de los fotorreceptores y al efecto Stiles-Crawford, que hace que tengan mayor respuesta a la luz con incidencia perpendicular a la pupila que a la luz con incidencia oblicua (Stiles y Crawford 1937).

En el ojo humano normal sin alteraciones de los medios, cada componente óptico puede causar cierta difusión de la luz cuando ésta se dirige hacia la retina, contribuyendo en un cierto porcentaje a la difusión intraocular existente. De forma aproximada se puede considerar que en un ojo sano el cristalino contribuye a la difusión total en un 40%, y la córnea y la retina en un 30% y 20%, respectivamente. Si en la Figura 2.4 se han indicado la composición de los elementos difusores; en la Figura 2-5 se indican (con agrupación de flechas) los principales elementos del ojo susceptibles de producir difusión. Esto incluye desde la córnea, el cristalino y la retina, tal y como se acaba de indicar; hasta medios como la lagrimea, el humor acuoso y vítreo y estructuras como la esclerótica o el iris. Incluso la reflexión en la coroides genera una parte de la difusión (van den Berg 1995). Todo ello puede variar con la edad, pigmentación, patologías asociadas o como efecto colateral de una cirugía ocular.



**Figura 2-5. Esquema del ojo y sus principales estructuras. Las flechas agrupadas indican los principales elementos susceptibles de provocar difusión intraocular.**

### **2.2.1. Alteración de la película lagrimal**

La deficiencia lagrimal, que provoca severos problemas de sequedad ocular, es una de las alteraciones oculares más frecuentes que afecta a individuos de más de 50 años, especialmente mujeres.

Desde el punto de vista óptico, una de las principales funciones de la película lagrimal es mantener la primera superficie ocular uniforme para poder compensar las pequeñas irregularidades corneales y conseguir así la mejor calidad de imagen retiniana que el sistema ocular permita. Por otro lado, la película lagrimal tiene una función importante como elemento nutriente de la córnea ya que aporta agua

para el equilibrio hídrico de esta estructura y otros elementos como el oxígeno, que permite mantener un adecuado metabolismo celular y por lo tanto, garantiza la transparencia de la córnea.

El mecanismo de parpadeo se encarga de mantener una fina y uniforme capa de lágrima sobre la córnea. La frecuencia y efectividad de éste mecanismo son variables importantes para conseguir que la superficie corneal esté sana y evitar edemas u otras complicaciones oculares. Por desgracia, con la edad aparecen cambios en la composición lagrimal y en la mecánica del parpadeo afectando entre el 10% y 30% de la población. Ambos procesos pueden ocasionar síntomas (Graham et al. 2010) y con el tiempo, también lesiones corneales. Actualmente, no existe un único criterio ni prueba clínica que pueda definir alteración lagrimal, sequedad ocular o síndrome de ojo seco. Es decir, es necesario realizar múltiples pruebas o encuestas para decidir si un paciente presenta o no alteración.

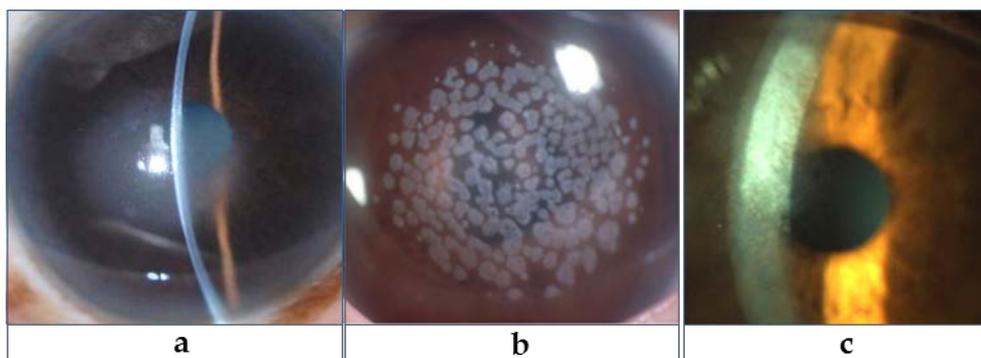
Para valorar la cantidad de lágrima existen pruebas invasivas como el test de Schirmer (Farrell et al. 1992) (poniendo una tira de papel secante en el tercio externo del párpado inferior y contando los milímetros de papel mojado por la lágrima en un tiempo determinado), el tiempo de rotura lagrimal (Mengher et al. 1986) (test en el que se instila fluoresceína en el ojo y se valora el tiempo que tarda en desestabilizarse la superficie lagrimal) y la prueba del hilo rojo de fenol (Albietz 2001) (poniendo una tira de rojo fenol en el tercio externo del párpado inferior y contando los milímetros de hilo mojado por lágrima en un tiempo determinado). Aunque estos test dan unos valores de normalidad, ninguno de ellos tiene una buena correlación con la sintomatología del paciente (Graham et al. 2010).

Actualmente, se están investigando otras variables de la lágrima, como, por ejemplo, la osmolaridad (Tomlinson et al. 2006), como métodos de referencia clínica a usar para mejorar el diagnóstico. Los resultados son prometedores (Benelli et al. 2010; Potvin et al. 2015) pero los instrumentos diseñados hasta ahora presentan problemas de repetitividad (los resultados están influenciados por la temperatura y humedad de la sala). Por otro lado, es muy común en los casos de sospecha de sequedad ocular el uso de encuestas para valorar la sintomatología del paciente. Una de las más frecuentes es la de McMonnies (Gothwal et al. 2010), en la que se presenta una escala de valoración sobre el riesgo de presentar sequedad ocular.

Existen algunos estudios recientes que han evaluado la influencia de la calidad de lágrima sobre la calidad óptica ocular mediante el análisis de aberración del frente de onda (Wang et al. 2009) o a partir de las imágenes de doble paso (Benito et al. 2011). El instrumento utilizado en este último caso se explicará con detalle en el apartado 3.2.4.

### **2.2.2. Alteraciones corneales**

La córnea es un tejido transparente gracias a la falta de vascularización y la disposición de las fibras. Por lo general, se mantiene inalterado a menos que haya patología. Tiende a absorber longitudes de onda cortas, especialmente la luz ultravioleta (UV) y cercana al azul (280 nm - 400 nm). También bloquea las longitudes de onda superiores a 2000 nm. En un ojo sano, la córnea es responsable de cerca de un tercio de la difusión total. Esta proporción permanece aproximadamente constante con la edad, si bien ciertas condiciones corneales pueden incrementarla (Figura 2-6), como la presencia de opacidades o edema, algunas distrofias, la cirugía refractiva (Wang et al. 2013; Pircher et al. 2015) o incluso el simple uso de lentes de contacto (de Juan et al. 2014; van der Meulen et al. 2010).



**Figura 2-6. Algunas condiciones corneales que afectan la difusión intraocular. (a) Edema central en una distrofia de Fuchs (Singh 2012). (b) Distrofia granular tipo II (Yam et al. 2012). (c) Cicatrización tras una queratitis laminar difusa post-LASIK (Ortega et al. 2010).**

Las lesiones o patologías del segmento anterior son muy numerosas, aunque pocas presentan una elevada prevalencia. No obstante, la patología más común es la queratitis corneal, proceso inflamatorio que puede aparecer por innumerables causas.

La queratitis corneal da lugar a alteraciones superficiales en estadios leves y en el resto de estructuras corneales en estadios severos. La etiología de este proceso es múltiple, pero destacan los pacientes con severa deficiencia lagrimal, complicaciones por abuso de lentes de contacto, reacciones adversas al material o sistema de mantenimiento de las lentes de contacto, por sobreexposición solar (en alta montaña o en el mar) u otras radiaciones luminosas intensas (por ejemplo, soldar sin protección), reacciones alérgicas o asociadas a otras patologías oculares (víricas o bacterianas). Esta alteración se caracteriza por una pérdida de transparencia de la córnea directamente proporcional a su severidad, que afecta a la agudeza visual (AV) y a la sensibilidad al contraste (SC) (Jiménez et al. 2009).

La gradación clínica de la severidad de las lesiones queda supeditada a la experiencia del clínico para valorar la extensión y localización, o a la subjetividad de la sintomatología del paciente. Algunos autores han estudiado los cambios obtenidos respecto a la MTF (*Modulation Transfer Function*) y las aberraciones del frente de onda, obteniendo variaciones significativas tanto en la disminución de calidad óptica ocular en el estadio activo de la patología así como en su mejora en el proceso de recuperación (Jiménez et al. 2009).

### 2.2.3. Humor acuoso e iris

El humor acuoso normal no contribuye a la difusión pero puede hacerlo en caso de turbidez del mismo si presenta una suspensión coloidal debido a los restos de procesos inflamatorios severos (efecto Tyndall) aunque es muy poco frecuente (Oshika et al. 1990; Hirsch et al. 2006).

En función del grado de pigmentación de los tejidos oculares, especialmente en ojos muy poco pigmentados, una parte de la luz que alcanza el diafragma iridiano (por fuera de la pupila) se transmite hacia la retina y lo mismo ocurre con la luz que atraviesa la esclerótica, en función de la pigmentación uveal (van den Berg et al. 1991; Kruijt et al. 2011). Sin embargo, esta fracción de difusión difícilmente llega a limitar la visión del individuo por el mencionado efecto Stiles-Crawford.

## 2.2.4. Cristalino y lentes intraoculares

Más de la tercera parte de la difusión total en un ojo normal se debe al cristalino. Esta componente aumenta con la edad debido al proceso de la esclerosis nuclear y al desarrollo de cataratas, correlacionándose su grado con la edad del individuo. El cristalino es la lente del ojo que permite enfocar objetos a diferentes distancias. Presenta una elevada absorción para longitudes de onda cortas, especialmente entre 300 y 400 nm. En esta lente se pueden diferenciar tres partes principales: núcleo, corteza y cápsula. Su índice de refracción es mayor en el núcleo, que mantiene el crecimiento continuo de sus fibras, desde las capas más internas a las externas. Este hecho hace que el cristalino esté en constante cambio y sea susceptible a alteraciones como la pérdida de elasticidad para poder cambiar su curvatura, para el enfoque de objetos cercanos (presbicia) o el desequilibrio de iones y proteínas que limitan su transparencia (cataratas).

La progresiva pérdida de transparencia del cristalino está asociada a un incremento en la difusión intraocular (Figura 2-7), y por tanto existe un empeoramiento de la calidad de la imagen retiniana. La situación más común de pérdida de transparencia es debida a la desnaturalización de proteínas del cristalino, lo que da lugar a diferentes tipos de opacidades. Estudios teóricos (Costello et al. 2007) y empíricos (Whitaker et al. 1994) han observado agregados de proteínas cristalinas insolubles ( $1\ \mu\text{m}$  -  $3\ \mu\text{m}$ ) en los casos de cataratas y una dependencia de la difusión con la longitud de onda menor a  $\lambda^{-3}$  e incluso despreciable.

En función de donde se localicen las opacidades, éstas se clasifican como:

- Cataratas nucleares: donde es el núcleo de la lente el que se altera más rápidamente. Estas modificaciones dan lugar a pérdida de AV, SC y cambios en el error refractivo.
- Cataratas corticales: donde la zona ecuatorial del cristalino es la que se altera primero. Este tipo de catarata no induce cambios refractivos tan severos ni cambios en la AV hasta estadios intermedios.
- Cataratas subcapsulares posteriores: donde la zona alterada es la parte central de la capsula posterior del cristalino. Estos casos suelen presentar una rápida disminución de la AV.

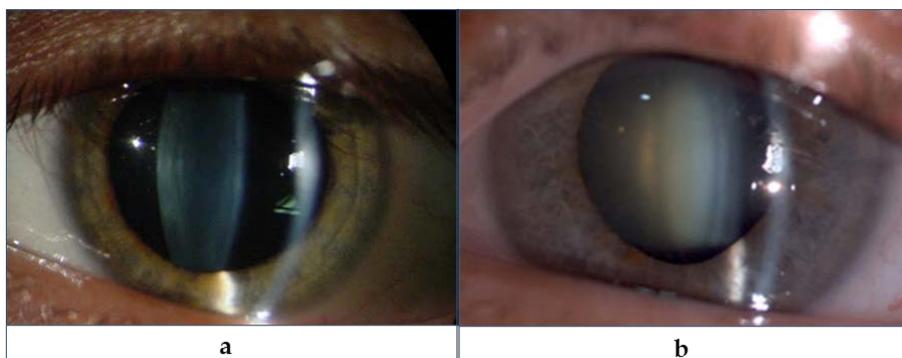
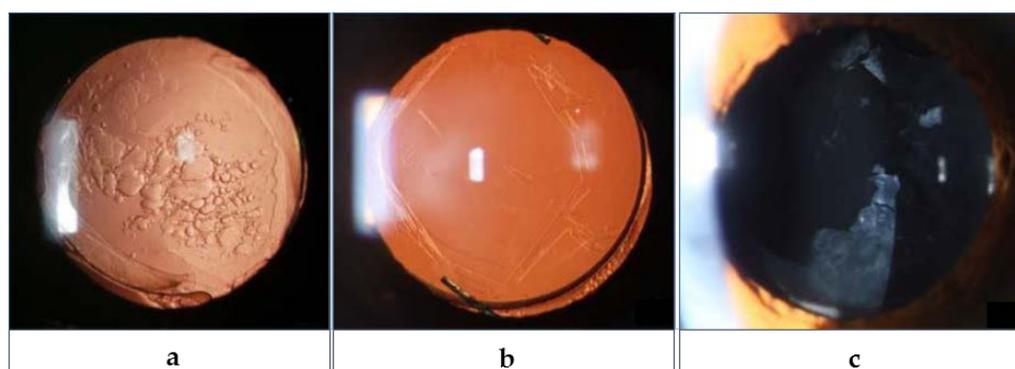


Figura 2-7. Sección del cristalino observada a través del biomicroscopio. (a) sin catarata. (b) con catarata.

En la práctica clínica, para evaluar la severidad de las cataratas, éstas suelen clasificarse mediante su observación directa a través del biomicroscopio, lo que da lugar a una alta variabilidad (Tan et al. 2008). Aunque para reducirla, se suelen emplear escalas de imágenes estandarizadas del cristalino, como

después se explicará en el apartado 3.2.1. Por otro lado, actualmente existen algunas técnicas alternativas que no usan la lámpara de hendidura y que se comentaran en el apartado 3.2.2. Aun así, este tipo de evaluación de las cataratas está basada en la retrodifusión, es decir, en la difusión hacia atrás.

La catarata asociada a la edad representa la primera causa de ceguera reversible en el mundo. En los países desarrollados, cuando la catarata supone una limitación en la visión para realizar las tareas cotidianas de la actividad laboral o limita la calidad de vida del paciente, se sustituye el cristalino por una lente intraocular (LIO). En esta cirugía se realiza una fenestración de la cápsula y se extrae el núcleo del cristalino. Es muy importante realizar una limpieza exhaustiva de los restos del núcleo para evitar opacidades secundarias tras el implante de la LIO. Algunos pacientes operados de cataratas que llevan implantada una lente intraocular pueden presentar posteriormente una opacidad de la cápsula posterior (OCP). Esta opacidad puede aparecer por el contacto de la LIO con la cápsula o por la existencia de restos de núcleo en la cápsula. La pérdida de transparencia suele aparecer entre los 6 y 24 meses posteriores a la cirugía. Esta opacidad también sucede de forma progresiva aumentando la difusión intraocular y degradando, por lo tanto, la calidad óptica ocular. La OCP es la complicación con impacto visual más frecuente tras la cirugía de la catarata (Figura 2-8). Esto produce, como es de esperar, un aumento significativo de la difusión que se correlaciona con la severidad de la OCP (Wormstone et al. 2009). El único tratamiento efectivo en estos casos es la capsulotomía con láser de Nd-YAG que suele realizarse ambulatoriamente aunque no está exento de posibles complicaciones (Awasthi et al. 2009).



**Figura 2-8. La opacidad de la cápsula posterior del cristalino causa un marcado aumento de la difusión intraocular. (a) y (b) retroiluminación, (c) iluminación directa del biomicroscopio.**

### **2.2.5. Humor vítreo y retina**

En condiciones normales, el vítreo no contribuye a la difusión pero puede hacerlo en caso de turbidez en alteraciones como cuerpos flotantes, hialosis asteroide u otras opacidades que a menudo no afectan a la AV (Nanavaty et al. 2011).

Por otra parte, no toda la luz que incide sobre la retina es absorbida, de manera que parte de ella se difundirá hacia atrás, contribuyendo a la difusión que alcanza otras partes de la retina o saliendo de nuevo por la pupila. Esto depende sobre todo del grado de pigmentación del epitelio pigmentario de la retina y de la coroides. Además, dependiendo de la ubicación espacial (retina central y periférica) las propiedades de difusión varían; por ejemplo, en el área macular existe una mayor densidad de células pigmentadas que en el resto de la retina. La diferencia de reflexión entre retina central y periférica se hace menor cuanto mayor es la longitud de onda (Berendschot et al. 2003). En su conjunto se puede concluir que la retina absorbe con mayor eficacia las longitudes de onda cortas, mientras que para longitudes de onda largas se produce una mayor penetración a capas profundas y reflexión; éste último hecho es

apreciable cuando observamos el aspecto rojizo de la imagen aérea de la retina debido fundamentalmente a la presencia de hemoglobina. Este cromóforo, junto con otros presentes en la retina como el pigmento macular y la melanina, tienen absorbancias fuertemente selectivas (Figura 2-9). No obstante, ésta porción de difusión tiene en general poca influencia sobre la calidad de la imagen total, no alcanzando en gran parte los fotorreceptores.

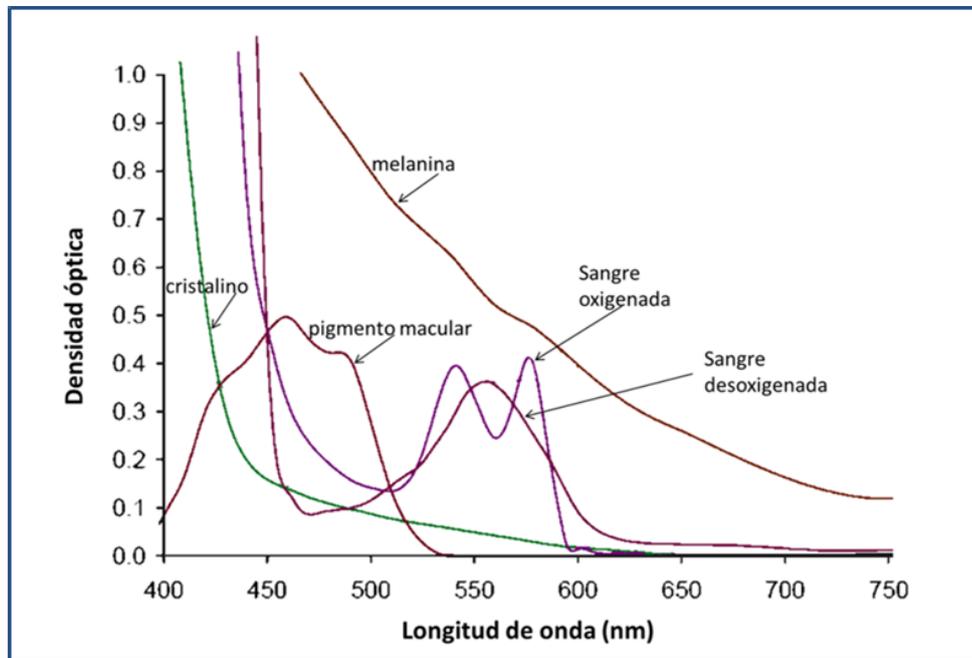


Figura 2-9. Espectro de absorción del cristalino, pigmento macular, melanina, sangre oxigenada y desoxigenada. Adaptado de "Fundus Reflectance-Historical and Present Ideas." *Progress in Retinal and Eye* (Berendschot, DeLint, y van Norren 2003).

También otras patologías que afectan estructuras del polo posterior, retina o nervio óptico, como la degeneración macular asociada a la edad (DMAE), la retinitis pigmentaria o la ambliopía pueden alterar la difusión producida en la retina (Grover et al. 1998; Ondategui et al. 2012b).



---

## 3. Marco teórico

---

En este capítulo se repasarán los principales métodos utilizados hasta la fecha para la medida de la difusión intraocular, separándolos en métodos subjetivos y objetivos. Esta clasificación pretende diferenciar entre los métodos en los que es necesaria la participación activa del paciente (en forma de respuesta a una percepción por parte de éste) y que por lo tanto aíslan el efecto de la difusión mediante una respuesta psicofísica, y los que realizan la medida de forma que no requieren de la respuesta por parte del examinado, y que por lo tanto proporcionan información de la difusión a través de un método óptico de medida.

### 3.1. Métodos subjetivos para la medida de la difusión intraocular

En este apartado se describen los métodos subjetivos relacionados con la medida de la difusión intraocular así como las variables psicofísicas de la función visual utilizadas para ello.

#### 3.1.1. Medida de la sensibilidad al contraste

La medida de la AV es sin duda el test más utilizado para la rápida evaluación de la función visual a nivel clínico. Sin embargo, en muchas ocasiones ésta medida no es sensible al deterioro de la visión en condiciones de medio y bajo contraste. En cambio, la SC es una medida muy sensible a la degradación óptica de la imagen retiniana porque tiene en cuenta como es la SC del sistema visual no solo a altas frecuencias espaciales sino también a medias y bajas; por ejemplo, una catarata incipiente puede producir una disminución generalizada de la SC debido a la difusión intraocular existente aunque en sus estadios iniciales, la AV se mantiene a valores prácticamente normales.

Para determinar el contraste una red se usa normalmente la definición de contraste de Michelson:

$$C = \frac{L_{\max} - L_{\min}}{L_{\max} + L_{\min}} \quad \text{Ec. 3-1}$$

donde  $L_{\max}$  y  $L_{\min}$  son la luminancia máxima y mínima de las regiones luminosas y oscuras de las redes, respectivamente. El contraste es una cantidad sin unidades, variando entre 0 y 1 o 0% y 100%.

Un par de barras clara y oscura forman un ciclo. El periodo espacial de la red es la distancia entre dos máximos o mínimos en el perfil de luminancia (Figura 3-1). La frecuencia espacial es el número de periodos o ciclos completos de alternancias luminosas por grado de ángulo visual y se mide en ciclos/grado (cpg).

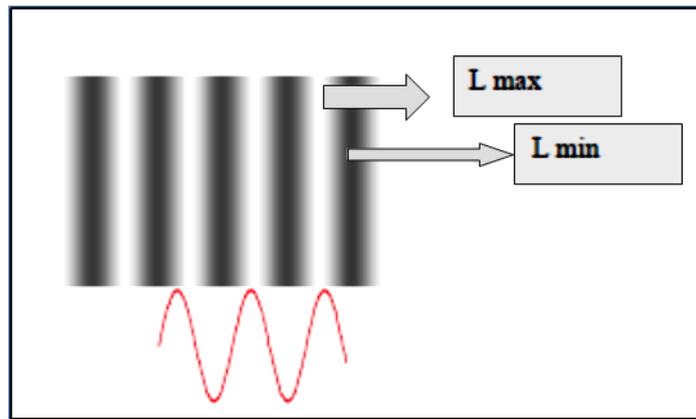


Figura 3-1. Modelo de red sinusoidal de luminancia.

Una red sinusoidal de luminancia tiene, por tanto, unas características definidas de contraste y frecuencia espacial. Pero además, tiene una fase e inclinación determinadas. La fase espacial se refiere a la posición de una red respecto a una referencia o a otra red. Por ejemplo, si dos redes están en fase, los picos y los valles de sus perfiles de luminancia sinusoidal estarán alineados. Si dos redes están 180° fuera de fase, el pico de un perfil de luminancia estará alineado con el valle de otro perfil. Por otro lado, la inclinación hace referencia a la dirección espacial en la que se presentan las barras.

Dado que el sistema visual responde bien a los cambios espaciales en luminancia a través de la retina, una forma obvia de caracterizar la habilidad del mismo para detectar tales cambios es medir el contraste umbral necesario para ver un estímulo cuya luminancia varía espacialmente para distintas frecuencias espaciales.

Campbell y Robson (Campbell y Robson 1968) dieron el nombre de función de sensibilidad al contraste (FSC) a la representación de la inversa del contraste umbral de distribuciones sinusoidales en función de la frecuencia espacial de la sinusoide:

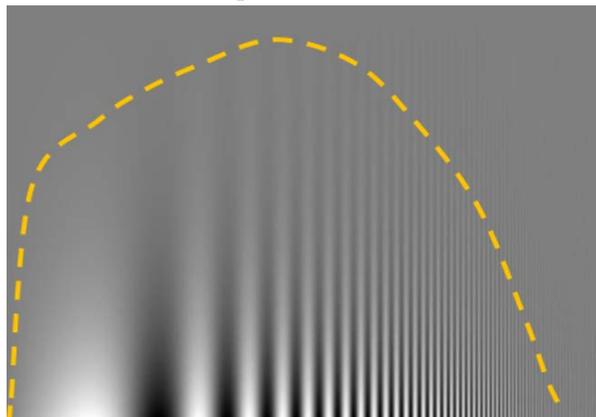
$$FSC (cpg) = \frac{1}{C_{umbral}} \quad \text{Ec. 3-2}$$

Para su medida se usan en general redes de ondas sinusoidales de distintas frecuencias espaciales, es decir, barras repetitivas luminosas y oscuras cuyos perfiles de luminancia tienen la forma de la función matemática seno con diferente grosor (Figura 3 1).

Así, la FSC representa la medida psicofísica de la sensibilidad del sistema visual a los cambios de luminancia espacial para la detección de distribuciones sinusoidales (Campbell y Green 1965; Bour 1980; Williams et al. 1994). La SC, al igual que el contraste, es un número adimensional que varía desde 1 hasta un valor elevado que depende de las condiciones de contraste del estímulo. En numerosas ocasiones la FSC se representa en una escala logarítmica.

Cuando el contraste de una red sinusoidal es cero ( $L_{max}$  es igual a  $L_{min}$ ), esta no puede ser vista. Cuando el contraste se aumenta gradualmente, como sucede de arriba abajo en la Figura 3-2 un patrón de luz y oscuridad emerge como umbral de contraste (Arden 1978; Campbell y Robson 1968). En esta figura, el contraste al cual el patrón empieza a ser visible, varía a medida que la frecuencia espacial aumenta de izquierda a derecha. La línea discontinua (amarilla) en la figura representa el contraste mínimo (umbral)

al que las franjas pueden ser detectadas para cada frecuencia espacial. Además, esta figura permite apreciar la forma general de U invertida (filtro pasabanda) de la FSC humana.



**Figura 3-2. Patrón de contraste diseñado para demostrar la forma de la FSC espacial humana.**

En general, en condiciones fotópicas la FSC presenta valores máximos a frecuencias intermedias de entre 4 y 8 cpg. Por otra parte, se produce un descenso gradual de la SC en las frecuencias bajas y una disminución más rápida en las frecuencias altas.

Las frecuencias espaciales bajas (inferiores a 0.5 cpg) se relacionan con la detección de objetos grandes. La detección de frecuencias espaciales medias (de 2 a 6 cpg) permite el reconocimiento de objetos pequeños. Los detalles finos requieren la detección de las frecuencias espaciales altas (más de 10 cpg). La mayoría de las tareas requieren frecuencias espaciales medias y, afortunadamente, estas frecuencias se corresponden con el máximo de la FSC. El punto donde la FSC corta el eje de abscisas se llama frecuencia de corte, e indica la frecuencia de la red máxima que puede ser vista al 100% de contraste, representando la AV de redes. Habitualmente su valor está entre 30 cpg y 60 cpg. La determinación de la AV es, esencialmente, una medida del punto de corte de la FSC del paciente (Norton et al. 2002). Una AV de 1 en notación decimal corresponde aproximadamente a una frecuencia de corte de 30 cpg (Bouma 1971).

Un aspecto de importancia a considerar en la FSC espacial es la influencia de la edad (Calver et al. 1999) (Figura 3-3 a). Elliott y colaboradores (Elliott et al. 1990) establecieron la edad límite en 50 años para obtener valores normales de SC en condiciones de iluminación fotópica, mientras que Puell (Puell et al. 2004), al igual que Mäntyjärvi (Mäntyjärvi y Laitinen 2001), no encontraron cambios significativos hasta cerca de los 60 años (Figura 3-3 b). La mayoría de estudios clínicos de SC reportan un descenso de la misma con la edad y gran parte de ellos facilitan datos normales de esta propiedad (Puell et al. 2004; Mäntyjärvi y Laitinen 2001). Elliott y Whitaker (Elliott y Whitaker 1992) encontraron como valores normales una SC media de 1.65 unidades logarítmicas para pacientes de entre 20 y 50 años y de 1.50 unidades logarítmicas para pacientes mayores de 50 años, para frecuencias espaciales de 3 cpg. Con el test Pelli-Robson, (Puell et al. 2004) obtuvieron un descenso de la FSC de 0.20 unidades logarítmicas entre los sujetos más jóvenes y los más mayores.

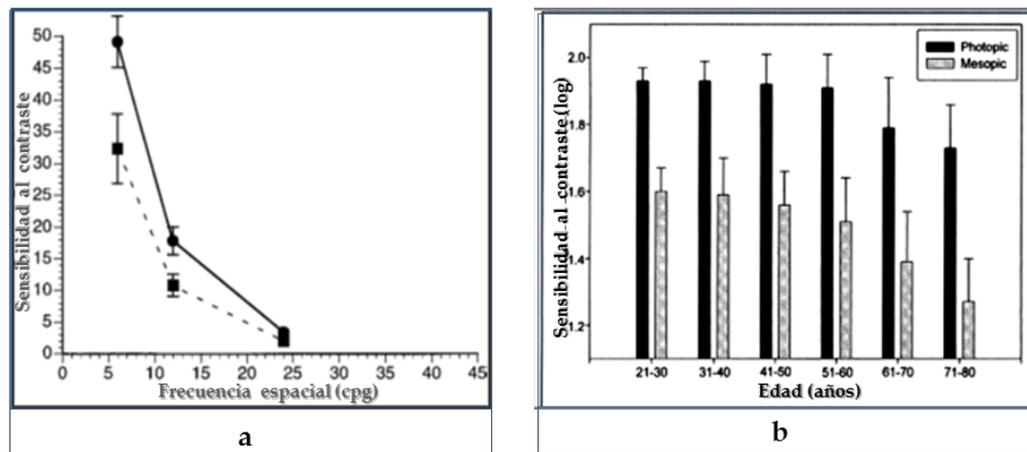


Figura 3-3. Efecto de la edad en la medida de la FSC. (a) FSC en sujetos jóvenes (círculos) y de avanzada edad (cuadrados), según Calver 1999 (Calver, Cox, y Elliott 1999). (b) Media del logaritmo de la SC por edades, según Puell 2004 (Puell et al. 2004).

Numerosas enfermedades y condiciones oculares influyen sobre la SC (Regan 1991). Otras lo hacen principalmente sobre la AV de alto contraste. Desde el punto de vista óptico, la presencia de difusión en el ojo se relaciona con un descenso generalizado de la FSC, tanto a frecuencias espaciales bajas, medias como altas. Esto es así porque la difusión tiene implicaciones directas sobre el contraste de la imagen retiniana. En cambio, aquellas patologías que inducen aberraciones en el ojo modifican primordialmente la AV puesto que afectan a la percepción de detalles, esto es, de frecuencias altas; sin embargo, si las aberraciones son muy elevadas, las frecuencias medias y bajas pueden verse también alteradas. Por todas estas razones, la medida de la FSC puede ser una manera indirecta para evaluar la difusión existente en el ojo de un paciente.

Ejemplos de patologías que pueden influir sobre la FSC son las cataratas, diabetes, glaucoma, queratocono, esclerosis múltiple, hipertensión ocular, neuritis óptica, papiloedema y degeneración macular senil (Greeves et al. 1988; Elliott y Situ 1998; Alexander et al. 1995).

Las primeras medidas de FSC en humanos (Campbell y Green 1965; Bodis-Wollner 1972; de Lange Dzn 1958) se realizaron con redes de ondas sinusoidales que fueron producidas en una pantalla de osciloscopio en el laboratorio. Arden (Arden 1978) presentó el primer sistema clínico de medida de SC llamado test de Arden. El sistema utiliza redes sinusoidales y explora seis frecuencias espaciales (0.2, 0.4, 0.8, 1.6, 3.2 y 6.4 cpg).

Según Wilson (Wilson 1991) parece razonable acordar que el sistema visual posee de 4 a 6 canales de frecuencia espacial que modelan la detección del umbral de contraste. Esto ha tenido implicaciones en el diseño de los numerosos tests clínicos de SC que han ido apareciendo desde entonces. Uno de los test más frecuente en estudios clínicos para valorar la función visual es el de la empresa Vector Vision CSV1000-E (Figura 3-4). Este sistema utiliza redes sinusoidales para medir la SC a cuatro frecuencias espaciales (3, 6, 12 y 18 cpg). Cada frecuencia espacial se presenta en dos filas en donde se alterna la presencia de la red sinusoidal y se reduce el contraste. El paciente debe indicar dónde está la red mediante el método psicofísico de elección forzada de dos alternativas. La ventaja de este sistema es que presenta el panel con retroiluminación fotópica a 85 cd/m<sup>2</sup>. Se facilitan valores de normalidad para diferentes rangos de edad, así como valores relacionados con diferentes patologías.

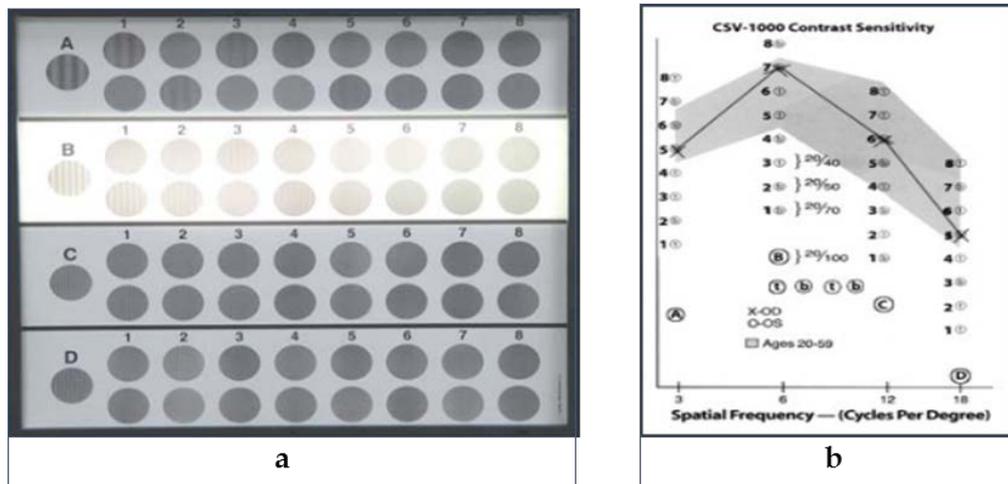


Figura 3-4. CVS-1000E de Vectorvision™. (a) Pantalla retroiluminada. (b) Valores de normalidad proporcionados por el fabricante para la curva de sensibilidad al contraste.

Además de los optotipos que utilizan redes sinusoidales, también se han desarrollado paneles de letras de bajo contraste para el examen clínico (Pelli et al. 1988; Woods et al. 1995; Rabin 1994). Las letras son una medida familiar de umbral de reconocimiento para muchos pacientes (Figura 3-5).

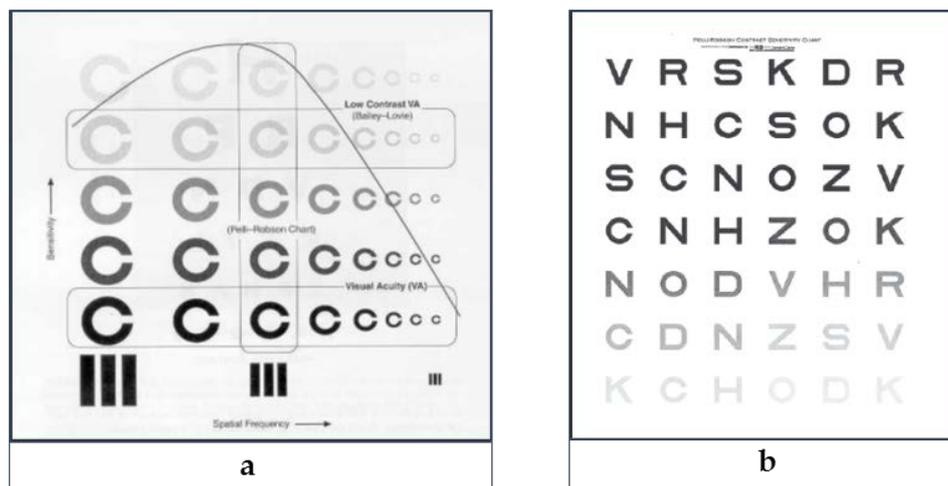


Figura 3-5. (a) Relación entre un test AV de letras de contraste variable y la función de sensibilidad al contraste. (b) Test de letras de Pelli-Robson.

### 3.1.2. Medida del efecto del deslumbramiento

La presencia de una fuente deslumbrante en el campo visual produce una disminución de las funciones visuales acentuando el efecto de la difusión intraocular, es por eso que suele usarse también para facilitar la cuantificación del grado de difusión de los medios oculares (Paulsson y Sjöstrand 1980; Abrahamsson y Sjöstrand 1986; Yager et al. 1992; Yuan et al. 1993; Whitaker et al. 1994)

Los instrumentos comercializados para medir el efecto del deslumbramiento sitúan una fuente de luz excéntrica respecto a un test que mide la función visual en términos de discriminación o de la SC. Uno de los primeros instrumentos comercializados para valorar la difusión a partir del deslumbramiento es el CSV-1000HGT fabricado por la empresa Vector Vision (Figura 3-6).



Figura 3-6. Pantalla retroiluminada con dos focos halógenos laterales CSV-1000HGT (Halogen Glare Test) de Vectorvisión™.

Otro instrumento que utiliza este método es el BAT (*Brightness Acuity Tester*) (J. T. Holladay et al. 1987) (Figura 3-7 a), el cual es utilizado para medir la SC y el poder de discriminación ante fuentes de deslumbramiento. Consiste en una semiesfera iluminada internamente con un orificio en el medio. El paciente mantiene el instrumento cerca del ojo y observa un test a través del orificio (Figura 3-7 b). Esto provee de una fuente uniforme de deslumbramiento que puede ser utilizada juntamente con optotipos de AV o test de SC.

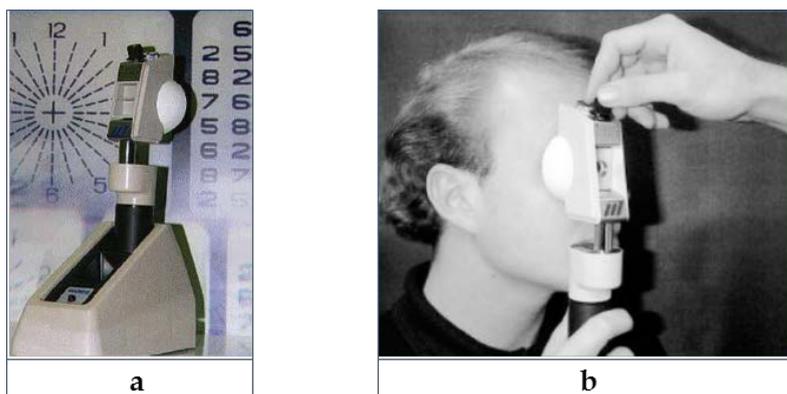


Figura 3-7. Fotos. (a) Instrumento de medida de AV ante deslumbramiento BAT. (b) Paciente sosteniendo el instrumento durante una medición.

Este instrumento puede simular tres condiciones de iluminación: 1) luz solar directa; 2) día parcialmente nublado; 3) iluminación de interiores. Si la visión decrece con el aumento de intensidad se considera que el paciente posee alta sensibilidad al deslumbramiento. En algunos casos, la AV aumenta con el aumento de iluminación. Esto puede suceder cuando las regiones difusoras se encuentran en zonas periféricas del cristalino, con lo cual, ante una fuente de deslumbramiento el diámetro pupilar disminuye impidiendo que la luz incida en las mencionadas regiones difusoras. De esta forma se obtiene una mayor capacidad para resolver objetos.

En la actualidad existe un instrumento compacto comercializado (Figura 3-8) para medir el efecto del deslumbramiento sobre la función visual. La prueba se realiza con un anillo de Landolt y también mide la visión mesópica.



**Figura 3-8. Fotografía del catálogo del instrumento relacionado con la medida de deslumbramiento. Oculus Mesotest II (Oculus).**

Por otro lado, la presencia de una fuente deslumbrante en el campo visual produce no solamente una reducción del contraste sino también una elevación de la luminancia de adaptación. Su efecto se ha cuantificado tradicionalmente mediante una luminancia de velo o de fondo equivalente que describiremos en el siguiente apartado (Vos 1984). Sin embargo, experimentos más recientes muestran que el efecto del deslumbramiento no puede explicarse solamente por la presencia de la difusión intraocular sino también por procesamientos neuronales que dependen del tamaño de los detalles presentes en el estímulo (Aguirre et al. 2010) y del tipo de tarea involucrada como puede ser la evaluación de la claridad de un test (Issolio y Colombo 2006).

Una metodología alternativa para evaluar la difusión intraocular es la basada en la medición de tiempos de reacción o recuperación de la función visual ante un deslumbramiento. Aguirre (Aguirre et al. 2007) propone un índice TR (Tiempo de reacción) que se define como el intervalo de tiempo transcurrido entre la presentación del estímulo y la respuesta del sujeto. Se calcula el porcentaje en que aumenta el valor de esta esta magnitud con y sin deslumbramiento obteniendo el coeficiente  $GE$ :

$$GE = \frac{TR_g - TR_{wg}}{TR_{wg}} \times 100 \quad \text{Ec. 3-3}$$

donde  $TR_g$  es el tiempo de reacción con deslumbramiento y  $TR_{wg}$  es el tiempo de reacción sin deslumbramiento. Para calcular la difusión se define  $DF$  (Factor de Difusión) a partir de:

$$DF = \frac{GE}{E_g} \quad \text{Ec. 3-4}$$

donde  $E_g$  es la iluminancia utilizada para inducir el deslumbramiento.

### **3.1.3. Medida de la luminancia de fondo equivalente**

La sensibilidad ante el deslumbramiento puede ser cuantificada por medio de la luminancia de fondo equivalente o de velo. Esto es, si el medio ocular no difunde la luz, la imagen de una fuente puntual de luz sería una mancha pequeña (suponiendo aberraciones normales). Sin embargo, si el medio ocular se comporta de forma difusora, parte de la luz será desviada alrededor de la imagen de la fuente puntual de luz. Esta iluminación retiniana puede ser igualada a la luminancia de un fondo equivalente.

Mediante este método se ha intentado describir matemáticamente la distribución de luz producto de la difusión en ojos normales.

Como se ha comentado, varios investigadores han medido subjetivamente el nivel de luz en la retina debido a la difusión a partir de una fuente de deslumbramiento en términos de la luminancia de velo o fondo equivalente (Holladay 1927; Stiles 1929). Ante la presencia de una fuente de deslumbramiento se midió el umbral diferencial de luminancia para un determinado test luminoso. La fuente de deslumbramiento luego fue apagada y se determinó la luminancia  $L_{eq}$  de un fondo uniforme, la cual dio el mismo umbral de percepción que el obtenido para la fuente puntual de luz. Esta luminancia equivalente ( $L_{eq}$ ) es función del ángulo de excentricidad de la fuente deslumbrante, para valores fijos de iluminación ( $E_{des}$ ), y fue ajustada por ecuaciones de la forma:

$$L_{eq}(\theta) = \frac{K \times E_{des}}{\theta^n} \quad \text{Ec. 3-5}$$

donde  $E_{des}$  es la iluminación en el plano del ojo dada por la fuente de deslumbramiento medida en lux;  $\theta$  es el ángulo formado por el test, el ojo del paciente y la fuente de deslumbramiento, y se expresa en grados ( $^\circ$ );  $L_{eq}$  es la luminancia equivalente en  $cd/m^2$  y  $K$  y  $n$  son constantes dependientes de las condiciones de medida, principalmente del ángulo  $\theta$ , pero también de los estudios particulares realizados por diferentes investigadores que han ido proponiendo diferentes ajustes como por ejemplo Walraven (Walraven 1973) que estableció el siguiente ajuste:

$$L_{eq}(\theta) = \frac{29 \times E_{des}}{(\theta + 0.13)^2} \quad \text{Ec. 3-6}$$

Las ecuaciones anteriores se han ido modificando desde sus primeras aproximaciones, principalmente porque la edad es un factor que debe ser tenido en cuenta en el cómputo total. De manera que, se han incorporado nuevos parámetros para compensar variaciones con la edad, cambios angulares de la medición y variaciones en la pigmentación del iris. Como resultado de estas modificaciones tenemos el trabajo que Vos (Vos 2003a) realizó para la Comisión Internationale de l'Éclairage (CIE) (CIE 2002), en el que se publicó la ecuación general de deslumbramiento, válida para ángulos de entre  $0.1^\circ$  y  $100^\circ$ .

$$\left(\frac{L_{eq}}{E_{des}}\right) = \frac{10}{\theta^3} + \left(\frac{5}{\theta^2} + 0,1 \times \frac{p}{\theta}\right) \times \left(1 + \left[\frac{Edad}{62.5}\right]^4\right) + 0.0025 \times p \quad \text{Ec. 3-7}$$

donde  $p$  describe la pigmentación ocular tomando valores entre 0, para ojos negros, y 1.2 para ojos muy claros, y la  $Edad$  esta medida en años.

Para la mayoría de propósitos la ecuación anterior es innecesariamente compleja de manera que para pequeños ángulos y si no se tiene en cuenta la pigmentación del iris se puede utilizar la siguiente versión simplificada:

$$\left(\frac{L_{eq}}{E_{des}}\right) = 10 \left(1 + \left[\frac{Edad}{70}\right]^4\right) \times \frac{1}{\theta^2} \quad \text{Ec. 3-8}$$

Otro sistema que utiliza el principio de la luminancia del fondo equivalente es el denominado holómetro, siendo uno de sus primeros diseños el desarrollado por el oftalmólogo inglés Robert H. Elliot en 1924 (Elliott 1924) (Figura 3-9 c). El sistema es específico para la detección y medida del fenómeno de

los halos que suelen aparecer en diferentes condiciones cómo, por ejemplo, después de ciertas cirugías. Recientemente, se ha recuperado su uso (Gutiérrez et al. 2003; Babizhayev et al. 2003). Básicamente consiste en la discriminación por parte del paciente de pequeños puntos luminosos situados alrededor de un estímulo central con alta luminosidad tras un periodo de tiempo de adaptación a la oscuridad (Figura 3-9 a).

Un ejemplo de este método es la versión de software libre que se puede descargar gratuitamente de la página web del Laboratorio de Ciencias de la Visión y Aplicaciones (<http://www.ugr.es/~labvisgr/>) de la Universidad de Granada (España). Para ello se evalúa el parámetro DI (*Disturbance Index*) que utiliza la discriminación de los estímulos periféricos en presencia de halos en torno a un estímulo central (Figura 3-9 b). El DI toma valores entre 0 y 1, de tal forma que cuanto mayor es este índice, menor es la capacidad de discriminación, y, por tanto, el sujeto tendrá más dificultades en detectar los estímulos periféricos cercanos al estímulo central, indicando una mayor influencia de halos.

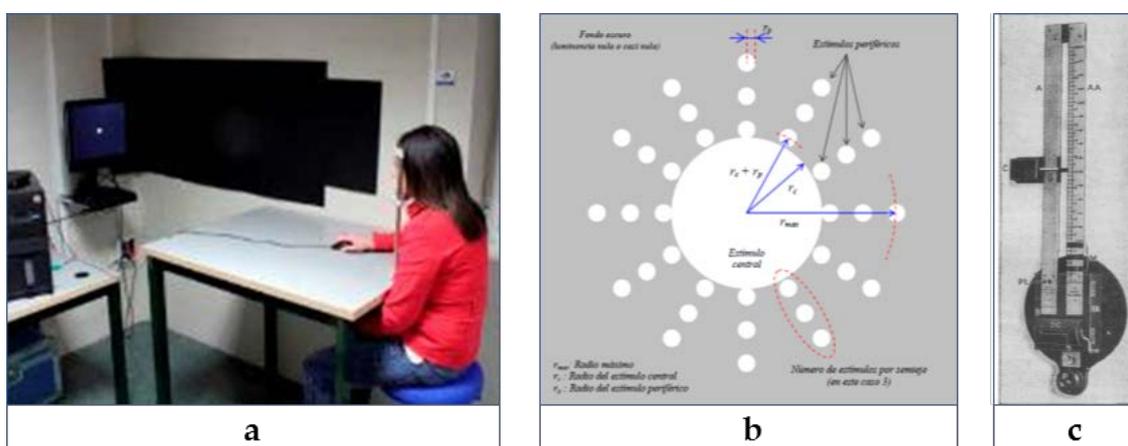


Figura 3-9. (a) Fotografía de paciente utilizando el holómetro (<http://www.ugr.es/~labvisgr/>). (b) Pantalla con los parámetros espaciales que se pueden modificar con el Software Halo 1.0. (c) Primer diseño de Elliot en 1924 (Elliott 1924).

### 3.1.4. Método de la compensación directa

En el llamado método de la compensación directa propuesto por van den Berg (van den Berg y Ijspeert 1992), se usa una fuente luminosa con forma de anillo para generar difusión de la luz en los medios oculares, a una distancia angular del centro de unos  $7^\circ$ . Ésta fuente produce una intensidad luminosa que oscila entre encendido y apagado a una frecuencia de 8 Hz. La medida consiste en observar un campo gris uniforme (que no cambia) donde hay dos zonas de prueba: un disco central inicialmente negro de 1 grado de diámetro y el anillo periférico descrito anteriormente. Cuando el anillo está encendido (Figura 3-10 a y b), éste se proyecta sobre la retina pericentral mientras una parte de su luz se dispersa y también cae sobre la fovea, con lo que el disco central ya no se ve negro sino algo gris. Al apagarse el anillo (Figura 3-10 c y d) tanto éste como el disco central se ven negros. Al alternarse el encendido y apagado del anillo, al observador también le parece que el disco central parpadea de negro a gris. Se añade entonces una cierta cantidad de luz en el centro durante la fase de apagado del anillo. Ésta es la luz de compensación y se va variando hasta que desaparece la percepción del parpadeo aparente del disco central, momento en que la luz añadida equivaldrá a la luz difundida que hay en el ojo del paciente (Figura 3-10 d).

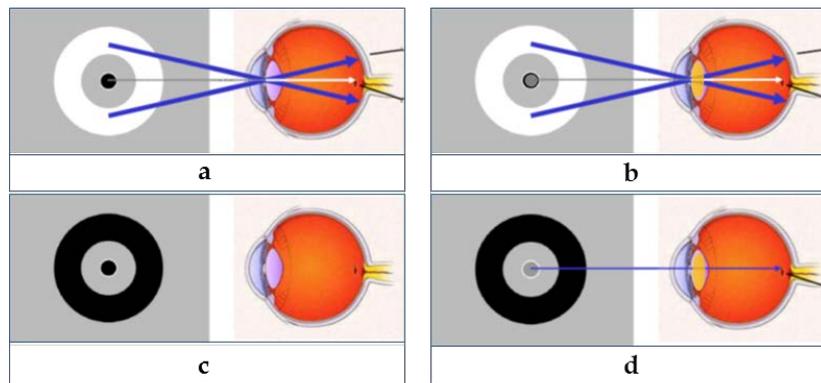


Figura 3-10. Esquema del sistema utilizado en el método de compensación directa. En las dos figuras superiores (a) y (b) se muestra como la luz proveniente del anillo alcanza regiones de la fovea debido a la desviación de la luz por difusión. En las figuras inferiores (c) y (d) se ha apagado la fuente y la luz que incide sobre la retina depende exclusivamente de la fuente de compensación. La intensidad necesaria para neutralizar el parpadeo es la correspondiente a la luz difundida (d).

### 3.1.5. Método de comparación de la compensación (C-Quant)

Con el método de compensación directa, muchos sujetos encontraban difícil discernir cuándo el estímulo central dejaba de parpadear en presencia de los continuos parpadeos del anillo. Se pasó por ello al método de la comparación de la compensación (Franssen y Coppens 2006; Coppens et al. 2006a), variante que se ha implementado para la práctica clínica en forma del dispositivo C-Quant (Oculus GmbH, Wetzlar, Alemania) (Figura 3-11 a). La principal diferencia estriba en que el círculo central queda dividido en dos mitades; una de ellas recibe la iluminación compensatoria mientras la otra mitad permanece siempre apagada (Figura 3-11 b).

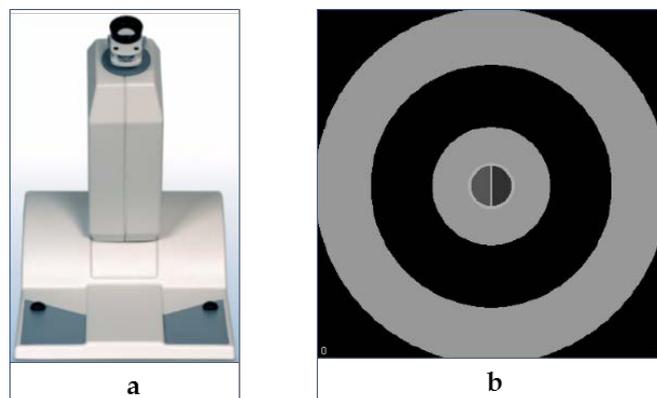


Figura 3-11. (a) Fotografía del equipo C-Quant (Oculus GmbH). (b) Test observado a través del ocular del instrumento; se puede ver como el estímulo central está dividido en dos semicírculos.

El anillo se presenta no de forma continuada, como en el método de la compensación directa, sino en breves series de parpadeos, siempre de la misma intensidad. Para cada serie o “estímulo”, aleatoriamente en una de las mitades del disco central, se presenta cierto nivel de luz compensatoria durante la fase de apagado, mientras la otra permanece negra (y aparece gris durante la fase de encendido, debido a la luz difundida que genera el anillo). El paciente debe comparar ambos lados del disco central y obligatoriamente decidir para cada estímulo cuál es el lado que parpadea con mayor intensidad (derecha o izquierda). Si escoge el lado con compensación se considera, por convención, una puntuación igual a 1; si elige el lado sin compensación la puntuación es de 0.

El instrumento incorpora un software para automatizar el proceso de medida y realiza un cálculo estadístico mediante la función psicométrica obtenida a partir de los resultados (Figura 3-12) que proporciona la difusión (*straylight*) del ojo. Ésta se cuantifica a través del valor del parámetro  $\log(s)$  relacionado con la pendiente de la función psicométrica y que da idea del valor del coeficiente de difusión  $s$ .

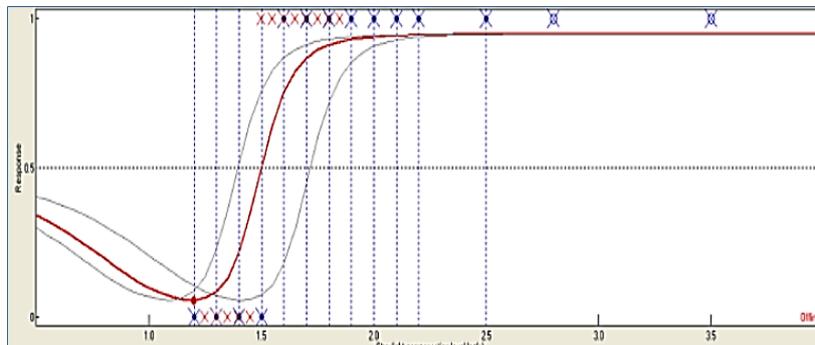


Figura 3-12. Captura de la representación gráfica de la función psicométrica que utiliza y proporciona el instrumento C-Quant (Oculus GmbH).

Proporciona también una valoración de la fiabilidad del resultado de la prueba, especificado como la desviación estándar (DE) prevista del valor de medición individual en caso de medidas repetidas ( $E_{sd}$ ) y  $Q$ , que es un criterio adicional de calidad. De acuerdo con el manual del instrumento, si  $E_{sd} < 0.08$  y  $Q > 1$ , la fiabilidad del resultado se considera que es buena y si  $E_{sd} < 0.08$  y  $Q > 0.5$ , la fiabilidad se considera que es aceptable. Sin embargo, si  $E_{sd} > 0.08$  o  $Q < 0.5$  se indica que la prueba no es fiable

Este procedimiento mide la difusión de la luz a través del método psicofísico de decisión forzada de dos alternativas y, por tanto, las respuestas del paciente están afectadas por la totalidad del sistema visual y no solo por el sistema óptico. Este aspecto en algunos casos puede ser una ventaja puesto que mide el efecto de la difusión sobre la percepción del individuo. Sin embargo, a su vez, requiere de su participación lo cual constituye un inconveniente.

En los últimos años, el instrumento ha ganado aceptación para la evaluación controlable de difusión intraocular en la práctica clínica (van Rijn et al. 2005; Franssen et al. 2006; Cervino et al. 2008; Guber et al. 2011). También ha sido utilizado para evaluar la difusión de la luz en ojos con diferentes condiciones patológicas como cataratas de diferentes morfologías (Bal et al. 2011) u ojos sometidos a iridectomía periférica con láser (Congdon et al. 2012).

## 3.2. Métodos objetivos para la medida de la difusión intraocular

En este apartado se describen los métodos objetivos relacionados con la medida de la difusión intraocular y que, por tanto, no requieren de la participación activa del paciente.

### 3.2.1. Lámpara de hendidura o biomicroscopio

Una posible forma de valorar la difusión intraocular es la utilizada mediante observación o captación de imágenes con biomicroscopio de las opacidades en los medios oculares. Sin embargo, lo que se está midiendo en este caso es la difusión hacia atrás, y tales mediciones pueden no correlacionarse biunívocamente con la difusión hacia delante que llega a la retina (van den Berg et al. 2010), y por tanto con aquella que tiene implicaciones sobre la visión del paciente. Estos sistemas, aunque no están

pensados para medir la difusión intraocular, son los más utilizados en clínica para gradar la severidad de las cataratas.

Entre los métodos de clasificación de opacidad de cristalino destaca el sistema LOCS (del inglés *Lens Opacities Classification System*) (Leske et al. 1988) que está basado en fotografías estándar que, mediante comparación a través de la observación directa o la captura de imágenes, con lámpara de hendidura, permiten gradar y por tanto, clasificar, las opacidades del mismo. Este sistema permite detectar la presencia o ausencia de cataratas, clasificarlas en función de la localización y de su extensión.

En este sistema se establece, como referencia, la localización anatómica de la opacidad dividiendo las cataratas en tres tipos principales: 1) Nuclear (NUC); 2) Cortical (COR); 3) Subcapsular posterior (SCP). Se utilizan imágenes estándar para evaluar los distintos grados de catarata. La clasificación nuclear se evalúa con dos índices NO (opacidad nuclear) y NC (coloración nuclear) para ello la observación se realiza con una altura de la hendidura suficiente como para sobrepasar la pupila y una anchura de 0,2 mm, con un ángulo entre el eje de observación y el sistema de iluminación de 45° y enfocado en el centro del núcleo (Figura 3-13 fila superior). La catarata cortical se evalúa con el índice C y se visualiza en imágenes obtenidas con retroiluminación enfocada en el plano del iris, con una altura de la hendidura de 3 o 4 mm y un ancho variable formando un ángulo de entre 3° y 5° (Figura 3-13 fila central). La catarata subcapsular posterior se evalúa con el índice P y se visualiza en imágenes obtenidas por retroiluminación con luz indirecta enfocada en la capsula posterior, con una altura de la hendidura de 3 o 4 mm y un ancho variable formando un ángulo de entre 3° y 5° (Figura 3-13 fila inferior).

Las principales ventajas de esta herramienta son la reproducibilidad de la gradación de la catarata y la concordancia entre la clasificación por observación directa y fotográfica (este acuerdo es mayor para la catarata nuclear que para la subcapsular posterior y la cortical, que tiende a ser subestimada en extensión en el caso de la gradación por observación directa (Karbassi et al. 1993). Sin embargo, la subjetividad y destreza del clínico es un elemento a tener en cuenta puesto que introduce cierta variabilidad entre examinadores (Tan et al. 2008).

La validación del LOCS se realizó mediante tres vías: la evaluación de la reproducibilidad de la clasificación clínica con lámpara de hendidura, la variación de la reproducibilidad de la clasificación con las imágenes fotográficas, y la evaluación de la correspondencia de la clasificación entre la lámpara de hendidura y las fotografías. En el caso particular de comparar fotografías se analizó la sensibilidad y especificidad del método. En general, se obtuvieron resultados muy buenos con valores de sensibilidad y especificidad por encima del 83% (excepto para el caso de la correspondencia entre lámpara de hendidura y fotografías de cataratas subcapsulares posteriores, cuya sensibilidad fue solamente del 52%).

Tras una primera evolución en la que se rectificaron algunas irregularidades (LOCS II) (Chylack et al. 1989), Chylack diseñó una nueva versión del sistema, el LOCS III (Chylack 1993), que es la que está vigente en la actualidad. Este sistema consiste en una carta que contiene un conjunto de imágenes estándares de cataratas. Está formado por seis imágenes de lámpara de hendidura para describir el color del núcleo y la opalescencia del mismo; cinco imágenes de retroiluminación para cuantificar catarata cortical y cinco para catarata subcapsular posterior. Finalmente, el nivel de severidad de la catarata es clasificada de acuerdo con una escala decimal (Figura 3-13).

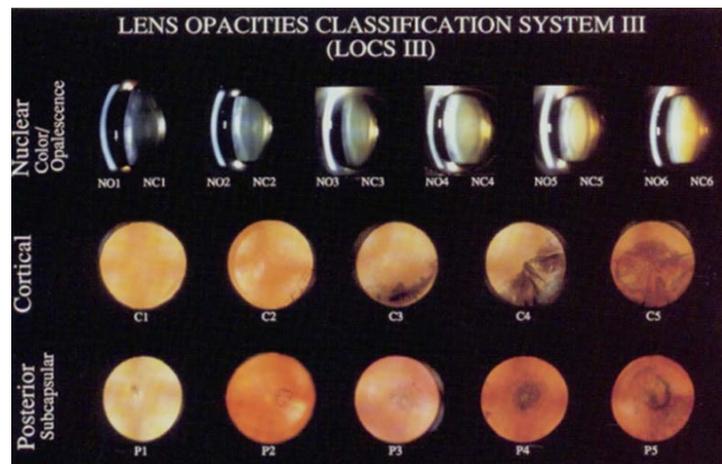


Figura 3-13. Carta con las fotografías del sistema LOCS III. Opalescencia nuclear (NO) y color nuclear (NC) son los estándares de opalescencia y color de la catarata nuclear. C corresponde a la catarata cortical y P a la catarata subcapsular posterior. Bajo cada imagen el número indica el nivel de severidad de la catarata según ésta escala.

Uno de los inconvenientes que plantea el sistema LOCS III es que no existe en su escala el valor 0, todas las imágenes estándar son límites de intervalos de la escala, lo cual obliga a que sea el examinador quien decida si la imagen que está analizando está dentro o fuera de cada uno de los intervalos representados en este sistema. El hecho de afinar la escala en cada uno de los intervalos disminuye la concordancia entre observadores, pero aumenta la sensibilidad del test; de manera que se puede dividir cada intervalo en 10 subintervalos con un valor de 0.1 unidades cada uno de ellos, cosa que permite obtener valores de 3.2, 5.4 o 2.9, por ejemplo, para cada una de las categorías.

En cualquier caso, la gradación del tipo y la severidad de la catarata con el sistema LOCS III mejora con la práctica clínica, y se ha sugerido la necesidad de un periodo de aprendizaje y entrenamiento de al menos tres meses para poder utilizar este sistema en estudios donde sea necesaria la gradación de las cataratas (Karbassi et al. 1993). La gran ventaja de este método es, sin duda, su bajo coste. Sin embargo, como se ha indicado, este sistema no proporciona información de la difusión hacia delante, que es la que tiene implicaciones sobre la función visual del paciente.

### 3.2.2. Densitometría con imágenes de Scheimpflug

El principio de Scheimpflug determina cómo la lente de una cámara, el plano imagen o ambos, deben ser inclinados para enfocar un plano que no es paralelo a la película o al sensor.

Bajo este principio se diseñaron varios tipos de cámaras que permiten enfocar a la vez todos los puntos de un plano con cierta inclinación. En el esquema de la Figura 3-14 se muestra una posible configuración de los planos de la lente, la imagen y el objeto para cumplir el principio de Scheimpflug.

Mediante este principio se han construido equipos clínicos que permiten obtener imágenes de una sección del ojo que incluyen la córnea y el cristalino, y en las que ambas estructuras están enfocadas simultáneamente.

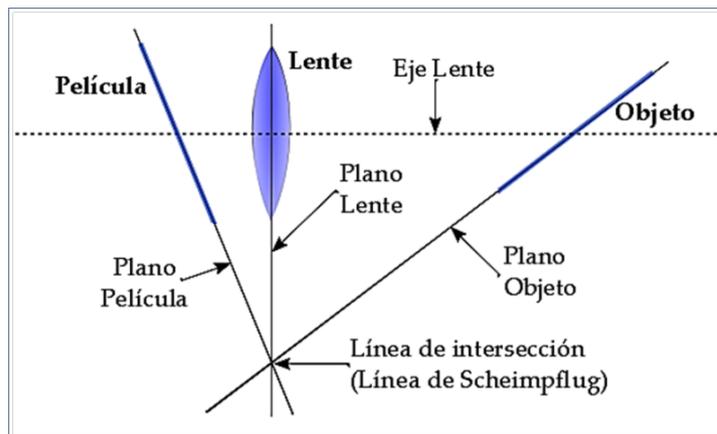


Figura 3-14. Esquema de la ubicación de los planos imagen, objeto y de la lente en un sistema basado en el principio de Scheimpflug.

En la Figura 3-15 se muestran dos imágenes de ojos obtenidas con un equipo comercial Pentacam® (Oculus Optikgeräte GmbH) que hace uso de esta técnica. Como se puede ver la observación del cristalino se debe de realizar con la pupila del paciente bien dilatada (Figura 3-15 b).

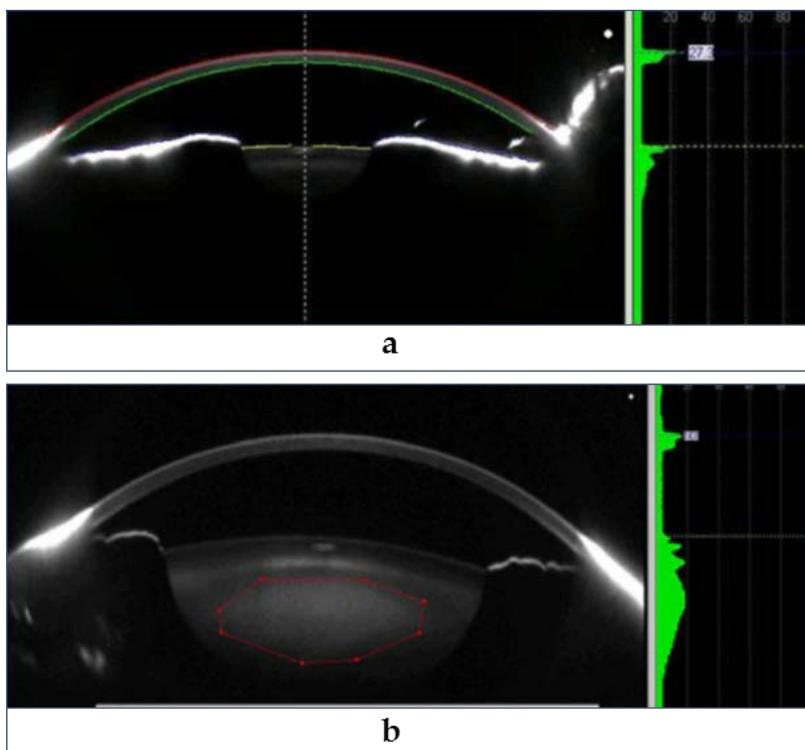


Figura 3-15. Imagen obtenida con el sistema Pentacam (Oculus Optikgeraete, GmBH). (a) Con pupila natural. (b) Con pupila dilatada.

Vivino (Vivino et al. 1993) publicó el desarrollo de un sistema que hace uso de esta técnica para realizar análisis cuantitativos densitométricos del cristalino, proponiendo una nueva técnica que divide la lente en regiones anatómicas y computa las densidades respectivas de acuerdo con las unidades de densidad óptica estándar.

Posteriormente, se propuso (Grewal et al. 2009) el *Nuclear Lens Density* (NLD) y se encontró una buena correlación del mismo con el sistema LOCS III. Actualmente, varias firmas comercializan equipos que incorporan la técnica de Scheimpflug en el registro de imágenes, como por ejemplo el Pentacam de

Oculus, el EAS 1000 de Nidek, la Zeiss Scheimpflug Cataract Video Camera y el SL-45 de Topcon, entre otros. Además, nuevos estudios confirman su utilidad clínica (Grewal y Grewal 2012).

Asimismo, es importante mencionar que este método mide exclusivamente la difusión hacia atrás o retrodifusión, es decir, la porción de luz difundida por el cristalino y que nunca alcanza la retina, lo cual puede suponer una limitación para su aplicación al diagnóstico y gradación de algunas patologías como sucede con el biomicroscopio.

### 3.2.3. Imágenes de aberrómetros

Uno de los sensores de frente de onda más ampliamente utilizado es el Hartmann-Shack (HS) (Liang et al. 1994; Prieto et al. 2000). Numerosos sistemas como aberrómetros o sistemas de óptica adaptativa hacen uso de este tipo de sensor y actualmente son comúnmente utilizados en la práctica clínica para el diagnóstico previo a la cirugía refractiva. Los aberrómetros basados en sensores HS son instrumentos que estiman el frente de onda a partir de una imagen compuesta por una matriz de puntos que se forma con la ayuda de una matriz de microlentes.

En la Figura 3-16 se muestra el esquema general de un aberrómetro basado en un sensor de HS. Está formado por una fuente puntual que consiste en un diodo láser (M), una lente colimadora (L1) y una apertura que limita el diámetro del haz o pupila de entrada (PE). Después de reflejarse en el primer divisor de haz (BS), la luz viaja a través de un sistema Badal (L2, L3) que variando la distancia relativa entre ambos compensa la refracción esférica del paciente. Una vez la luz se refleja en la retina, ésta viaja en sentido opuesto atravesando nuevamente el Badal (L2, L3) y después de atravesar el divisor de haz (BS), alcanza la matriz de microlentes (MM). Cada una de estas microlentes forma una imagen sobre la cámara CCD (Charge Coupled Device). La imagen final que se obtiene es una cuadrícula de manchas de luz (Figura 3-18). De cada una de estas manchas se obtendrá la posición del centroide, punto que se considerará para el cálculo de las aberraciones.

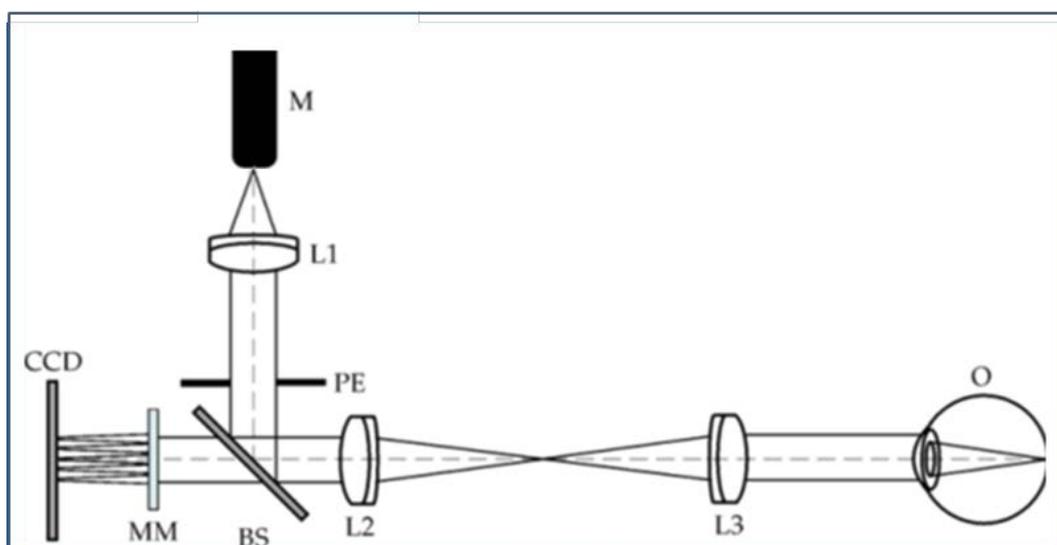


Figura 3-16. Esquema de un aberrómetro basado en un sensor Hartmann-Shack.

A partir de la diferencia observada entre la posición de los puntos formados por el frente de onda medido respecto a las obtenidas para un frente de onda de referencia, es posible establecer las pendientes del frente de onda y, posteriormente, reconstruir el frente de onda propiamente dicho (Figura 3-17).

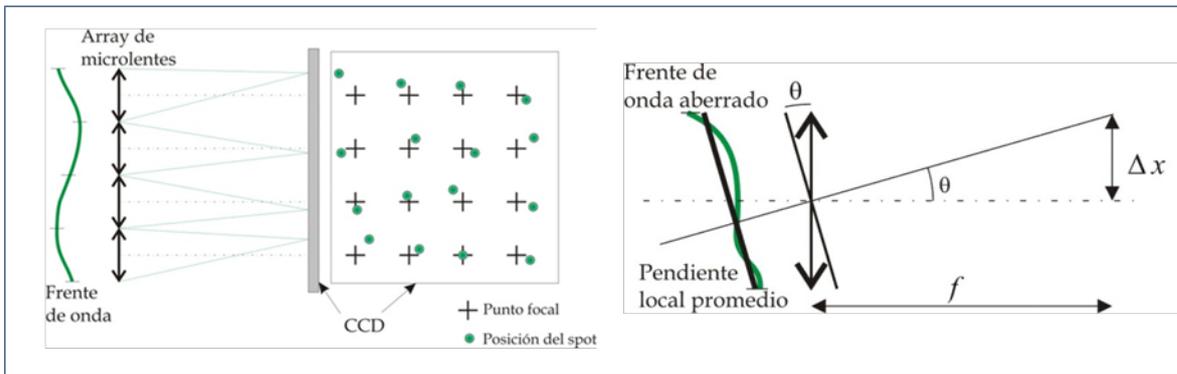


Figura 3-17. Frente de onda aberrado en verde. Conociendo la focal ( $f'$ ) de las microlentes y el desplazamiento  $\Delta x$  respecto a la posición ideal se puede conocer la pendiente puntual del frente de onda ( $\theta$ ).

La existencia de difusión intraocular no afecta a la posición del centroide calculado, motivo por el cual este sistema presenta cierta insensibilidad a la difusión. No obstante se han realizado diferentes estudios para obtener información de la difusión intraocular a partir de las imágenes de HS.

Thibos (Thibos y Hong 1999) realizó un estudio para la medida de diferentes condiciones oculares mediante un sensor de HS y así ver como dichas condiciones modificaban el patrón de aberraciones del ojo. Se incluyeron pacientes que padecían ojo seco (Figura 3-18 a), queratocono (Figura 3-18 b), catarata (Figura 3-18 c) o que habían sido sometidos a cirugía refractiva de córnea. Encontrando una buena descripción de las aberraciones del ojo en todos los casos, aunque, no encontraron una completa descripción de la degradación de la imagen por difusión.

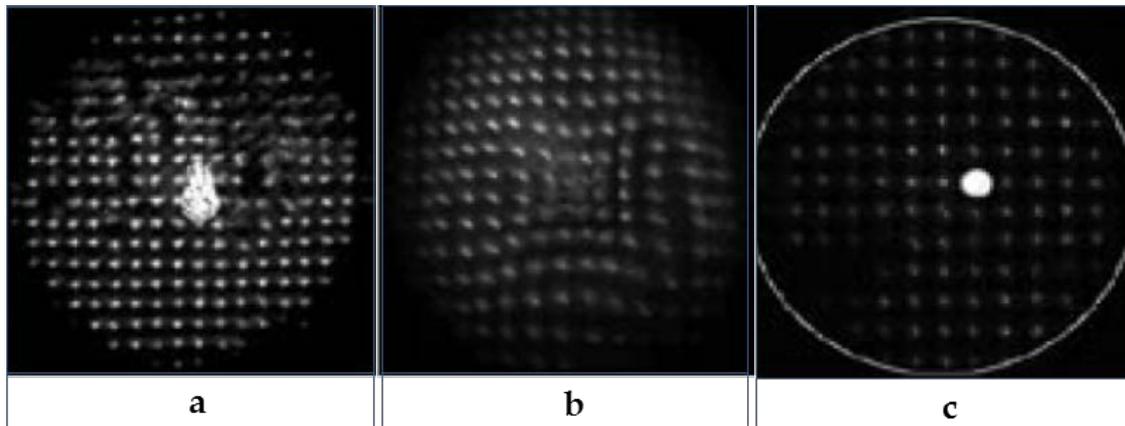


Figura 3-18. Imágenes de HS. (a) Ojo seco. (b) Queratocono. (c) Catarata cortical. (L N Thibos y Hong 1999)

Donnelly (Donnelly et al. 2004) estudió el efecto de la difusión y, más específicamente, la influencia de las cataratas nucleares, sobre las imágenes de HS y la forma de cuantificar su efecto. Este trabajo estuvo orientado principalmente a la búsqueda de un parámetro que describiera la difusión intraocular globalmente. Obtuvieron valores medios de las diferentes imágenes formadas por cada microlente con el objetivo de simplificar el resultado final permitiendo que un único valor describiera la difusión existente en el ojo y su influencia (Figura 3-19).

Posteriormente, Mihashi (Mihashi et al. 2006) utilizó dos métodos complementarios: uno basado en la variación de contraste local en cada punto y, otro comparando la PSF (*Point Spread Function*) computada con la información de las aberraciones pero sin contener la difusión y la PSF medida con

aberraciones y difusión (Díaz-Doutón et al. 2006). Con ambos métodos pudo diferenciar entre ojos normales, con cataratas, y con queratocono.

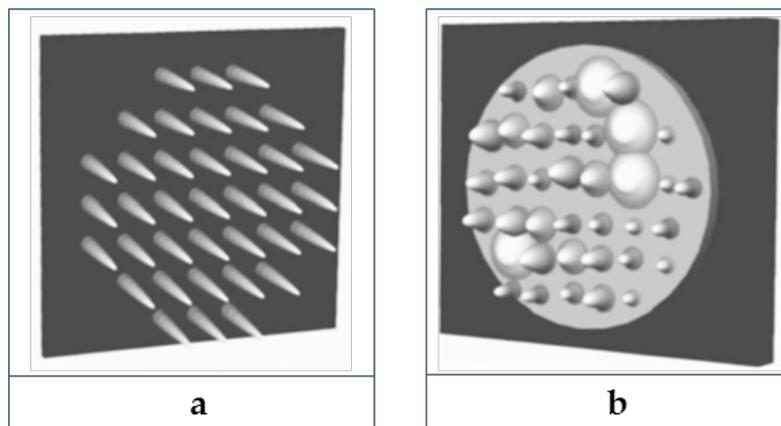


Figura 3-19. Distribución de intensidades simuladas. (a) Ojo limitado por difracción. (b) Ojo donde intervienen simultáneamente aberraciones, difusión lenticular (ensanchamiento de las PSF's) y difusión retiniana (nivel de fondo uniforme) (Donnelly et al. 2004).

Los aberrómetros de HS, hoy en día, son ampliamente utilizados en la práctica clínica con resultados muy satisfactorios en cuanto a la medida de las aberraciones en el ojo. Sin embargo, pese a que como hemos indicado se han realizado algunos intentos para cuantificar la difusión intraocular, no se han facilitado hasta la fecha valores objetivos para la clasificación de la cantidad de difusión.

Otro tipo de aberrómetro es el que utiliza el trazado de rayos láser (en inglés, *Laser Ray Tracing*) (Navarro y Losada 1997; Navarro et al. 1998). El dispositivo experimental básico propuesto por Navarro queda esquematizado en la Figura 3-20. Un objeto puntual es proyectado en la retina del sujeto por medio del doblete (L1) y el divisor de haz (BS), que producen un haz láser muy estrecho, generalmente en torno a 1 mm de diámetro o incluso menos. La posición de entrada del haz en la pupila se controla por medio de la inclinación del espejo (E). Los rayos que inciden fuera de eje, debido a las aberraciones, impactan en la retina en una posición diferente a la axial. La imagen del objeto en la retina actúa otra vez como fuente puntual, captándose finalmente su imagen con una cámara CCD. La desviación del centroide de la imagen con respecto a la posición del eje axial proporciona una medida de la pendiente del frente de onda en la posición de la pupila de entrada del sujeto. Puesto que el registro se tiene que hacer para cada una de las posiciones, el tiempo necesario para hacer un barrido de todos los puntos es uno de sus inconvenientes de esta técnica, aunque actualmente se utilizan estrategias que resuelven este problema.

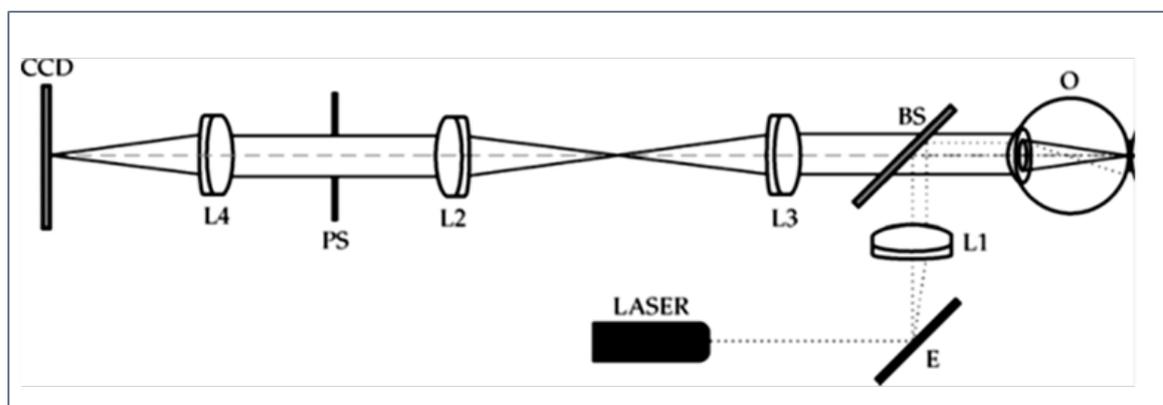


Figura 3-20. Esquema de la técnica de trazado de rayos láser.

Comercialmente, existe un instrumento (iTrace de TRACEY Technologies) que utiliza esta técnica y que permite obtener información de las aberraciones del ojo hasta el séptimo orden del desarrollo en polinomios de Zernike (Figura 3-21). El instrumento también proporciona un índice de opacidad de cada punto, relacionado por lo tanto con la difusión, pero no se encuentra ningún estudio publicado que lo haya utilizado y por consiguiente se desconoce su validez.

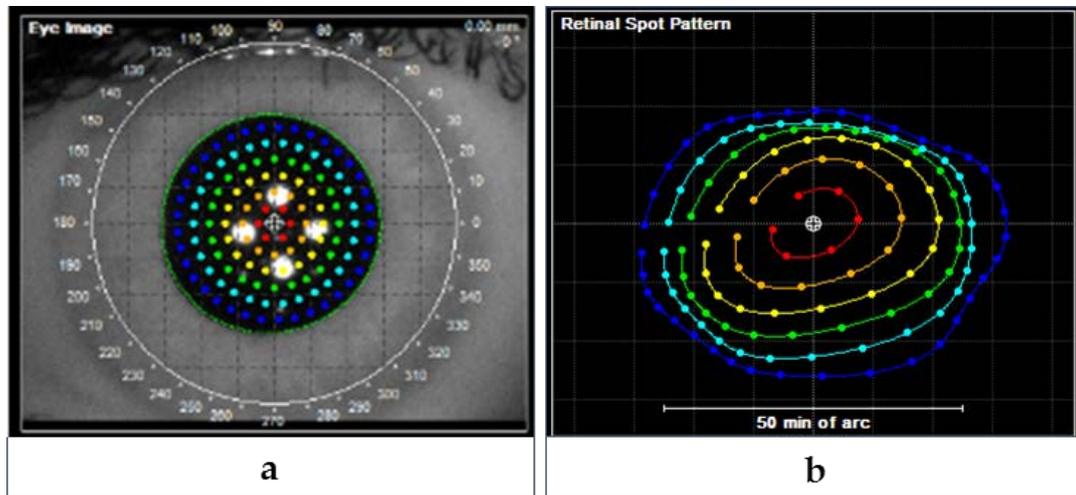


Figura 3-21. Imagen obtenida con el aberrómetro iTrace® (TRACEY Technologies) basado en el trazado de rayos láser. (a) Imagen del ojo con los puntos de entrada del láser. (b) Patrón de los puntos de incidencia en la retina.

### 3.2.4. Imágenes de sistemas de doble paso

El problema básico que se presenta a la hora de analizar la calidad de la imagen que forma el ojo en la retina es la imposibilidad de acceder al espacio imagen. La primera propuesta de solución de este problema fue aportada por Flamant hace más de medio siglo (Flamant 1955). Se trataba de un sistema oftalmoscópico que formaba la imagen de una rendija en la retina, captándose la luz reflejada por ésta mediante una placa fotográfica. La orientación de dicha rendija en diferentes ángulos proporcionaba una medida directa de la calidad óptica ocular. Estudios posteriores ratificaron la validez de dicho trabajo, aunque la duración del experimento hacía que éste fuese muy incómodo para el sujeto estudiado e imposible de implementar a nivel clínico. La introducción de nuevas tecnologías en el registro de imágenes (primero utilizando fotomultiplicadores y luego cámaras CCD) fue mejorando la técnica (Westheimer y Campbell 1962; Campbell y Gubisch 1966) que evolucionó con la utilización de una fuente puntual hasta el denominado sistema de doble paso (DP) actual (Santamaría et al. 1987).

La Figura 3-22 representa el esquema general de un sistema de DP típico. En el primer paso, la luz procedente de una fuente puntual (láser) es colimada por un doblete acromático (L1). La imagen de la fuente puntual resultante se forma en la retina del sujeto por medio de un divisor de haz (BS) (que actúa por reflexión), y los dobletes acromáticos (L2) y (L3). Estos dos dobletes conforman lo que se denomina un sistema Badal, puesto que, variando la distancia relativa entre ambos, es posible corregir la ametropía del ojo estudiado. En el segundo paso, la luz reflejada por la retina vuelve a pasar por todo el sistema, formándose la imagen en el plano de la cámara CCD mediante el objetivo (L4). Los diafragmas (PE) y (PS) actúan respectivamente como pupila de entrada y de salida del sistema, situándose en planos conjugados a la pupila del ojo. PS constituye, por lo tanto, una pupila artificial que limita la región de pupila a analizar.

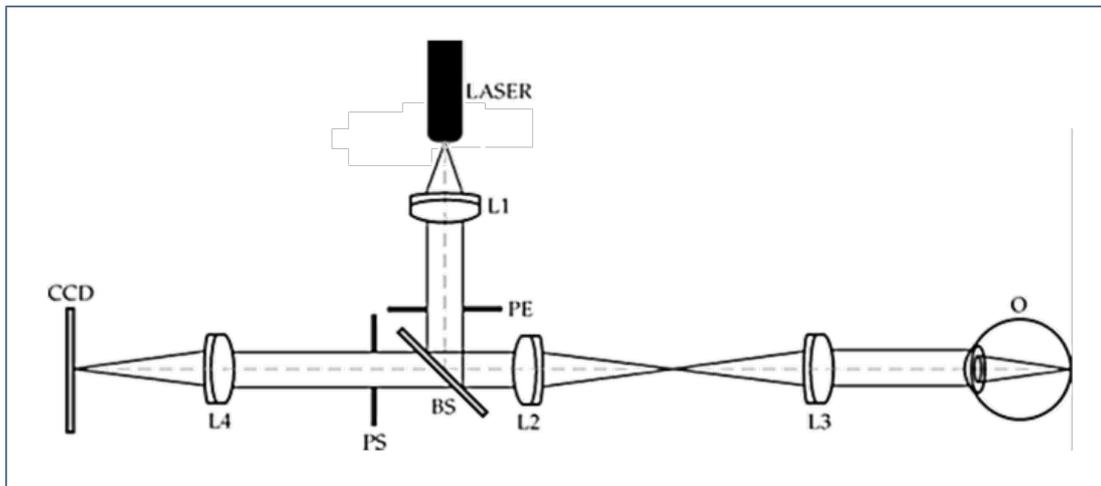


Figura 3-22. Esquema básico de un sistema de DP.

En la formación de imagen del primer paso, la distribución de amplitud en el plano imagen viene relacionada con la distribución en la entrada por su convolución con la función de impulso del sistema óptico del ojo:

$$A'(x', y') = \frac{1}{M'^2} h'(x, y) \otimes A\left(\frac{-x}{M'}, \frac{-y}{M'}\right) \quad \text{Ec. 3-9}$$

siendo  $A$  y  $A'$  la distribución de amplitudes en el plano objeto e imagen, respectivamente,  $h'$  la función impulso y  $M'$  el aumento en el primer paso. Dado que la fuente es un objeto puntual, se llega a esta expresión para la distribución de intensidad en la retina:

$$I'(x', y') = |h'(x, y)|^2 = PSF'(x', y') \quad \text{Ec. 3-10}$$

Por lo tanto, de la imagen que se forma en la retina se obtiene la forma de la PSF del ojo. Dicha función viene determinada por la pupila utilizada (efecto de la difracción de la luz), las aberraciones y la difusión introducidas por los medios oculares. Parte de la luz que llega a la retina es absorbida y el resto se refleja en una región en torno al epitelio pigmentario (Van Blokland y Van Norren 1986). Considerando la estructura tipo guías de onda de los conos, de cada uno sale luz con fase aleatoria a la del resto. Esto, unido a pequeños movimientos oculares durante la medida y microfluctuaciones de la acomodación (Arnulf et al. 1981), hace que para un tiempo suficientemente largo la retina se pueda considerar como un difusor perfecto. Por lo tanto, en el segundo paso el objeto emite luz incoherente y la distribución de intensidad sobre el sensor CCD vendrá dada por:

$$I''(x'', y'') = PSF_2(x, y) \otimes PSF_1(-x, -y) \quad \text{Ec. 3-11}$$

definiéndose  $PSF_1$  y  $PSF_2$  como la PSF del sistema en los pasos primero y segundo, respectivamente. Es decir, la distribución de intensidades en el plano de la cámara (Figura 3-23) es igual a la convolución cruzada de las PSFs de cada paso (Artal et al. 1995b). En términos de frecuencias:

$$TF[I''(x'', y'')] = OTF_1(u, v) OTF_2^*(u, v) = MTF_1(u, v) MTF_2(u, v) e^{i(PTF_1(u, v) - PTF_2(u, v))} \quad \text{Ec. 3-12}$$

donde la OTF (del inglés *Optical Transfer Function*) es la Función de Transferencia Óptica, cuyo módulo es la MTF (del inglés *Modulation Transfer Function*), y su fase la Función de Transferencia de Fase (PTF, del inglés *Phase Transfer Function*).

Por lo general, para la caracterización de la MTF de un sistema óptico no suelen tenerse en cuenta ni la fase ni la inclinación de la red.

Así, en un sistema óptico formador de imagen, la MTF se define como:

$$\text{MTF (cpg)} = \frac{C(\text{imagen})}{C(\text{objeto})} \quad \text{Ec. 3-13}$$

Esta función representa la pérdida de contraste de un sistema óptico en función de la frecuencia espacial del objeto.

La MTF del ojo se evaluó en primera instancia por medio de métodos basados en determinaciones subjetivas (Campbell y Green 1965) por la imposibilidad de medir el contraste de la imagen que se forma en la retina. Campbell y Gubisch compararon estas determinaciones subjetivas con las medidas obtenidas por el método objetivo de DP (Campbell y Gubisch 1966), que también permite la medida de la MTF del ojo. Los resultados de estos autores mostraron un buen acuerdo entre ambos tipos de datos.

Aunque el formalismo de Fourier es apropiado para el estudio de las propiedades ópticas del ojo, e incluso para el comportamiento de las células receptoras, no tendría por qué serlo en principio para el sistema neuronal que procesa posteriormente la imagen retiniana, puesto que el proceso es altamente no lineal salvo en condiciones muy restringidas. Sin embargo, en diversos trabajos (de Lange Dzn 1954; Schade 1956) aparece implícitamente la aplicación de los conceptos de análisis y síntesis de Fourier al estudio del sistema visual humano como transmisor y calibrador de imágenes. En posteriores estudios, estos conceptos aparecen ya explícitamente (Patel 1966; Campbell y Robson 1968). Campbell y Robson sugieren que el mundo visual es disgregado en la corteza visual en componentes separados de frecuencia espacial mediante el análisis de Fourier, y esta información es procesada por canales diferentes en la corteza visual.

La MTF es análoga, en cierto modo, a la FSC de un sistema óptico, pero, en el caso del sistema visual, la FSC incluye además el procesamiento neuronal de la señal. Ambos factores ópticos y neuronales contribuyen a una FSC normal, siendo los factores ópticos la mayor limitación para la visión central (Thibos et al. 1996).

Mediante un sistema de DP, se obtiene una imagen como la que se observa en la Figura 3-23 (a). Su representación 3D en pseudocolor se muestra en la misma figura (b), al igual que el perfil radial promedio de la intensidad (c).

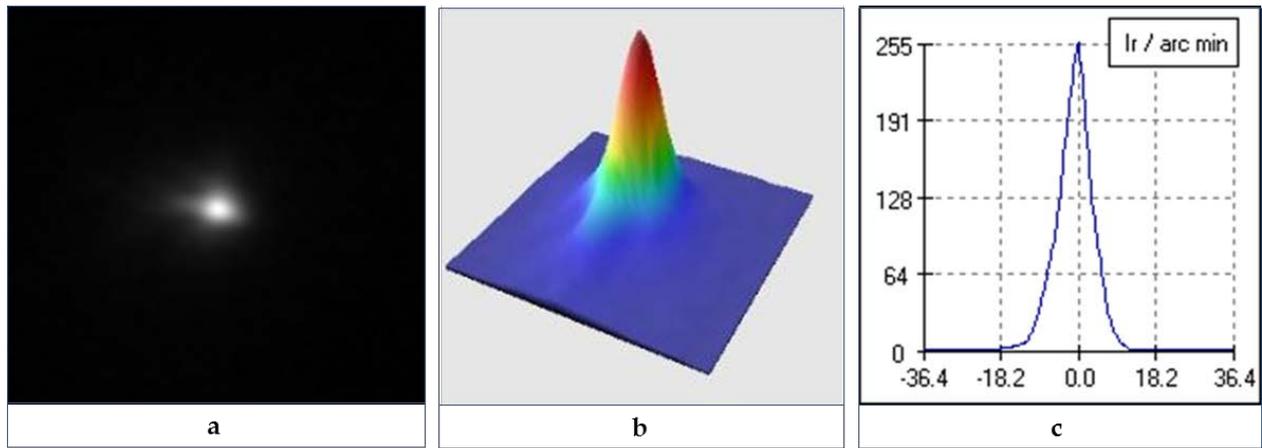


Figura 3-23. Imagen de DP de un ojo captada por el sensor CCD. (a) Intensidad en escala de grises. (b) Imagen pseudocoloreada en 3D. (c) Perfil radial promedio de intensidad.

Existen dos configuraciones posibles para el sistema de DP: la simétrica y la asimétrica.

El DP simétrico se corresponde con el caso en que las pupilas de entrada y salida del sistema son del mismo tamaño. En este caso, las OTF del primer y segundo paso serán idénticas. De esta manera, la MTF será simplemente la raíz cuadrada de la transformada de Fourier de la imagen:

$$MTF_0(u, v) = \sqrt{|TF[I''(x'', y'')]|} \quad \text{Ec. 3-14}$$

$$\theta(u, v) = 0 \quad \text{Ec. 3-15}$$

La MTF ocular obtenida de esta forma tiene el inconveniente de que, al ser los dos pasos equivalentes, se pierde la información de las aberraciones asimétricas (Artal et al. 1995a).

En el DP asimétrico, que es el habitualmente utilizado, la pupila del primer paso es de un diámetro muy reducido, de forma que en ese paso el sistema puede considerarse limitado por difracción, es decir, el ojo no tiene ningún efecto de degradación en la formación de la imagen en dicho paso. De esta forma:

$$MTF_0(u, v) = \frac{|TF[I''(x'', y'')]|}{MTF_d(u, v)} \quad \text{Ec. 3-16}$$

$$PTF_0 = \pm\theta(u, v) \quad \text{Ec. 3-17}$$

Así, se obtiene la MTF ocular para un diámetro pupilar igual al de la pupila de mayor tamaño (o la pupila natural del sujeto, dependiendo de cuál es la que limite). A partir de la fase de la transformada de Fourier de la imagen también se consigue la información sobre la PTF ocular (el signo + o - depende de qué paso esté limitado por difracción).

La MTF se considera como una buena medida de la calidad de un sistema óptico. En concreto, se suele utilizar la MTF radial, esto es, el promedio de los perfiles radiales de la MTF bidimensional, o parámetros extraídos de ésta como la razón de Strehl (RS), que es posible computar como el cociente entre el volumen bajo la MTF bidimensional y el volumen de la MTF del sistema limitado por difracción.

Se ha demostrado que la MTF radial ocular (Figura 3-24) sigue una función doblemente exponencial (Artal y Navarro 1994) del tipo:

$$MTF_r = a \cdot \exp(-b \cdot f_r) + (1 - a) \cdot \exp(-c \cdot f_r) \quad \text{Ec. 3-18}$$

donde  $a$ ,  $b$  y  $c$  son las constantes de ajuste y  $f_r$ , la frecuencia.

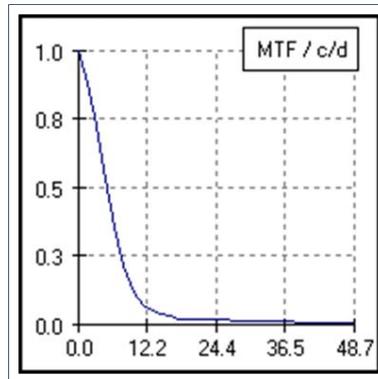


Figura 3-24. Perfil radial de la MTF promedio de un ojo medida con un sistema de DP.

Sin embargo, en la literatura aparecen otras funciones que también ofrecen buenos resultados (Watson 2013). Los parámetros de ajuste que determinan estas funciones presentan diferentes sensibilidades a la presencia de difusión en la imagen.

Díaz-Doutón y colaboradores (Díaz-Doutón et al. 2006) demostraron que las imágenes de DP contienen información acerca de las aberraciones y de la difusión intraocular, mientras que a partir de las imágenes de HS únicamente se obtiene información sobre las aberraciones, dando lugar a una sobrestimación de la calidad óptica del ojo en casos en los que la difusión es importante, como por ejemplo, las cataratas.

Actualmente, existe un instrumento comercializado llamado HD Analyzer (HDA, anteriormente OQAS II, Visiometrics, Terrassa, España) (Figura 3-25) (Güell et al. 2004) diseñado para ser usado en la práctica clínica y basado en la técnica del DP asimétrico (PE igual a 2 mm, PS variable). Este instrumento se ha mostrado muy útil para la evaluación objetiva de la calidad óptica y la medida de la difusión del ojo en numerosas condiciones oculares.



Figura 3-25. Fotografías del catálogo comercial del instrumento de DP. (Visiometrics, España). (a) Versión anterior OQAS II. (b) Versión actual HDA.

El software del instrumento permite que la captura y el análisis de imágenes se realicen de forma totalmente automatizada. Las medidas que permite realizar y los resultados que proporciona se describen a continuación.

El instrumento realiza la captura de la imagen retiniana con diferentes enfoques gracias al desplazamiento del sistema Badal que lleva incorporado. El instrumento selecciona automáticamente como mejor enfoque (*Best Focus*) el que alcanza la mayor intensidad. No obstante, el examinador puede decidir aquel que crea más apropiado (Figura 3-26).

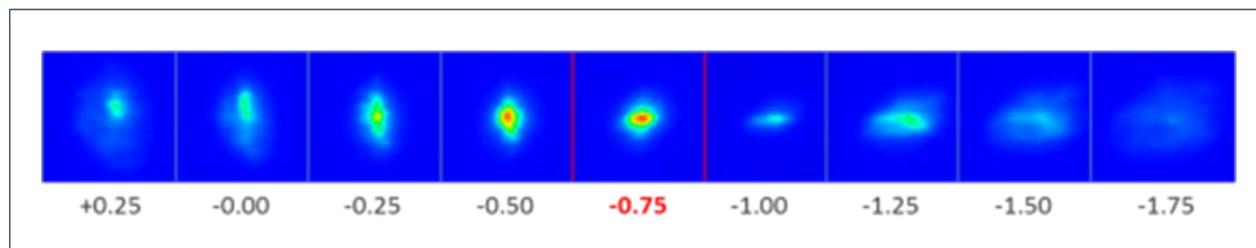


Figura 3-26. Imágenes de DP con diferentes enfoques proporcionados por el instrumento HDA.

A partir del enfoque seleccionado se capturan seis imágenes para realizar un promedio de todas ellas con el fin de realizar los cálculos oportunos sobre calidad óptica ocular y difusión intraocular. El examinador puede descartar cualquiera de ellas si lo cree oportuno.

El instrumento permite la cuantificación de la calidad óptica ocular a partir de la imagen de DP o de su MTF de la que pueden extraerse diferentes parámetros. Los más utilizados son: la RS, la frecuencia de corte de la MTF ( $MTF_{cutoff}$ ) expresada en ciclos por grado y OQAS Values (OV) a contrastes 100%, 20% y 9%.

La capacidad visual de un observador depende del contraste de la escena presentada. En la práctica clínica se suelen determinar las agudezas visuales para contrastes del optotipo del 100%, 20% y 9%. Desde el punto de vista meramente óptico, la respuesta en contraste del ojo se corresponde con el producto del contraste de entrada por el valor de la MTF para la frecuencia en cuestión. La frecuencia de corte de la MTF (asociada a un valor de MTF igual a 0) representa la frecuencia para la cual es necesario un contraste de entrada del 100% para que el optotipo pueda ser resuelto por el paciente. En el instrumento HDA, se asigna la frecuencia de corte de la MTF a la frecuencia correspondiente a un valor de MTF de 0.01 y no exactamente a un valor de 0. Esto se lleva a cabo puesto que existe cierto ruido de fondo de la cámara que hace que no existan puntos de la imagen de DP correspondientes a un valor de MTF estrictamente igual a 0. Por ello, para un contraste 20%, se obtiene su equivalente al caso del 100% a la frecuencia en que la MTF sea 5 veces mayor, es decir 0.05. El mismo razonamiento induce a tomar la frecuencia para la que la MTF toma el valor de 0.1 como referencia para hallar la estimación de la agudeza para contraste 9%.

A partir de estas frecuencias correspondientes a contrastes de 100%, 20% y 9%, y teniendo en cuenta que la AV unidad se corresponde aproximadamente con una frecuencia de 30 cpg, se normalizan los valores de las mismas tal y como muestran las expresiones siguientes:

$$OV_{100\%} = \frac{f_{100\%}}{30} \quad \text{Ec. 3-19}$$

$$OV_{20\%} = \frac{f_{20\%}}{30} \quad \text{Ec. 3-20}$$

$$OV_{9\%} = \frac{f_{9\%}}{30} \quad \text{Ec. 3-21}$$

donde OV 100%, 20% y 9% se conocen como OQAS Values.

Por lo tanto, se pueden entender estos valores como estimaciones de la AV a distintos contrastes, aunque cabe recordar que los OV sólo están afectados por la calidad óptica ocular y no por el procesado neural posterior.

La RS es un parámetro ampliamente utilizado para la valoración de la calidad de los sistemas ópticos en general. Se define como el cociente de la intensidad del pico de la imagen de un objeto puntual (PSF) formada por un sistema aberrado entre su análogo para el sistema libre de aberraciones (solo limitado por difracción).

$$RS = \frac{I_{max} \text{ de un sistema con aberraciones}}{I_{max} \text{ de un sistema sin aberraciones}} \quad \text{Ec. 3-22}$$

donde  $I_{max}$  es la intensidad máxima de la PSF.

Sin embargo, en el campo de la óptica visual, se emplea una definición de la RS, definida como el cociente entre el volumen bajo la MTF de un ojo con aberraciones y el del ojo libre de aberraciones solamente limitado por difracción (Thibos et al. 1996; Navarro et al. 1993) siendo siempre un valor menor que o igual a uno. Por su parte, el instrumento HDA proporciona el cociente entre el área bajo la MTF radial promedio de un ojo con aberraciones y el área del ojo libre de aberraciones solamente limitado por difracción. Esta definición es ampliamente utilizada en la técnica de doble paso y aceptada en la literatura especializada (Thibos et al. 2004).

Como su nombre indica, la frecuencia de corte  $MTF_{cutoff}$  representa el punto en el que la curva de la MTF del sistema óptico se hace 0. Por tanto, se puede relacionar con la mínima frecuencia discernible de una red sinusoidal con un 100% de contraste. Tal y como se ha avanzado, para evitar la influencia de posible ruido debido a la CCD y al proceso de cálculo a partir de las imágenes de DP, en lugar de un valor 0 de MTF, se escoge un valor 0.01 como punto de corte (Figura 3-27).

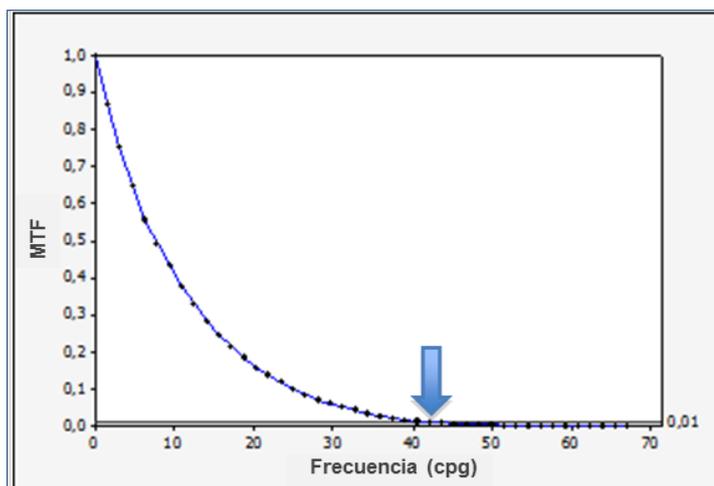


Figura 3-27. Perfil radial de la MTF con una frecuencia de corte ( $MTF_{cutoff}$ ) en 43,5 cpg.

Se puede considerar que una frecuencia de corte de 30 cpg se corresponde aproximadamente con una medida subjetiva de la AV igual a la unidad, aunque cabe recordar que en la MTF no se tienen en cuenta factores retinianos y sobre todo neurales, los cuales pueden presentar una gran variabilidad entre sujetos; esto conlleva que ambas medidas no sean del todo equivalentes. Aparte, los factores neurofisiológicos del mecanismo de la visión espacial, así como la interpretación de la escena por parte del cerebro (reconocimiento de formas, la adaptación a la calidad óptica ocular, etc.), juegan también un importante papel.

Como hemos indicado, a partir de la imagen de DP se puede obtener información de la difusión intraocular; el instrumento HDA proporciona una estimación de la misma a partir de la medida de la distribución de energía de la imagen de DP en zonas fuera de la región central. Concretamente, se calcula el parámetro OSI (del inglés, *Objective Scatter Index*) como la razón entre la cantidad de luz comprendida dentro de un área anular de entre 12' y 20' y la correspondiente a un área circular de 1' alrededor del pico central (Figura 3-28) y dividido por 10 (Artal et al. 2011).

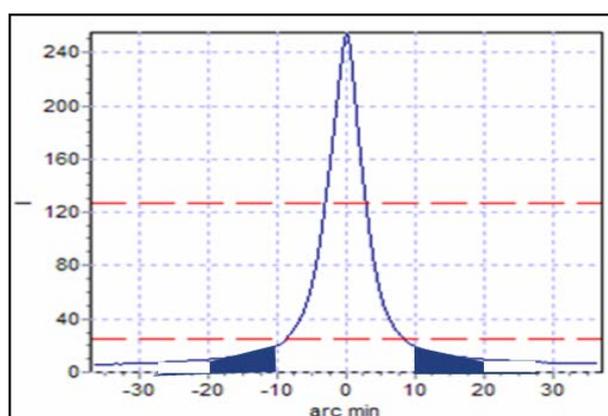


Figura 3-28. Perfil de la imagen. Pintada en azul la región evaluada para cuantificar el parámetro OSI.

Existen numerosos estudios en los que se ha validado el instrumento HDA (u OQAS II) desde el punto de vista clínico. Díaz-Doutón comparó el instrumento con la técnica de Hartman-Shack. La repetitividad ha sido analizada en pacientes sanos y jóvenes por Vilaseca (Vilaseca et al. 2010b). Mientras Saad (Saad et al. 2010) realizó también un estudio de repetitividad sobre pacientes sanos y sometidos a cirugía refractiva. En ambos casos se obtuvo una buena repetitividad del instrumento. También han sido publicados estudios clínicos en los que se proporcionan los valores de normalidad de los parámetros medidos con el instrumento tanto en población joven (Martínez-Roda et al. 2011), como en función de la

edad (Martínez-Roda et al. 2016; Kamiya et al. 2012a). Hu (Hu et al. 2015) encontró idóneo utilizar el mejor enfoque que proporciona el algoritmo del instrumento frente a utilizar la refracción subjetiva del paciente. Por otro lado, Miao (Miao et al. 2014) encontró que en elevadas miopías (superiores a -6.00 D) los valores de calidad óptica correlacionan con los de difusión intraocular.

Otros autores han analizado la calidad óptica ocular en pacientes con diferentes condiciones oculares. Por ejemplo, en pacientes con tratamiento de miopía con LIO (Kamiya et al. 2012b; Vilaseca et al. 2009a) o sometidos a cirugía refractiva (Anera et al. 2011; Vilaseca et al. 2010a; Vilaseca et al. 2009a; Ondategui et al. 2012a; Kamiya et al. 2013), en pacientes afáquicos tratados con LIO (Vilaseca et al. 2009b; Moreno et al. 2010), en pacientes con queratitis (Jiménez et al. 2009), con uveitis (Nanavaty et al. 2011) o con ambliopía (Ondategui et al. 2012b). También se han comparado los resultados con la SC (Castro et al. 2009), se han estudiado los cambios en la calidad óptica durante la rotura de la lagrimea (Kobashi et al. 2013), e incluso se han analizado casos de diplopía monocular (Pérez et al. 2010).

Respecto al parámetro de difusión intraocular OSI, Artal (Artal et al. 2011) propuso una clasificación de las cataratas basadas en este índice en la que valores de:  $OSI < 1$  corresponden a ojos sanos, valores comprendidos entre  $1 \leq OSI < 3$  se corresponden con cataratas incipientes, entre  $3 \leq OSI < 7$  con cataratas maduras y  $7 \leq OSI$  a cataratas severas. Posteriormente Vilaseca (Vilaseca et al. 2012) validó el parámetro OSI en un estudio clínico en el que se compararon 188 ojos con cataratas nucleares, corticales y subcapsulares posteriores clasificados con el sistema LOCS III y se encontró una buena correlación entre ambos métodos (Figura 3-29). También Cabot (Cabot et al. 2013) encontró una buena correlación entre el parámetro OSI y la severidad de las cataratas de diferente morfología en un estudio con 253 ojos.

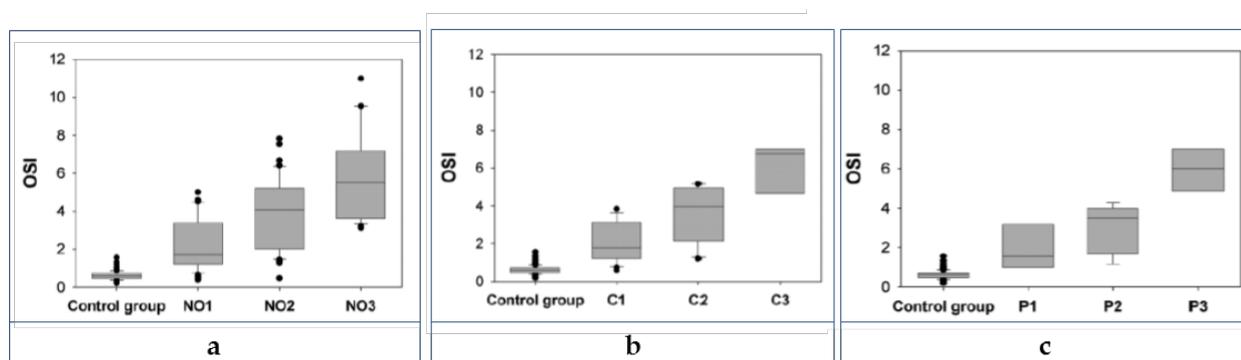
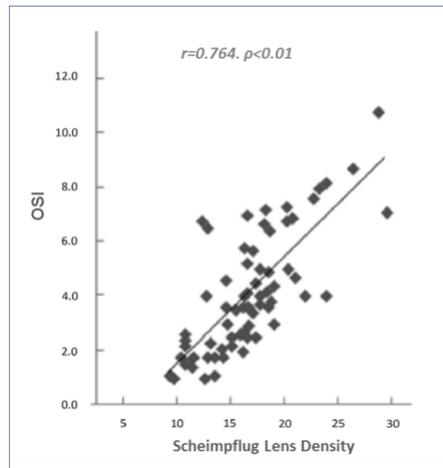


Figura 3-29. Diagramas de caja con los valores de OSI para los índices de clasificación del sistema LOCS III para cataratas. (a) Nucleares (NO). (b) Corticales (C). (c) Subcapsulares Posteriores (P). Gráficos obtenidos del estudio de Vilaseca (Vilaseca et al. 2012).

Además, Lim (Lim et al. 2014) comparó el sistema de DP, concretamente OSI, con un índice de densidad óptica basado en las imágenes de Scheimpflug, en ojos con cataratas nucleares gradadas con los índices NO y NC del sistema LOCS III. El resultado fue que había una buena correlación entre todos ellos aunque con algunas diferencias individuales clínicamente relevantes (Figura 3-30). El parámetro OSI también ha sido comparado con el método psicofísico de comparación de la compensación en pacientes sanos (Iijima et al. 2015) encontrando correlaciones moderadas ( $r=0.498$ ,  $p=0.026$ ) entre ambos parámetros y también en sujetos con cataratas (Martínez-Roda et al. 2016) obteniéndose, como es de esperar, una mayor correlación en éste último caso ( $r=0.671$ ,  $p<0.001$ ).



**Figura 3-30. Relación entre OSI y la densidad óptica de las imágenes de Scheimpflug. Imagen obtenida del estudio de Lim (Lim et al. 2014)**

El parámetro OSI también se ha mostrado útil en diferentes condiciones oculares relacionadas con la calidad de la lágrima (Benito et al. 2011; Diaz-Valle et al. 2012; Habay et al. 2014). En este sentido, para una correcta medida de la calidad óptica del ojo, y que no esté condicionada por la calidad de la lágrima, es necesario realizar las medidas con el instrumento inmediatamente después del parpadeo. Por otro lado también se ha evaluado la influencia de la inflamación de la córnea provocada durante el uso nocturno de LC (de Juan et al. 2014).

### 3.2.5. Reconstrucción de la función PSF de ángulo amplio

Parece lógico utilizar el mismo principio de DP, pero utilizando una o varias zonas más periféricas para evaluar la difusión, teniendo en cuenta que la difusión se encuentra sobre todo entre 1° y 10° de excentricidad con respecto al centro de la PSF (van den Berg et al. 2013). Entre otros, el problema viene dado en muchas ocasiones por la falta de calidad de la imagen de DP en la periferia, donde existen artefactos como los reflejos en los medios oculares, la difusión en las capas internas de la retina, la retrodifusión o el ruido de fondo.

Una posible solución para ello es la propuesta por Ginis y colaboradores (Ginis et al. 2009) en la que se realiza una reconstrucción precisa de la PSF hasta un ángulo de 8°. Para ello, se proyecta sobre la retina una fuente de luz extensa en forma de disco que, siguiendo el método de DP, captura su imagen después de su reflexión en la retina y de su doble paso a través de la óptica del ojo (Figura 3-31 b). En esta ocasión las pupilas de entrada y salida están espacialmente separadas para evitar los reflejos producidos en el primer paso.

Si consideramos el disco extenso luminoso que se muestra en la Figura 3-31 (a) con un punto negro central de dimensiones despreciables y tenemos en cuenta un área anular de radio angular  $\varphi$  de espesor  $d\varphi$ , ésta da lugar a una intensidad de luz difundida en el centro igual a:

$$I_c = 2\pi\varphi \cdot PSF(\varphi)d(\varphi) \quad \text{Ec. 3-23}$$

donde  $PSF(\varphi)$  es el valor de la función del sistema (incluyendo la difusión) para un ángulo  $\varphi$ . Si se considera el disco completo con un radio angular  $\vartheta$ , la intensidad acumulada  $I_c(\vartheta)$  en el punto central es:

$$I_c(\vartheta) = \int_0^{\vartheta} 2\pi\varphi \cdot PSF(\varphi)d\varphi \quad \text{Ec. 3-24}$$

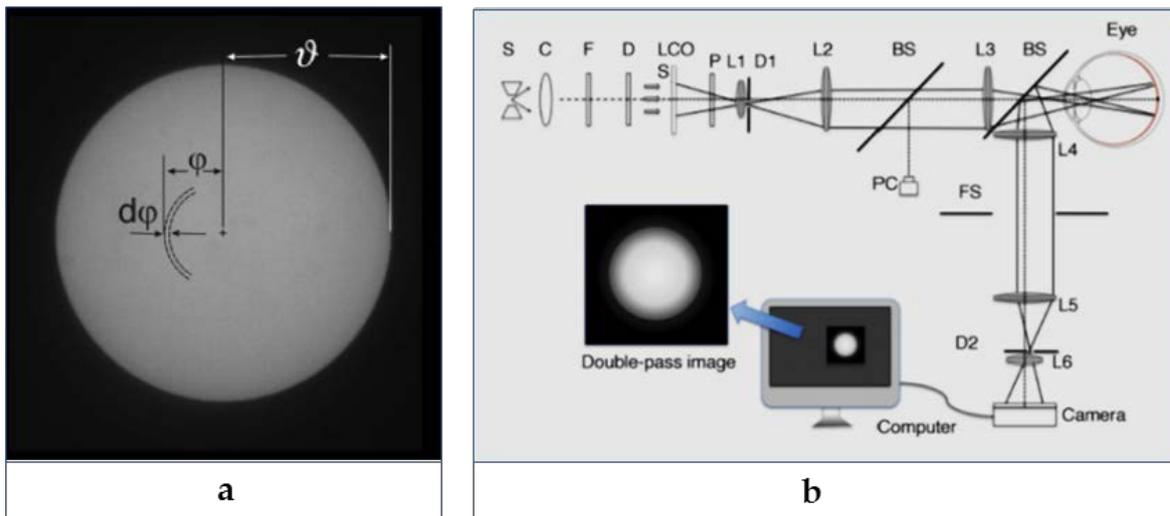


Figura 3-31. (a) Disco proyectado sobre la retina; el disco tiene un punto negro central de dimensiones prácticamente insignificantes. (b) Esquema del sistema utilizado por Ginis et al. (Ginis et al. 2012).

A partir de la medida de la intensidad en el punto central para diferentes radios de disco es posible reconstruir la función PSF y posteriormente, utilizarla para calcular la difusión:

$$PSF(\vartheta) = \frac{1}{2\pi\vartheta} \cdot \frac{dI_c(\vartheta)}{d\vartheta} \quad \text{Ec. 3-25}$$

En el experimento realizado por Ginis (Ginis et al. 2012), se utilizaron 18 discos de diferentes radios angulares comprendidos entre  $0.18^\circ$  y  $8.1^\circ$ . Para calcular la difusión se consideró que la PSF en un ángulo  $\vartheta$  incluyendo la difusión es:

$$PSF(\vartheta) = (1 - a)PSF_d + a \left( \frac{b}{(\vartheta + \vartheta_0)^n} \right) \quad \text{Ec. 3-26}$$

donde  $PSF_d$  es la PSF limitada por difracción (calculada),  $a$  es el coeficiente de difusión,  $\vartheta_0$  un pequeño ángulo próximo a 0,  $n$  es aproximadamente 2, y  $b$  es un coeficiente de normalización según la teoría de la difusión. Comparando los resultados para la difusión en áreas anulares periféricas (por ejemplo de  $5^\circ$ ) donde solo hay difusión, se pudieron determinar las diferencias en ojos reales con diferentes niveles de difusión inducidos artificialmente utilizando la siguiente expresión:

$$PSF_{dp}(\vartheta_0) = \frac{\text{pendiente}|_{\vartheta_0}}{2\pi\vartheta_0} \quad \text{Ec. 3-27}$$

Basado en esta técnica se ha desarrollado un prototipo del sistema modificado para su uso clínico llamado Sigma (Universidad de Murcia, España)(Figura 3-32) (Ginis et al. 2014).

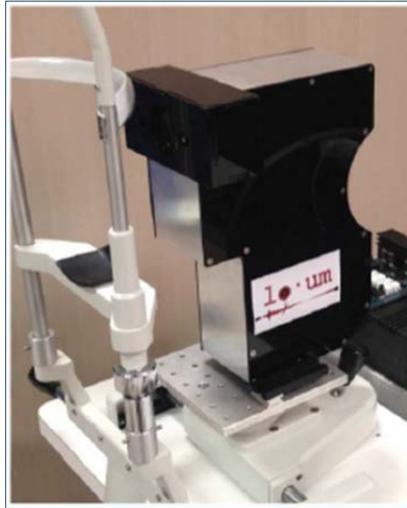


Figura 3-32. Fotografía del prototipo del instrumento Sigma (H. Ginis et al. 2014).

Este instrumento estima la difusión utilizando una aproximación de la ecuación de Stiles-Holladay (Vos 2003a) que relaciona la PSF de ángulo amplio con la intensidad velo equivalente como sigue:

$$S = \frac{S_{dp}}{2} = 2\vartheta_n^2 PSF_{dp} \quad \text{Ec. 3-28}$$

en la que S es el *straylight parameter* del ojo,  $S_{dp}$  es el *straylight parameter* calculado con el sistema de DP modificado con el que mide la intensidad que un anillo periférico provoca sobre un disco central,  $\vartheta_n$  es el ángulo de la región anular analizada y  $PSF_{dp}$  es la PSF de ángulo amplio reconstruida. En la Figura 3-33 se muestran los valores del logaritmo de S que se obtuvieron mediante este instrumento y filtros difusores.

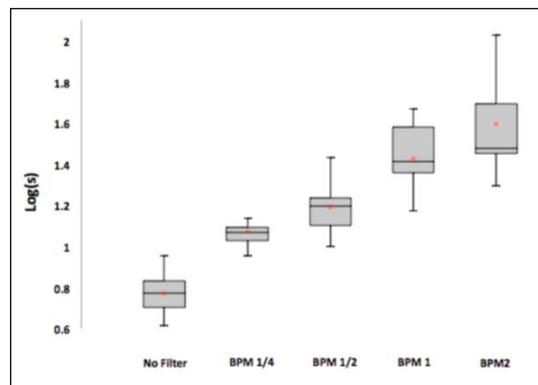


Figura 3-33. Imagen obtenida de (Ginis et al. 2014) Los diagrama de cajas representan los valores obtenidos de log(s) medidos con el sistema Sigma con ojos sin filtros y con diferentes filtros, entre ellos BMP1 y BMP2.

### 3.2.6. Imágenes de Purkinje

Las imágenes de Purkinje fueron utilizadas por Navarro (Navarro, et al. 1986) para estudiar la difusión del cristalino en primera instancia. Para ello, midió el halo producido en la tercera imagen de Purkinje (Figura 3-34 c,d) y la comparó con el de una difusión Gaussiana de superficie teórica. Con ello encontró diferencias entre cristalinios de diferente edad. La tercera y cuartas imágenes de Purkinje se corresponden con las formadas por reflexión en la primera y segunda superficie del cristalino, respectivamente. Pero estas imágenes se encuentran en diferentes planos, de ahí que en la Figura 3-34

abajo (c y d) aparezca la primera imagen desenfocada (círculo grande más brillante), a diferencia de la Figura 3-34 superior (a y b).

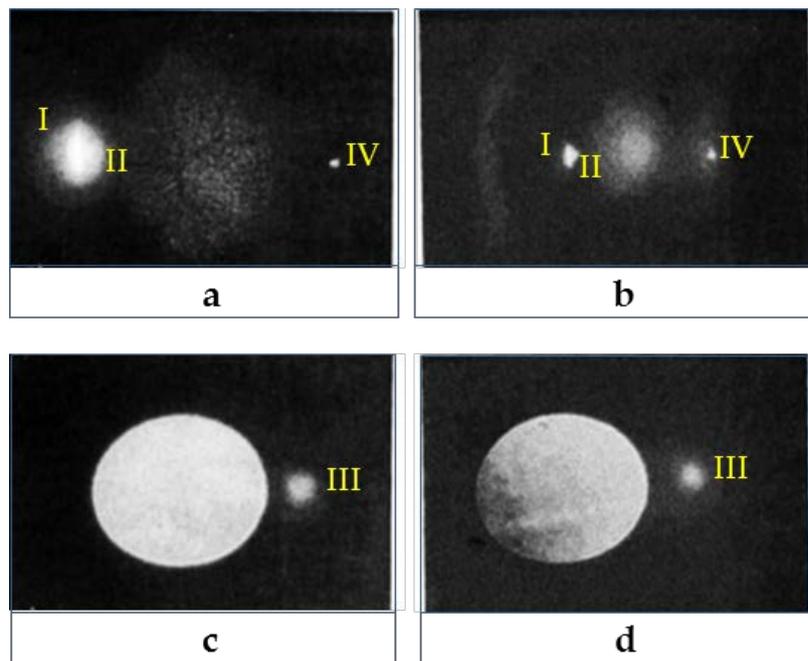


Figura 3-34. Fotografías con las imágenes de Purkinje. Arriba (a,b): primera, segunda y cuarta imágenes de Purkinje, en el centro de la imagen se aprecia enfocada la rugosidad de la primera superficie del cristalino. Abajo (c, d): Tercera imagen de Purkinje, el círculo luminoso central que se observa es la primera imagen de Purkinje desenfocada. Izquierda (a, c): sujeto de 25 años. Derecha (b, d): sujeto de 50 años. Figura tomada de la ref. (Navarro, Méndez-Morales, y Santamaría 1986).

Los avances tecnológicos permiten obtener hoy en día imágenes con mucha mejor resolución y calidad que las mostradas anteriormente. Eso hace que aparezcan nuevas soluciones basadas en la misma idea para la cuantificación de la difusión intraocular.

En este contexto, Bueno (Bueno et al. 2007) sugirió la posibilidad de medir de forma objetiva la cantidad de difusión asociada al segmento anterior del ojo, separada de la contribución de la retina, mediante un sistema experimental basado en imágenes de Purkinje (Figura 3-35). En dicho experimento, se registraba con una cámara CCD la cuarta imagen de Purkinje creada por la reflexión de un haz láser de He-Ne de 633 nm. El sujeto miraba directamente a la cámara de manera que el eje de la fuente de iluminación y el eje del sistema de captura formaban  $40^\circ$ . Utilizando un filtro de densidad neutra se realizaron dos medidas consecutivas: una que incluía la primera imagen de Purkinje saturada y otra que la mostraba sin saturar; este procedimiento permitió a los autores obtener un mayor rango dinámico de medida.

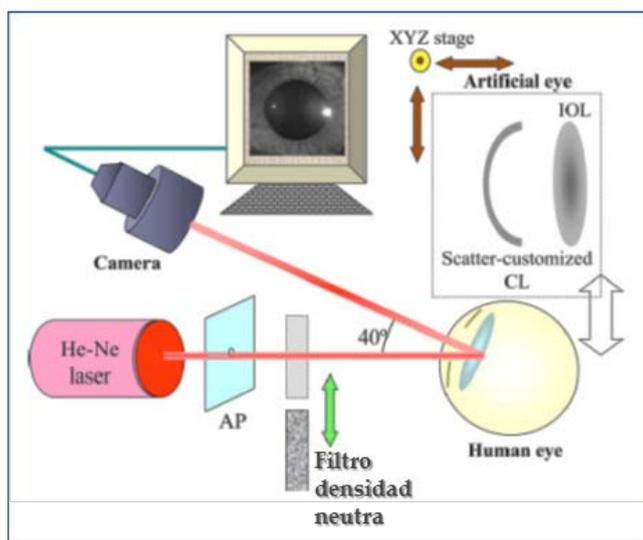


Figura 3-35. Esquema del sistema para la formación de imágenes de Purkinje. Figura tomada de la ref. (Bueno et al. 2007)

Para las dos imágenes adquiridas (Figura 3-36 a) se calculaba el perfil radial de intensidad normalizado y se computaba el área debajo del mismo. Los autores sugerían el uso del *Parameter of Scattering* (POS) definido como:

$$POS = \frac{k'_{sat}}{k'_{nosat}} \quad \text{Ec. 3-29}$$

donde  $k'_{sat}$  y  $k'_{nosat}$  son las áreas correspondientes a la imagen saturada y no saturada, respectivamente.

El sistema fue probado en pacientes jóvenes con lentes de contacto y con diferentes grados de difusión controlada. Para la captación de la imagen se utilizó un sistema con objetivo telecéntrico que permite el enfoque en diferentes planos. (Figura 3-36 b)

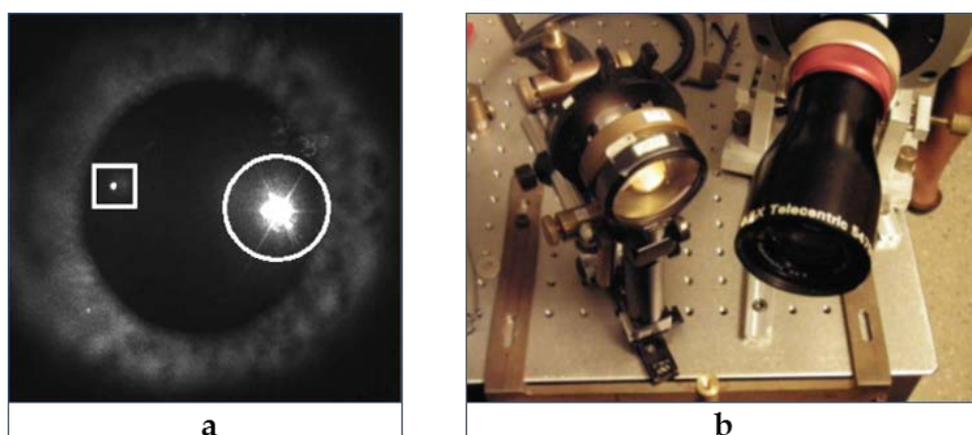


Figura 3-36. (a) Imagen obtenida con el instrumento experimental, rodeada con cuadrado IV<sup>a</sup> imagen de Purkinje, rodeada con círculo I<sup>a</sup> imagen de Purkinje. (b) Instrumento experimental del Laboratorio de Óptica de Murcia. Imágenes tomadas de la ref. (Bueno et al. 2007)

Con este sistema experimental se consiguió detectar el incremento de difusión provocados por lentes de contacto customizadas con diferentes grados de difusión. De manera que, según los autores, esta técnica es capaz de medir la cantidad de difusión producida en el segmento anterior del ojo, evitando la contribución de la retina. Pese a que podría ser una buena técnica complementaria a la medida de la difusión en el fondo ocular; hasta la fecha, no han sido publicados más trabajos utilizándola, por lo que,

se desconoce su utilidad clínica en otras condiciones de difusión intraocular como cataratas, relación con la edad o alteraciones corneales.

Aun así, la contribución de la luz difundida en la córnea y en el cristalino, no son directamente comparables, ya que se encuentran en planos diferentes y, por tanto, su contribución al halo periférico también lo será. Además, no es trivial implementar este procedimiento en un instrumento clínico comercial ya que no todos los ojos saturarán la imagen con la misma potencia del láser. Otra incógnita que suscita es la precisión del sistema de imágenes de Purkinje para medir la difusión. De manera que, serían necesarios más estudios para conocer su utilidad clínica.

---

## 4. Parte experimental

---

En este capítulo de la tesis se presentan los resultados experimentales de la misma. En primer lugar, se muestra la normalización clínica de parámetros extraídos de un sistema comercial de DP. En segundo lugar, se describe la construcción de un montaje experimental de un sistema de DP utilizando una cámara de alta sensibilidad y fuentes de iluminación láser con diferentes longitudes de onda que se ha desarrollado para la mejora de la medida de la difusión intraocular. Finalmente, se propone una nueva métrica para la medida de la difusión basada en imágenes de DP.

### 4.1. Normalización clínica de los parámetros de DP existentes para la cuantificación de la calidad óptica y la difusión intraocular

En este apartado se presentan los resultados de un estudio de normalización clínica que se llevó a cabo para delimitar los valores de referencia o de normalidad en población sana de los parámetros de calidad óptica y difusión medidos con el instrumento comercial HDA.

#### 4.1.1. Calidad óptica y difusión intraocular en población joven y sana

Pese a que existen bastantes estudios clínicos que han analizado el rendimiento óptico del ojo ofreciendo una referencia de los valores normales para una población sana (Thibos et al. 2002; Porter et al. 2001; Castejón-Mochón et al. 2002), no existía hasta la fecha ninguna publicación con los valores normales de los parámetros específicos que proporciona el único instrumento comercial disponible basado en la técnica del DP: el HDA. La inexistencia de dichos valores de referencia dificultaba el análisis de los resultados obtenidos en estudios clínicos actuales en los que se usa el citado instrumento.

Tal y como se ha dicho en el marco teórico, este instrumento mide un índice de difusión intraocular (OSI), por lo que es un equipo de suma importancia para el desarrollo de esta tesis doctoral. Además, el instrumento HDA también proporciona parámetros de calidad óptica ( $MTF_{cutoff}$ , RS, y los valores OV a contrastes de 100%, 20% y 9%) con el fin de simplificar el estudio de la calidad óptica del ojo.

Puesto que la calidad óptica ocular está afectada por la degradación natural que ocurre con el envejecimiento (Artal et al. 1993; Guirao et al. 1999), la determinación de los valores de normalidad debería realizarse sobre sujetos de diferentes edades. Como primer avance para lograr este objetivo, realizamos un primer estudio para obtener los valores de normalidad de los parámetros de calidad óptica y difusión intraocular con el instrumento HDA en una muestra homogénea de población adulta joven y sana (Martínez-Roda et al. 2011).

## *Método*

Para este estudio prospectivo, observacional, transversal, y no consecutivo fueron reclutados voluntarios jóvenes y sanos de entre el personal y los estudiantes del campus de Terrassa de la Universitat Politècnica de Catalunya (UPC), con edades comprendidas entre 18 y 30 años. Los sujetos no debían presentar antecedentes de cirugía ocular ni de ninguna patología ocular; además, se les sometió a un examen optométrico estandarizado en el Centre Universitari de la Visió (CUV) entre marzo y noviembre de 2010. Todos los sujetos firmaron su consentimiento después de ser informados verbalmente y por escrito, de la naturaleza y los detalles del estudio. El estudio clínico obtuvo la aprobación del comité ético del Hospital Mútua de Terrassa y a lo largo del mismo se respetaron los principios establecidos en la declaración de Helsinki (revisión de Tokyo 2004).

Los criterios de inclusión del estudio fueron los siguientes: AV en escala decimal 1.0 o mejor, valores normales de la FSC en condiciones fotópicas, error refractivo manifiesto entre -6.00 D y +3.00 D de esfera y cilindro inferior o igual a 2.00 D. Además, el diámetro pupilar debía ser de 4 mm o mayor para garantizar una correcta medida de la calidad óptica y la difusión con el instrumento HDA sin necesidad de dilatar la pupila.

A todos los sujetos se les realizó un examen optométrico para determinar el error refractivo subjetivo, la AV logMAR con el test de Bailey-Lovie y la SC a las frecuencias de 3, 6, 12 y 18 cpg en condiciones fotópicas con el instrumento CSV-1000E. También se realizó una exploración de polo anterior del ojo con la lámpara de hendidura para descartar opacidades y/o lesiones.

El diámetro pupilar fue medido con el instrumento HDA. Este mismo instrumento fue utilizado para obtener la difusión intraocular y los parámetros de calidad óptica con una pupila artificial de salida de 4 mm. Todas las medidas fueron realizadas por dos optometristas experimentados. La elección del primer ojo examinado de cada individuo se escogió de manera aleatoria. La componente esférica del error refractivo fue automáticamente corregida por el propio instrumento gracias al sistema de Badal que incorpora el equipo, mientras que la componente cilíndrica fue compensada externamente mediante lentes de prueba. La batería de medidas completa duraba aproximadamente unos 45 minutos por sujeto.

## *Análisis estadístico*

Para el análisis estadístico de los datos se utilizó el programa informático Minitab (versión 15.0, Minitab Inc, USA) para Windows. Para evaluar la distribución normal de todas las variables (AV logMAR, SC a 3, 6, 12 y 18 cpg,  $MTF_{cutoff}$ , RS, OV a contrastes de 100%, 20% y 9% y OSI) se utilizó el test de Kolmogorov-Smirnov. Para analizar la influencia del error refractivo (equivalente esférico y cilindro), edad, sexo y ojo (derecho o izquierdo) en los resultados del estudio, se realizó un análisis balanceado de la varianza. También fue analizada la influencia del examinador sobre los resultados. En este estudio se consideró una significancia estadística con una probabilidad (valor p) de 0.05.

De las variables de estudio se proporciona la media ( $\pm$ DE, desviación estándar) y los correspondientes rangos (mínimo y máximo). También se proporciona el límite superior o inferior de probabilidad del 95% definido como el valor medio  $\pm$  1.96 DE.

## *Resultados*

Un total de 178 voluntarios respondieron a nuestra convocatoria; 17 sujetos fueron excluidos en la entrevista previa por presentar antecedentes de lesiones corneales, ambliopía y/o problemas asociados al uso de lentes de contacto. 38 más se excluyeron con el objetivo de mantener la paridad entre los dos examinadores (los examinadores hicieron el 48.8% y el 51.2% de los exámenes). Finalmente, quedaron 123 personas de las que se examinaron 246 ojos; de éstos 65 fueron descartados teniendo en cuenta los criterios de inclusión (21 ojos por superar el error refractivo de la esfera, 16 por error refractivo astigmático superior a 2.00 D, 13 por AV menor a 1.0 en escala decimal, 15 por valores anormales de la SC), quedando finalmente 181 ojos validados para el estudio (56.4% mujeres).

La media ( $\pm$ DE) de edad de los sujetos incluidos en el estudio fue de  $22.47 \pm 3.04$  años (rango: 18 a 30 años) y éstos presentaron una ametropía con equivalente esférico medio ( $\pm$ DE) de  $1.07 \pm 1.39$  D (rango: -6.00 a +3.00 D). Concretamente, 83 ojos fueron emétopes y 98 presentaron alguna ametropía: 54 ojos tenían astigmatismo, aunque tan solo 18 presentaron astigmatismo mayor a 0.50 D. El diámetro pupilar fue medido y se obtuvo un valor medio ( $\pm$ DE) de  $6.9 \pm 0.8$  mm (rango: 4.5 to 8.5 mm).

Todas las variables analizadas (demográficas, datos clínicos y parámetros de calidad óptica) presentaron una distribución normal ( $p > 0.15$ ) con el test de Kolmogorov-Smirnov.

En la Tabla 4-1 se muestran la media, desviación estándar, y los límites correspondientes del rango de normalidad del 95% para la AV y la SC a 3, 6, 12 y 18 cpg. En el análisis de la varianza no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ( $p > 0.05$ ) de ninguna de estas variables en cuanto a sexo, edad, ojo, equivalente esférico, cilindro y diámetro pupilar; por tanto, la muestra de población se pudo considerar homogénea. Desde un punto de vista estadístico, el examinador tampoco influyó en los resultados.

Tabla 4-1. Valores de AV logMAR y SC (log) a diferentes frecuencias espaciales. Detallado por sexo (Femenino/Masculino), ojo (Derecho/Izquierdo), número de sujetos (n), media, desviación estándar ( $\pm$ DE), rango (Mínimo-Máximo) y límites de normalidad inferior y superior, respectivamente, para un intervalo de confianza del 95%.

Parámetro	Sexo	Ojo	n	Media	$\pm$ DE	Rango (Min-máx.)	Límite de Normalidad IC 95%
<b>Pruebas Psicofísicas</b>							
AV logMAR	F	D	45	-0.14	$\pm$ 0.07	$\pm$ 0.07	-0.30-0.00
		I	57	-0.14	$\pm$ 0.07		
	M	D	41	-0.13	$\pm$ 0.07		
		I	38	-0.14	$\pm$ 0.07		
SC 3 cpg	F	D	45	1.61	$\pm$ 0.22	$\pm$ 0.20	1.49-1.78
		I	57	1.56	$\pm$ 0.20		
	M	D	41	1.57	$\pm$ 0.19		
		I	38	1.55	$\pm$ 0.19		
SC 6 cpg	F	D	45	1.76	$\pm$ 0.24	$\pm$ 0.21	1.70-1.84
		I	57	1.78	$\pm$ 0.21		
	M	D	41	1.78	$\pm$ 0.20		
		I	38	1.79	$\pm$ 0.20		
SC 12 cpg	F	D	45	1.35	$\pm$ 0.22	$\pm$ 0.26	1.25-1.54
		I	57	1.40	$\pm$ 0.28		
	M	D	41	1.40	$\pm$ 0.25		
		I	38	1.33	$\pm$ 0.26		
SC 18 cpg	F	D	45	0.99	$\pm$ 0.24	$\pm$ 0.29	0.81-1.10
		I	57	0.96	$\pm$ 0.26		
	M	D	41	0.94	$\pm$ 0.29		
		I	38	0.88	$\pm$ 0.29		

En la Tabla 4-2 se muestran los resultados de los parámetros de calidad óptica y difusión intraocular que facilita el instrumento HDA. El análisis estadístico de estos parámetros no reportó diferencias significativas ( $p > 0.05$ ) en cuanto a sexo, edad, equivalente esférico, cilindro y examinador. La única excepción fue el parámetro OSI, para el que si se obtuvieron diferencias significativas del mismo con la edad ( $F=1.967$ ,  $p=0.049$ ).

Tabla 4-2. Parámetros de calidad óptica y difusión intraocular obtenidos con el instrumento HDA ( $MTF_{cutoff}$ , RS, OV100%, OV20%, OV9%, y OSI). Detallado por sexo (Femenino/Masculino), ojo (Derecho/Izquierdo) y número de sujetos (n), media, desviación estándar ( $\pm DE$ ), rango (Mínimo-Máximo) y límites de normalidad inferior y superior, respectivamente, para un intervalo de confianza del 95%.

Parámetro	Sexo	Ojo	n	Media	$\pm DE$	Rango (Min-máx.)	Límite de Normalidad
<b>Calidad Óptica</b>							
$MTF_{cutoff}$	F	D	45	45.5	$\pm 6.8$	$\pm 7.1$	24.2–55.9
		I	57	44.3	$\pm 7.3$		
	M	D	41	44.6	$\pm 7.2$		
		I	38	43.7	$\pm 7.3$		
RS	F	D	45	0.276	$\pm 0.060$	$\pm 0.060$	0.150–0.421
		I	57	0.264	$\pm 0.063$		
	M	D	41	0.274	$\pm 0.061$		
		I	38	0.258	$\pm 0.056$		
OV100%	F	D	45	1.52	$\pm 0.23$	$\pm 0.24$	0.81–1.86
		I	57	1.48	$\pm 0.24$		
	M	D	41	1.49	$\pm 0.24$		
		I	38	1.47	$\pm 0.24$		
OV20%	F	D	45	1.64	$\pm 0.31$	$\pm 0.32$	0.85–2.24
		I	57	1.56	$\pm 0.33$		
	M	D	41	1.59	$\pm 0.33$		
		I	38	1.50	$\pm 0.31$		
OV9%	F	D	45	1.73	$\pm 0.39$	$\pm 0.39$	0.83–2.60
		I	57	1.60	$\pm 0.40$		
	M	D	41	1.68	$\pm 0.40$		
		I	38	1.54	$\pm 0.32$		
<b>Difusión Intraocular</b>							
OSI	F	D	45	0.36	$\pm 0.17$	$\pm 0.19$	0.00–1.12
		I	57	0.39	$\pm 0.22$		
	M	D	41	0.38	$\pm 0.17$		
		I	38	0.41	$\pm 0.18$		

## Discusión

Los valores de AV logMAR obtenidos en este estudio concuerdan con los obtenidos en estudios anteriores similares. Eliot (Eliot et al. 1995) obtuvo valores medios de -0.13, Stonecipher (Stonecipher y Kezirian 2008) de -0.10 y Arditi (Arditi y Cagenello 1993) encontró una media de -0.10 y una AV máxima de -0.3. Por otro lado, los valores de SC (log) de la muestra estudiada son similares a los que facilita el fabricante del test CSV-1000E: 1.61 (3 cpg), 1.66 (6 cpg), 1.08 (12 cpg) y 0.56 (18 cpg). Estos valores de referencia del fabricante están basados en un estudio realizado por la *Food and Drug Administration* (FDA) del departamento de salud de los Estados Unidos de América, en el que se evaluaron pacientes de cirugía refractiva antes de la intervención, en concreto 156 ojos de 79 pacientes con edades comprendidas entre 21 y 55 años ( $36.6 \pm 9.02$  años). Los valores ligeramente superiores encontrados en nuestra muestra, sobre todo para frecuencias espaciales altas, probablemente sean debidos al mayor rango de edad utilizado en el estudio de la FDA. Asimismo, los límites de normalidad tanto de AV como de la SC reflejados en la Tabla 4-1 son consistentes con los empleados en el ejercicio clínico cotidiano.

Respecto a los parámetros de calidad óptica del ojo -  $MTF_{cutoff}$ , RS, OV100%, OV20% y OV9% - los límites de normalidad superiores carecen de importancia clínica para distinguir normalidad de anormalidad. En cambio, los límites inferiores de normalidad sí que proporcionan una valiosa herramienta diagnóstica. El límite inferior de normalidad que hemos obtenido para la  $MTF_{cutoff}$  es de 30.54 cpg; este valor era de esperar si se tiene en cuenta que una frecuencia de corte de 30 cpg en la FSC se corresponde con una AV 0.0 en escala logMAR. Por lo que respecta a la RS, el límite de normalidad obtenido es de 0.15; este valor concuerda con el encontrado anteriormente en condiciones similares por Navarro y colaboradores (Navarro et al. 1993). Para los OV a los diferentes contrastes, los límites de normalidad se han establecido en 1.01 (OV100%), 0.95 (OV20%), y 0.88 (OV9%), respectivamente, no existiendo valores de referencia publicados con anterioridad. Los valores obtenidos son consistentes con el hecho de que estos tres parámetros están normalizados para ser comparables con valores de AV decimal (Vilaseca et al. 2009a); así, un valor de 1 o superior está asociado al valor esperable en ojos sanos. Cabe remarcar la mayor variabilidad entre individuos de los parámetros relacionados con medio y bajo contraste, es decir, OV20% y OV9% (Tabla 4-2).

Para el parámetro OSI, el límite superior de normalidad se establece en nuestro estudio en un valor de 0.75. Este valor es ligeramente menor que el encontrado por Artal (Artal et al. 2011) o Vilaseca (Vilaseca et al. 2012) para ojos normales. Sin embargo, nuestro estudio se realizó sobre una población con un rango de menor edad en la que cabe esperar, por tanto, menor incidencia de difusión intraocular. Este parámetro tiene una gran relevancia clínica, ya que cuantifica la cantidad de luz difundida presente en el ojo.

## *Conclusiones*

Los resultados anteriores muestran la utilidad de la técnica de DP en la evaluación de la calidad óptica del ojo por medio de la MTF y de los parámetros relacionados, así como la para la medida objetiva de la difusión intraocular. Este estudio permite establecer los límites de normalidad en sujetos jóvenes y sanos de los parámetros de calidad óptica y difusión intraocular que proporciona el instrumento comercial HDA. Estos datos proporcionan una nueva base para la evaluación de la calidad óptica y la difusión intraocular en entornos clínicos, siendo representativos para adultos jóvenes y sanos; los mismos pueden usarse como referencia para discriminar ojos sanos de ojos con anomalías en los que la calidad óptica o la función visual están deterioradas.

### **4.1.2. Estudio de los efectos de la edad en la calidad óptica y la difusión intraocular**

En el apartado anterior hemos limitado el estudio de normalización de parámetros de calidad óptica y difusión intraocular obtenidos mediante la técnica de DP a pacientes jóvenes y sanos de edades comprendidas entre 18 y 30 años. Sin embargo, a lo largo de los años muchos autores (Calver et al. 1999; Guirao et al. 1999; Wachler y Krueger 2009) han estudiado los cambios relacionados con la edad de la función visual, fundamentalmente mediante pruebas psicofísicas.

Por ejemplo, la AV en ojos sanos normales alcanza niveles óptimos entre los 25 y los 29 años de edad y muestra una disminución gradual a partir de entonces (Elliot et al. 1995). Del mismo modo, pacientes mayores reportan problemas de SC a frecuencias espaciales intermedias y altas a partir de los 30 años (Sekuler et al. 1982); este déficit es mayor con el aumento de la frecuencia espacial (Andersen 2012; Owsley 2011).

Este declive en la función visual se ha atribuido a una disminución de la iluminancia retiniana en los ojos de edad avanzada (Weale 1988). Sin embargo, también se ha asociado a factores que van más allá de los cambios estructurales observables en el ojo y que afectan al rendimiento sensorial y perceptual, tales como la densidad de los fotorreceptores, la eficacia de la fototransducción y la regeneración del ftopigmento, y la calidad de las transmisiones sinápticas y del procesamiento de las señales en la retina y las vías ópticas (Andersen 2012; Dagnelie 2013).

Los nuevos sistemas existentes hoy en día para el análisis de la calidad óptica ocular también han sido utilizados para evaluar mejor los efectos del envejecimiento sobre la visión. Guirao y colaboradores (Guirao et al. 1999) utilizaron un sistema experimental de DP para determinar la MTF del ojo en función de la edad (específicamente en 20 participantes) y encontraron que, efectivamente, el rendimiento óptico disminuye a lo largo de la vida. Estos autores sugirieron que la pérdida de SC con la edad podría ser parcialmente explicada por un aumento de las aberraciones de alto orden (Artal et al. 1993; Guirao et al. 2000), en particular los cambios de aberración esférica y coma de la superficie corneal anterior, los cambios en las aberraciones del cristalino y la pérdida del equilibrio entre aberraciones corneales y lenticulares que contribuirían a la reducción progresiva de la calidad de la imagen de la retina.

Además, se cree que otros factores también pueden desempeñar un papel importante en los cambios de visión relacionados con la edad ya que adultos mayores siguen mostrando una reducción de la SC en comparación con otros más jóvenes, incluso si se corrigen las aberraciones monocromáticas utilizando sistemas de óptica adaptativa (AO) (Elliott et al. 2009). Así, otras variables ópticas tales como la difusión, podrían tener un papel relevante en el deterioro de la visión, además de provocar un deslumbramiento perturbador (Hemenger 1984). En este contexto, Kamiya (Kamiya et al. 2012a) encontró una correlación negativa significativa entre los parámetros relacionados con la calidad óptica del ojo y la edad, así como una correlación positiva significativa entre la difusión intraocular y la edad. Van den Berg (Van den Berg et al. 2007) utilizó el método psicofísico de comparación de la compensación y encontró que la difusión intraocular aumenta con la edad duplicándose a los 65 años de edad y triplicándose a los 77 años, con respecto a la de un recién nacido. Por otro lado, Miao (Miao et al. 2014) examinó la difusión intraocular con el instrumento HDA y encontró que los sujetos con miopía elevada presentaban mayores valores de OSI que los que tenían miopías moderadas y leves.

No existía hasta la fecha ninguna publicación con los valores de referencia para los parámetros de calidad óptica y difusión intraocular que proporciona el instrumento clínico HDA en el que se hayan incluido pacientes con un amplio rango de edades. Por otra parte, tampoco se ha analizado la relación entre estos parámetros objetivos y los déficits en la función visual, tales como la SC. Así, en este estudio se analiza la disminución de la calidad óptica del ojo y el aumento de la difusión intraocular como consecuencia del envejecimiento a través de los parámetros que proporciona el instrumento HDA. También se comparan estos valores con la disminución del rendimiento visual que tiene lugar con la edad. Con estos nuevos valores de referencia (Martínez-Roda et al. 2016), se complementan los datos facilitados en el estudio publicado con anterioridad (Martínez-Roda et al. 2011).

## *Método*

Este estudio prospectivo, observacional, transversal, y no consecutivo se llevó a cabo con voluntarios de edades comprendidas entre 31 y 70 años en el CUV de la UPC entre septiembre de 2012 y junio de 2014. El estudio siguió los principios de la Declaración de Helsinki (revisión de Tokyo 2004). Todos los sujetos dieron su consentimiento después de ser informados verbalmente y por escrito de la

naturaleza y los detalles del estudio, que obtuvo la aprobación del comité de ética del Hospital Mútua de Terrassa.

Los participantes fueron sometidos a una exploración oftalmológica y optométrica que incluyó la observación del segmento anterior con lámpara de hendidura, fotografías del fondo de ojo con cámara de retina no midriática (modelo TRC-NW6S, Topcon), evaluación de la presión intraocular con tonómetro sin contacto, retinoscopia y medida de la refracción subjetiva. También se midió la AV logMAR con un test de Bailey-Lovie y la SC con el test CSV-1000E (VectorVision, Greenville OH, EE.UU.) con la mejor corrección y bajo condiciones fotópicas a frecuencias espaciales de 3, 6, 12 y 18 cpg.

Finalmente, se llevaron a cabo medidas con el instrumento HDA obteniendo los parámetros de la calidad óptica  $MTF_{cutoff}$ , RS y los OV a contrastes de 100%, 20% y 9%, además del índice de difusión intraocular OSI. Las medidas se realizaron con una pupila de salida artificial de 4 mm. La componente esférica del error refractivo se compensó automáticamente con el propio instrumento, mientras que la componente astigmática fue compensada externamente mediante lentes cilíndricas de prueba.

Las personas a las que se detectó alguna opacidad fueron remitidas al servicio de oftalmología del CUV y se excluyeron del estudio aquellas que fueron diagnosticadas con cataratas. Sin embargo, se incluyeron en el estudio aquellas en las que se observaron cambios en el cristalino pero que se consideraron normales para la edad (esclerosis nuclear asociada a la edad). Otros criterios de exclusión fueron los siguientes: opacidades de la córnea, enfermedades del segmento anterior, evaluación anormal del polo posterior, valores de la presión intraocular por encima de 21 mmHg, película lagrimal anormal y cirugía ocular previa. Como criterios de inclusión se tuvieron en cuenta una AV con la mejor corrección de al menos 0.8 en escala decimal y refracción con equivalente esférico (SE) y cilindro (C) menor de 3.00 dioptrías (D). En los criterios de inclusión respecto al error refractivo se tuvo en cuenta la posible relación entre valores elevados de ametropía y los parámetros de calidad óptica y difusión intraocular, tal y como habían reportado algunos autores (Miao et al. 2014).

Un total de 198 sujetos participaron en el estudio. De ellos 96 fueron excluidos: 36 por presentar un error refractivo en ambos ojos superior al del criterio de inclusión, 52 por la presencia de cataratas bilaterales y ocho debido a otras razones principalmente patología corneal o de la retina, y cirugía ocular.

### *Análisis estadístico*

Los datos fueron analizados utilizando el software SPSS para Windows (versión 20.0. Armonk, NY: IBM Corp.). La significancia estadística se consideró para un valor de  $p < 0.05$ . En el anterior estudio (Martínez-Roda et al. 2011) se puso de manifiesto que las variables estudiadas no presentaban diferencias entre ojos de un mismo individuo. Es por ello que, con el fin de no doblar la información proporcionada por un mismo individuo, en este estudio se incluyó un sólo ojo de cada participante que fue seleccionado al azar.

Para evaluar la distribución normal de todas las variables analizadas se utilizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov; las variables analizadas fueron la AV y la SC, así como los parámetros de calidad óptica y la difusión intraocular ( $MTF_{cutoff}$ , RS, OV a 100, 20 y 9%, y OSI).

La relación de estas variables con la edad se evaluaron utilizando coeficientes de correlación de Spearman o de Pearson según si éstas presentaban distribuciones normales o no, respectivamente. Para la

relación entre los parámetros facilitados por el instrumento y las variables psicofísicas se realizaron correlaciones simples y parciales mediadas por la edad.

Además, para analizar los cambios en el rango de edad estudiado, los sujetos se dividieron en cuatro grupos de edad: 31-40, 41-50, 51-60 y 61-70 años. Esta distribución coincide con la utilizada por diversos autores para examinar los cambios de la función visual con la edad (Guirao et al. 1999; Guirao et al. 2000; Elliot et al. 1995; Hohberger et al. 2007).

Se utilizó la prueba del análisis de la varianza para estudiar la influencia del sexo, los ojos derecho e izquierdo, y la refracción, entre los grupos de edad. Cuando la variable era paramétrica se realizó un análisis de la varianza y una prueba post hoc de Bonferroni para establecer diferencias significativas entre los grupos de edad. Para las variables no paramétricas, se utilizaron las pruebas de Kruskal-Wallis y de Jonckheere-Terpstra.

De las variables de estudio se proporciona la media ( $\pm$ DE, desviación estándar) y los correspondientes rangos (mínimo y máximo). También se proporciona el límite inferior de probabilidad del 95% definido como el valor medio - 1.96 DE para los parámetros de calidad óptica. En cambio, para la difusión intraocular el límite superior del valor normal se calcula como la media + 1.96 DE.

Por otro lado, para el grupo de más edad (61-70 años) se calcula la sensibilidad ( $S_n$ ) y especificidad ( $S_p$ ) de los parámetros que proporciona el instrumento HDA. Para ello, se comparan los sujetos del grupo estudiado con los que fueron excluidos durante el examen clínico al ser diagnosticados de cataratas. Con el resto de grupos no es posible realizar este cálculo por falta de sujetos de los rangos de edad más jóvenes con alguna patología ocular asociada.

Por último, con el fin de estudiar la disminución de los parámetros de calidad óptica y el aumento de la difusión intraocular con la edad, se utilizaron modelos de regresión no lineal y se calcularon los coeficientes de determinación ( $r^2$ ). Los parámetros que disminuyen con la edad, se ajustaron al siguiente modelo no lineal:

$$P_y = C_1 \cdot \left(1 - 0.5 \cdot \left[\frac{y}{C_2}\right]^{C_3}\right) \quad \text{Ec. 4-1}$$

donde  $y$  es la edad,  $P_y$  es el valor a la edad  $y$  del parámetro de calidad óptica ( $MTF_{\text{cutoff}}$ , RS, OV a 100, 20 o 9%), y los coeficientes  $C_1$ ,  $C_2$  y  $C_3$  se calculan por medio de ajuste por mínimos cuadrados. Específicamente,  $C_1$  representa el valor de  $P_y$  al nacer,  $C_2$  es la edad a la que  $P_y$  disminuye a la mitad, mientras que  $C_3$  está relacionado con la forma exponencial con la que  $P_y$  disminuye.

Para el parámetro OSI, cuyo valor aumenta con la edad, el modelo utilizado es:

$$OSI_y = C_1 \cdot \left(1 + \left[\frac{y}{C_2}\right]^{C_3}\right) \quad \text{Ec. 4-2}$$

En este caso,  $OSI_y$  es el valor de OSI a la edad  $y$ , y  $C_2$  es la edad a la que OSI dobla su valor al nacer.

## Resultados

Finalmente, un total de 102 ojos sanos (51 derechos y 51 izquierdos) de 102 participantes (54% mujeres y 46% hombres) fueron incluidos en el estudio. La media de edad ( $\pm$ DE) de los pacientes fue de  $48.2 \pm 10.9$  años (rango: 31 a 70 años). El promedio del equivalente esférico de la refracción subjetiva ( $\pm$ DE) fue de  $-0.07 \pm 1.12$  D (rango: -2.88 a +2.75 D) y para el cilindro (C) de  $0.47 \pm 0.54$  D (0.00 a 3.00 D).

Adicionalmente, 36 ojos (20 derechos y 16 izquierdos) de 36 participantes (64% mujeres y 36% hombres) que no cumplieron con los criterios de inclusión, ya que fueron diagnosticados con una catarata leve (NO<4) durante el examen clínico, fueron considerados adicionalmente para compararlos con ojos sanos y calcular así la Sn y Sp de los parámetros de calidad óptica y difusión extraídos de las imágenes de DP, como herramienta para el diagnóstico de cataratas. La media de edad ( $\pm$ DE) de este grupo fue de  $66 \pm 4$  años (rango: 61 a 70 años). La media ( $\pm$ DE) del equivalente esférico de la refracción fue  $+0.63 \pm 1.18$  D (rango: -1.25 a +2.75 D) y para el cilindro (C) de  $0.43 \pm 0.55$  D (rango: 0.00 a 2.00 D).

Todas las variables relacionadas con la calidad óptica y la difusión intraocular mostraron una distribución normal ( $p > 0.15$ ); sin embargo, no fue así para las variables psicofísicas analizadas en el estudio, esto es, la AV y la SC.

Se observaron correlaciones negativas significativas entre la edad y todas las variables psicofísicas analizadas con la única excepción de la SC a 3 cpg ( $r = -0.185$ ,  $p = 0.076$ ) (Tabla 4-3). Las frecuencias espaciales más altas mostraron correlaciones negativas más fuertes; siendo la más significativa la correspondiente a 18 cpg ( $r = -0.437$ ,  $p < 0.001$ ).

**Tabla 4-3. Coeficientes de correlación (r) de Spearman (\* para variables no paramétricas) o de Pearson (\*\* para variables paramétricas) entre cada una de las variables analizadas y la edad, y la correspondiente significancia estadística (Valor p). \*Correlaciones estadísticamente significativas.**

Parámetro	Coeficiente de correlación con la edad (r)	Significancia (Valor p)
<b>Pruebas Psicofísicas</b>		
AV <sup>†</sup>	0.308*	0.003
SC (3 cpg) <sup>†</sup>	-0.185	0.076
SC (6 cpg) <sup>†</sup>	-0.223*	0.032
SC (12 cpg) <sup>†</sup>	-0.248*	0.017
SC (18 cpg) <sup>†</sup>	-0.437*	<0.001
<b>Calidad Óptica</b>		
MTF <sub>cutoff</sub> (cpg) <sup>††</sup>	-0.472*	<0.001
RS <sup>††</sup>	-0.516*	<0.001
OV100% <sup>††</sup>	-0.473*	<0.001
OV20% <sup>††</sup>	-0.528*	<0.001
OV9% <sup>††</sup>	-0.531*	<0.001
<b>Difusión Intraocular</b>		
OSI <sup>††</sup>	0.636*	<0.001

Para los parámetros de calidad óptica, la correlación con la edad fue aún más fuerte. El caso extremo se obtuvo para la difusión intraocular. La correlación en este caso fue de  $r = 0.636$  ( $p < 0.001$ ), lo que sugiere que la difusión intraocular es el cambio más relevante que aparece en el ojo con el paso de los años. Del resto de parámetros de calidad óptica, el OV100% es el que presentó una correlación

negativa más débil ( $r = -0.473$ ,  $p < 0.001$ ), mientras que la correlación negativa más fuerte se obtuvo con OV 9% ( $r = -0.531$ ,  $p < 0.001$ ). En consecuencia, se puede afirmar que la disminución de la calidad óptica con la edad es más relevante para contrastes más bajos.

Para estudiar la relación existente entre la función visual y la calidad óptica, también se calcularon los coeficientes de correlación parciales mediados por la edad. Los resultados mostraron una correlación negativa moderada entre todas las variables de calidad óptica ( $MTF_{cutoff}$ , RS y OVs) con la AV así como con la SC, con la excepción de la frecuencia espacial de 3 cpg. El parámetro de difusión intraocular OSI tan solo correlacionó significativamente con la SC a una frecuencia espacial de 18 cpg; sin embargo no se encontraron correlaciones significativas con la SC a otras frecuencias ni con la AV (Tabla 4-4).

**Tabla 4-4. Coeficientes de correlación parcial mediados por la edad entre los parámetros objetivos ( $MTF_{cutoff}$ , RS, OV a contraste 100%, 20% y 9%, y OSI) y los psicofísicos (AV, SC a frecuencias espaciales de 3, 6, 12 y 18 cpg). Correlaciones estadísticamente significativas \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.001$ .**

	$MTF_{cutoff}$	RS	OV100%	OV20%	OV9%	OSI
AV	0.282*	0.251*	0.282*	0.286*	0.264*	-0.120
SC (3 cpg)	0.053	0.037	0.053	0.056	0.034	-0.088
SC (6 cpg)	0.259*	0.195*	0.259*	0.239*	0.206*	-0.155
SC (12 cpg)	0.379**	0.265*	0.379**	0.347**	0.281*	-0.155
SC (18 cpg)	0.274*	0.212*	0.274*	0.302*	0.240*	-0.178*

Por otro lado, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes grupos de edad en relación al género, el ojo (derecho e izquierdo), y la refracción (Tabla 4-5).

**Tabla 4-5. Características de los grupos de edad establecidos (n: número de ojos, D: Dioptrías, ES: Equivalente esférico, C: Cilindro).**

Grupo Edad	n	Edad (años)		Ojos (n)		Género (n)		ES (D)		C (D)
		Media	$\pm DE$	Dcho	Izq.	Fem.	Masc.	Media	$\pm DE$	Media
31-40	24	34	$\pm 2$	11	13	12	12	-0.24	$\pm 0.92$	0.43
41-50	30	44	$\pm 3$	15	15	16	14	-0.11	$\pm 0.94$	0.41
51-60	28	54	$\pm 3$	15	13	15	13	-0.21	$\pm 1.06$	0.64
61-70	20	65	$\pm 4$	10	10	12	8	0.16	$\pm 1.41$	0.37

En la Tabla 4-6 se muestran la media ( $\pm DE$ ) de cada una de las variables psicofísicas analizadas para cada grupo de edad. De forma similar, en la Figura 4-1 se muestran los diagramas de cajas con la mediana y el rango intercuartil.

Tabla 4-6. Detalle por grupos de edad del valor de la media y la desviación estándar ( $\pm$ DE) de la agudeza visual en notación decimal (AV) y la sensibilidad al contraste (SC) a las frecuencias espaciales de 3, 6, 12, y 18 cp/g.

Grupo Edad	AV (decimal)		SC (3 cp/g)		SC (6 cp/g)		SC (12 cp/g)		SC (18 cp/g)	
	Media	$\pm$ DE	Media	$\pm$ DE	Media	$\pm$ DE	Media	$\pm$ DE	Media	$\pm$ DE
31-40	1.47	$\pm$ 0.34	1.73	$\pm$ 0.20	1.90	$\pm$ 0.27	1.54	$\pm$ 0.26	1.03	$\pm$ 0.27
41-50	1.45	$\pm$ 0.21	1.68	$\pm$ 0.26	1.85	$\pm$ 0.24	1.52	$\pm$ 0.24	1.02	$\pm$ 0.24
51-60	1.39	$\pm$ 0.22	1.64	$\pm$ 0.17	1.82	$\pm$ 0.21	1.45	$\pm$ 0.28	0.89	$\pm$ 0.23
61-70	1.00	$\pm$ 0.22	1.62	$\pm$ 0.21	1.74	$\pm$ 0.22	1.36	$\pm$ 0.35	0.63	$\pm$ 0.34

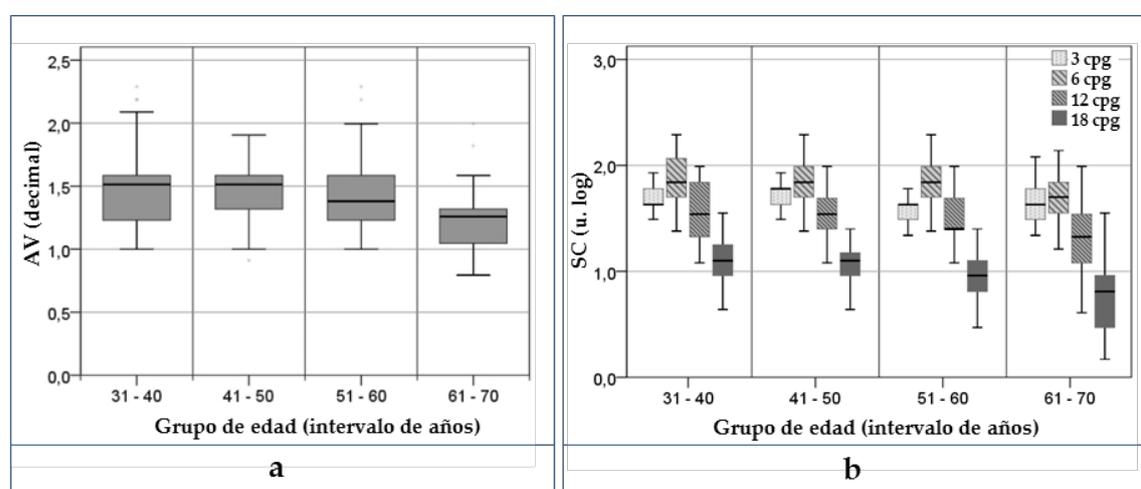


Figura 4-1. Diagrama de cajas para cada uno de los grupos de edad de: (a) AV; y (b) SC a las frecuencias espaciales de 3, 6, 12 y 18 cp/g. Las cajas muestran el rango intercuartil, la línea oscura representa la mediana y los extremos los valores mínimo y máximo.

El análisis de la varianza proporcionó diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0.05$ ) entre los diferentes grupos de edad en cuanto a la AV y la SC a la frecuencia espacial de 18 cp/g; sin embargo, las diferencias de SC no fueron significativas para las frecuencias de 12 cp/g ( $p = 0.198$ ), 6 cp/g ( $p = 0.269$ ) y 3 cp/g ( $p = 0.346$ ). La prueba de Jonckheere-Terpstra reveló que las diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0.05$ ) siempre se dan entre el grupo de mayor edad (61-70 años) y el resto de grupos.

De forma similar a las variables psicofísicas anteriores, en la Tabla 4-7 se muestra la media ( $\pm$ DE) de cada una de las variables de calidad óptica y difusión intraocular analizadas para cada grupo de edad mientras que en la Figura 4-2 se muestran los diagramas de cajas. En este caso, con el análisis de la varianza se obtuvieron diferencias significativas entre los diferentes grupos de edad en todos los parámetros de calidad óptica y en la difusión intraocular. Sin embargo, la prueba post-hoc de Bonferroni reveló un comportamiento diferente de cada parámetro. El OV100% no presentó diferencias significativas entre los grupos correspondientes a las tres primeras décadas de edad, esto es, de 31 a 60 años. En cambio, OV a 20% y 9% si presentaron diferencias significativas entre los grupos de edad de 31-40 y 41-50 años, y entre 51-60 y 61-70 años, pero no entre 41-50 y 51-60 años. Por último, al considerar la

difusión intraocular (OSI), las diferencias entre grupos fueron significativas entre los grupos de edad mayores a 50 años, pero no entre los grupos de edad más jóvenes (31-40 y 41-50).

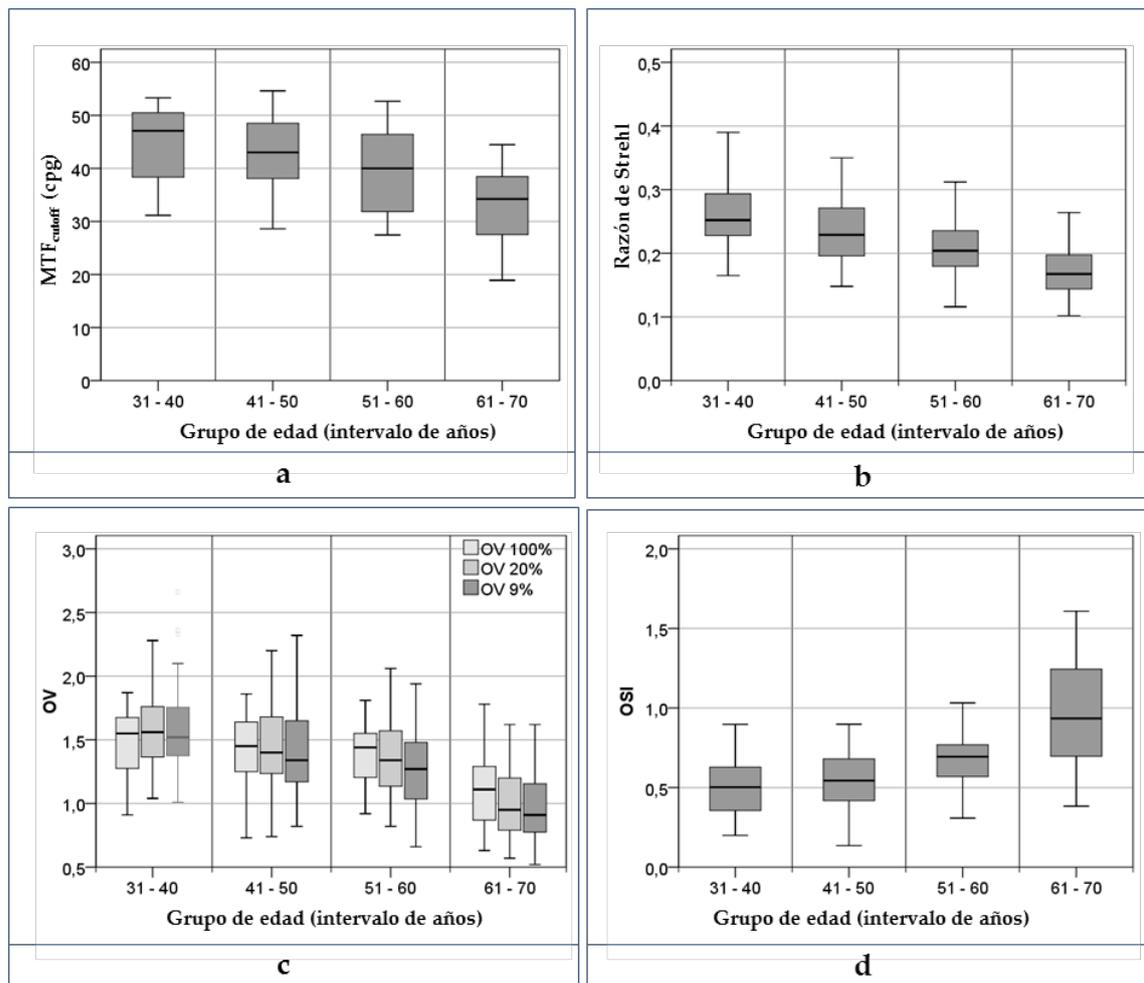


Figura 4-2. Diagrama de cajas de los parámetros de calidad óptica y difusión intraocular para cada uno de los grupos de edad: (a) MTF<sub>cutoff</sub>, (b) RS, (c) OV a contrastes 100%, 20%, 9%, y (d) OSI. Las cajas muestran el rango intercuartil, la línea oscura representa la mediana y los extremos los valores mínimo y máximo.

Por otro lado, en la Tabla 4-7 se indican los límites de normalidad para cada una de las variables analizadas. Adicionalmente, se proporciona la Sn y la Sp de cada parámetro para el grupo de mayor edad (61-70 años), con el objetivo de distinguir entre ojos sanos y aquellos afectados por cataratas. Como se puede apreciar, los límites de normalidad de los parámetros de calidad óptica propuestos en este estudio se corresponden con una sensibilidad cercana al 100% en todos los casos. En cambio, únicamente el parámetro OSI muestra una alta especificidad (Sp=82,9%), mientras que el resto de las variables no proporciona valores aceptables. Este hecho era previsible si tenemos en cuenta la mayor presencia de difusión intraocular en ojos con cataratas.

Tabla 4-7. Detalle por grupos de edad de MTF<sub>cutoff</sub>, RS, OV a contrastes de 100%, 20% y 9% y OSI. Se proporciona la media, desviación estándar ( $\pm$ DE), rango (mínimo-máximo), límite inferior de normalidad para una probabilidad del 95% (límite superior para OSI). Adicionalmente, para el grupo de 61-70 años se da la sensibilidad (Sn) y la especificidad (Sp) cuando se compara el grupo de estudio con un grupo de ojos con cataratas.

Grupo edad	Media $\pm$ DE	Rango	Límite Normal	Sn. %	Sp. %	Media $\pm$ DE	Rango	Límite Normal	Sn. %	Sp. %
<b>MTF<sub>cutoff</sub> (cpg)</b>						<b>RS</b>				
<b>31-40</b>	44.6 $\pm$ 6.8	31.1- 53.3	<b>31.2</b>			0.265 $\pm$ 0.051	0.178- 0.390	<b>0.164</b>		
<b>41-50</b>	42.8 $\pm$ 7.1	28.6- 54.6	<b>28.8</b>			0.232 $\pm$ 0.056	0.170- 0.420	<b>0.122</b>		
<b>51-60</b>	39.9 $\pm$ 7.9	27.5- 52.7	<b>24.4</b>			0.209 $\pm$ 0.050	0.128- 0.312	<b>0.111</b>		
<b>61-70</b>	32.5 $\pm$ 7.3	18.9- 44.5	<b>18.3</b>	100	63	0.179 $\pm$ 0.046	0.115- 0.264	<b>0.088</b>	100	51.9
<b>OV100 %</b>						<b>OV20%</b>				
<b>31-40</b>	1.49 $\pm$ 0.23	1.04- 1.78	<b>1.04</b>			1.55 $\pm$ 0.27	1.04- 2.07	<b>1.02</b>		
<b>41-50</b>	1.43 $\pm$ 0.24	0.95- 1.82	<b>0.96</b>			1.45 $\pm$ 0.33	0.89- 2.20	<b>0.81</b>		
<b>51-60</b>	1.33 $\pm$ 0.26	0.92- 1.76	<b>0.81</b>			1.31 $\pm$ 0.32	0.82- 1.98	<b>0.67</b>		
<b>61-70</b>	1.08 $\pm$ 0.24	0.63- 1.48	<b>0.61</b>	100	63	0.99 $\pm$ 0.27	0.57- 1.57	<b>0.46</b>	100	52.9
<b>OV9 %</b>						<b>OSI</b>				
<b>31-40</b>	1.60 $\pm$ 0.33	1.05- 2.36	<b>0.95</b>			0.46 $\pm$ 0.15	0.23- 0.70	<b>0.75</b>		
<b>41-50</b>	1.40 $\pm$ 0.38	0.92- 2.59	<b>0.66</b>			0.55 $\pm$ 0.19	0.14- 0.86	<b>0.93</b>		
<b>51-60</b>	1.25 $\pm$ 0.34	0.66- 1.94	<b>0.58</b>			0.70 $\pm$ 0.15	0.31- 1.03	<b>0.99</b>		
<b>61-70</b>	0.99 $\pm$ 0.31	0.57- 1.56	<b>0.39</b>	100	51.9	0.96 $\pm$ 0.35	0.38- 1.56	<b>1.64</b>	100	82.9

La Figura 4-3 muestra la función SC de cada grupo de edad; se puede observar como dicha función permanece prácticamente inalterada hasta la década de los 50 años. A partir de esta edad se observa una reducción progresiva con cada década, siendo la disminución más notable a frecuencias espaciales más altas.

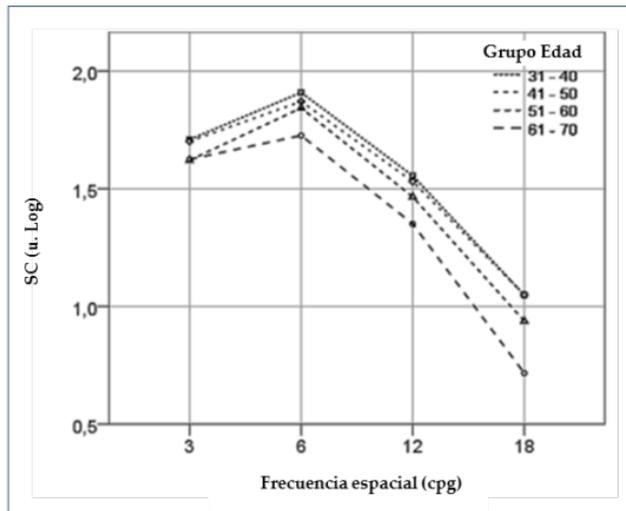


Figura 4-3. Función de sensibilidad al contraste de cada uno de los grupos de edad, los puntos indican la media para cada una de las 4 frecuencias espaciales de 3, 6, 12 y 18 cpg.

En la Figura 4-4, para resaltar las diferencias de las variables con la edad, se muestra la razón de cada una de las variables analizadas para cada grupo de edad con el grupo de 31-40 años. Se observa como la RS experimenta una disminución aproximadamente lineal de alrededor el 10% por década entre los 30 y los 70 años. En cambio, esta disminución de la calidad óptica no se corresponde con la reducción observada en las variables psicofísicas (AV y la SC) ya que éstas se mantienen prácticamente estables hasta los 50 años de edad. Además, la SC a la frecuencia de 18 cpg es la que experimenta un mayor descenso, con una pérdida asociada de aproximadamente un 30% en el grupo de 61-70 con respecto al de 31-40 años. Para el resto de frecuencias espaciales, la disminución de la SC es menor siendo de tan solo un 5% para la frecuencia de 3 cpg. La AV únicamente presenta una disminución apreciable de aproximadamente un 15% en la última década.

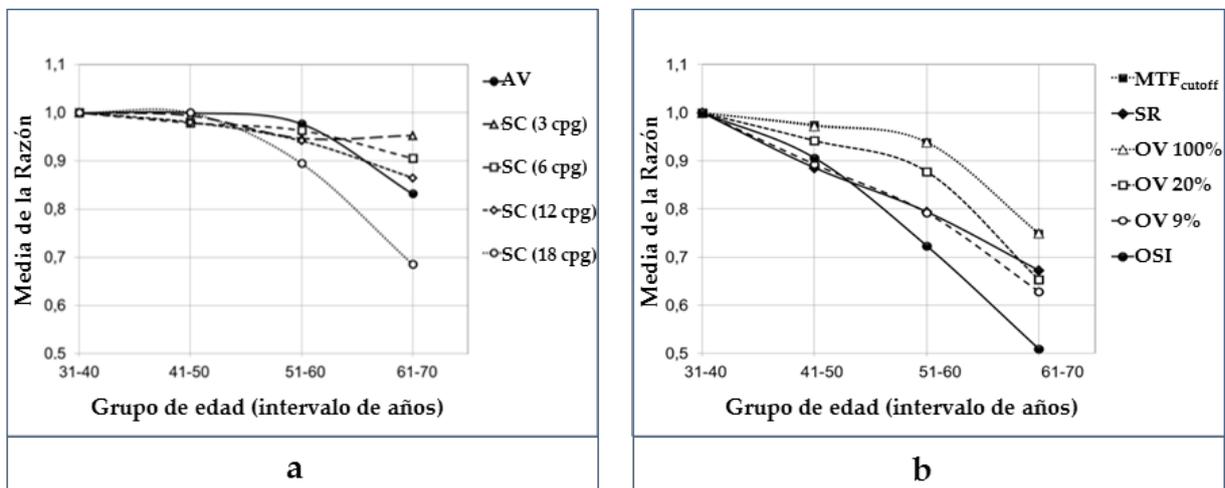


Figura 4-4. Razón media entre cada grupo de edad con el grupo de 31-40 años de todas las variables analizadas. (a) Variables psicofísicas. (b) Variables de calidad óptica y difusión intraocular. Para el parámetro OSI se presenta la inversa de la razón puesto que aumenta su valor con el empeoramiento de la calidad óptica al contrario que el resto de parámetros.

Con respecto a los otros parámetros que describen la calidad óptica ocular (MTF<sub>cutoff</sub> y OV), los relacionados con alto contraste no se ven tan afectados por la edad como los de bajo contraste. En particular, MTF<sub>cutoff</sub> y OV100%, ambos estrechamente relacionados con la AV, sufren una disminución de

aproximadamente el 25% en el rango de edades estudiado. Sin embargo, el descenso es más pronunciado para los parámetros relacionados con contrastes más bajos, es decir, OV20% y OV9% con una pérdida ligeramente menor al 40%. Para la RS, la pérdida total es de aproximadamente el 35%. El parámetro OSI es el más afectado con la edad; presenta un aumento del 50% entre el grupo más joven y el de mayor edad. Este incremento es particularmente relevante a partir de los 60 años (Figura 4-4 b).

La Tabla 4-8 muestra los coeficientes de ajuste del modelo no lineal que se aplica a las diversas variables en función de la edad; se proporcionan también los correspondientes intervalos de confianza del 95% y los coeficientes de determinación ( $r^2$ ). Para los parámetros relacionados con la MTF, el coeficiente de determinación es bastante menor que para el parámetro de difusión intraocular. El OV100%, o equivalentemente la  $MTF_{cutoff}$ , presenta el cambio menos marcado con la edad y no es hasta los 72 años (Tabla 4-8: C<sub>2</sub>) que disminuye a la mitad de su valor de referencia. También se puede ver que cuanto menor es el contraste, más progresiva es la reducción observada (Tabla 4-8: C<sub>3</sub>).

**Tabla 4-8. Coeficientes C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub> e intervalo de confianza del 95% (IC 95%) del modelo no lineal (de la página 55) para los 5 parámetros de calidad óptica ( $MTF_{cutoff}$ , RS, OV a contrastes de 100%, 20% y 9%), y para la difusión intraocular (OSI) en función de la edad. ( $r^2$ : coeficiente de determinación).**

	C <sub>1</sub>	IC 95 %	C <sub>2</sub>	IC 95 %	C <sub>3</sub>	IC 95%	$r^2$
<b>Calidad Óptica</b>							
<b><math>MTF_{cutoff}</math></b>	44.1	41.1 - 47.1	72.1	67.2 - 77.1	6.1	1.8 - 10.0	0.279
<b>RS</b>	0.308	0.150 - 0.466	70.7	53.2 - 88.2	1.6	1.4 - 4.7	0.268
<b>OV100%</b>	1.47	1.37 - 1.57	72.1	67.2 - 77.1	6.1	2.9 - 10.0	0.280
<b>OV20%</b>	1.56	1.39 - 1.73	69.2	65.1 - 73.4	4.6	1.3 - 7.9	0.319
<b>OV9%</b>	1.71	1.26 - 2.15	68.4	61.3 - 75.5	2.6	0.4 - 5.6	0.289
<b>Difusión Intraocular</b>							
<b>OSI</b>	0.46	0.35 - 0.56	63.0	55.8 - 70.1	4.3	2.8 - 6.4	0.467

## Discusión

A partir de estos datos se puede concluir que, en promedio, el parámetro OSI duplica su valor a los 63 años de edad (Tabla 4-8: C<sub>2</sub>) y que su valor aumenta con la edad aproximadamente a la cuarta potencia (Tabla 4-8: C<sub>3</sub>). Estos resultados son similares a los encontrados por otros autores que utilizaron métodos subjetivos para la medida de la difusión intraocular (Rozema et al. 2010).

En concordancia con otros trabajos publicados anteriormente (Owsley 2011), el presente estudio confirma que la función visual - en términos de SC y AV (Figura 4-4) - se mantiene aproximadamente invariable hasta los 50 años. A partir de esta edad empieza a mostrarse una disminución de las capacidades visuales y en general, se observa una caída pronunciada a partir de los 60 años. Dicha disminución en SC es mayor para altas frecuencias espaciales.

Con respecto a los parámetros de calidad óptica, el declive con la edad presenta diferencias entre los parámetros de alto y bajo contraste. Los parámetros  $MTF_{cutoff}$  y  $OV_{100\%}$ , es decir, aquellos relacionados con la resolución de estímulos de alto contraste, no experimentan un marcado descenso hasta después de los 50 años. En cambio, los parámetros relacionados con contrastes menores, como  $OV$  a 20% y 9%, e incluso parámetros más globales como la  $RS$ , sufren un descenso más progresivo con el envejecimiento. Cabe remarcar que el primer grupo de edad considerado en este estudio (31-40 años) presenta valores muy similares a los encontrados para personas de edades comprendidas entre los 18 y 30 años (Martínez-Roda et al. 2011). De estos resultados se concluye que, en general, hasta los 40 años de edad no existe un descenso significativo de la calidad óptica ocular y que a partir de esta edad se inicia un declive que es más pronunciado para resolver estímulos de bajo contraste, como ya se ha comentado anteriormente y, coincide con lo reportado por varios autores. Así, se puede afirmar que la medida de la  $AV$  puede subestimar la pérdida funcional de la visión que sufren muchas personas mayores, mientras que las medidas realizadas en condiciones de bajo contraste ( $SC$ ) o luminancia reducida revelan alteraciones significativas en una gran parte de éstas (Haegerstrom-Portnoy et al. 1999). Algunos autores han atribuido estos cambios a la reducción de la iluminación en la retina debido a la miosis pupilar, a la disminución de la transparencia de los tejidos oculares, especialmente el cristalino, y al aumento de las aberraciones ópticas del ojo con el envejecimiento (Owsley 2011; Guirao et al. 2000). En la evaluación de la difusión intraocular mediante el parámetro  $OSI$  destaca el aumento potencial del mismo con la edad, duplicando el valor base en la última década analizada (61-70 años). Estos resultados concuerdan con los de otros estudios que han utilizado diferentes métodos para evaluar la difusión intraocular y que reportan un rápido aumento de la difusión intraocular después de los 45 años (Hennelly et al. 1998; van den Berg et al. 2007).

Cabe señalar la utilidad de los límites de la normalidad de las variables relacionadas con la calidad óptica y la difusión intraocular presentados en este trabajo. Los valores de  $S_n$  y  $S_p$  obtenidos para cada variable apoyan el hecho de que podrían ser utilizados para mejorar el diagnóstico precoz de ciertas enfermedades oculares. En especial, el  $OSI$  parece un parámetro óptimo para la detección de cataratas.

Kamiya y colaboradores (Kamiya et al. 2012a) también midieron la  $MTF_{cutoff}$ , la  $RS$  y el parámetro  $OSI$  en una población de 100 ojos de observadores de edades comprendidas entre 20 y 69 años mediante el instrumento HDA. Sus resultados son similares a los encontrados en este estudio en términos de  $RS$ ; este parámetro disminuye progresivamente con la edad en ambos casos. Sin embargo, estos autores encontraron una disminución lineal con la edad de la  $MTF_{cutoff}$  ( $r = -0,606$ ), mientras que nuestros resultados muestran un marcado descenso solo después de los 50 años. Con respecto al  $OSI$ , los autores observaron una correlación positiva entre la difusión intraocular y la edad ( $r = 0,691$ ) y lo atribuyeron al aumento de la difusión intraocular que se produce en ojos más viejos, como resultado de la disminución en la transparencia del cristalino y la córnea. Estos resultados están de acuerdo con nuestros resultados, ya que  $OSI$  también aumenta con la edad y, en particular después de los 50 años. Sin embargo, la relación encontrada en nuestro estudio dista mucho de ser lineal, sino que sigue más bien la forma de una función potencial.

De acuerdo con estudios anteriores, este trabajo demuestra que la pérdida de visión con la edad es puramente óptica ya que las medidas de calidad óptica ocular realizadas con técnicas objetivas también presentan un empeoramiento con el envejecimiento, tal y como otros autores han sugerido (Artal et al. 1993; Guirao et al. 1999). De hecho, en nuestro estudio se aprecia que este declive empieza a ser significativo a partir de la década de los 30 años de edad, especialmente para la  $RS$  y  $OV$  a bajo contraste.

Sin embargo, los resultados también sugieren que estos déficits ópticos son compensados durante las primeras décadas de la vida adulta a través de factores sensoriales y perceptivos que preservan la función visual hasta la edad de 50 años. Los mecanismos neurológicos implicados para la conservación del proceso visual son poco conocidos (Owsley 2011). Sin embargo, algunas investigaciones recientes sugieren que el aprendizaje perceptual junto con la plasticidad del sistema visual podrían compensar la función visual en personas mayores (Greenwood 2007; Jones et al. 2006). Los resultados obtenidos en este estudio ponen de manifiesto que más allá de los 50 años esta compensación se vuelve menos efectiva, lo que provoca finalmente una disminución en el rendimiento visual (Figura 4-4).

## *Conclusiones*

Nuestro estudio corrobora que la función visual, la calidad óptica ocular y la difusión intraocular experimentan cambios con la edad. En particular, las modificaciones mayores se observan con los parámetros de calidad óptica relacionados con estímulos de bajo contraste y sobretodo con la difusión intraocular. Estos resultados sugieren que los déficits ópticos son compensados durante las primeras décadas de la vida adulta a través de factores sensoriales o perceptivos, en particular, hasta la edad de 50 años. Nuestro estudio también aporta valores de referencia para las personas de hasta 70 años de edad de calidad óptica y la difusión intraocular medidos mediante la técnica del DP. Estos valores pueden ser útiles como información de diagnóstico complementaria para detectar la presencia de cataratas incipientes o, en general, otras opacidades en la óptica del ojo.

### **4.1.3. Evaluación de la difusión intraocular en ojos con cataratas: comparación de la técnica de DP y el método de la compensación por comparación**

En los dos estudios anteriores se ha llevado a cabo un proceso de normalización de los parámetros de calidad óptica y difusión intraocular proporcionados por el instrumento HDA tanto en pacientes jóvenes como mayores, pero, en cualquier caso, sanos. En este estudio se realizan medidas clínicas de difusión intraocular mediante el uso del instrumento HDA y los resultados se comparan con los proporcionados por el instrumento C-Quant, también disponible comercialmente. Tal y como se ha mencionado en el marco teórico de esta tesis, dicho equipo permite la evaluación de la luz difundida presente en el ojo, aunque de forma no objetiva, a diferencia de la técnica de DP, sino mediante la realización de medidas psicofísicas.

Dicho estudio se llevó a cabo sobre ojos que presentaban cataratas de tres morfologías diferentes: nucleares (NUC), corticales (COR) y subcapsulares posteriores (SCP); así como en un grupo control (GC) de ojos sanos. En el estudio se establece una comparación cuantitativa entre el parámetro  $\log(s)$  proporcionado por el instrumento C-Quant y el parámetro OSI, obtenido con el HDA, y se estudia la relación existente entre ambos. Además, se analiza la relación entre estos resultados y los obtenidos mediante métodos empleados en la práctica clínica habitual, tales como la SC y el sistema de gradación de cataratas LOCS III. Adicionalmente, también se evalúan los parámetros de calidad óptica que proporciona el instrumento HDA en ojos con cataratas.

## *Método*

Este estudio prospectivo, observacional, transversal, y de casos no consecutivos se realizó en el Hospital de Terrassa entre septiembre de 2013 y mayo de 2014 bajo la supervisión de dos oftalmólogos. Todos los sujetos firmaron su consentimiento después de ser informados verbalmente y por escrito, de la

naturaleza y los detalles del estudio. El estudio clínico obtuvo la aprobación del comité ético del Hospital de Terrassa y a lo largo del mismo se respetaron los principios establecidos en la declaración de Helsinki (revisión de Tokyo 2004).

Los criterios de inclusión considerados fueron los siguientes: pacientes diagnosticados de cataratas que acudían al servicio de oftalmología para su control, con equivalente esférico de la refracción manifiesta entre -6.00 y +6.00 D y cilindro menor a 3.00 D. Los criterios de exclusión establecidos fueron padecer alguna otra patología ocular y/o presentar más de una tipología de catarata (catarata mixta).

Un total de 112 pacientes con diferentes morfologías y grados de cataratas participaron en el estudio. De ellos, 14 pacientes fueron excluidos debido a no conseguir valores fiables con el instrumento C-Quant, 10 debido a la presencia de cataratas mixtas, 6 porque no cumplían con los criterios de inclusión para el equivalente esférico, y 4 debido a la falta de imágenes correctas con el HDA. Para las personas que tenían cataratas bilaterales se seleccionó un solo ojo (derecho o izquierdo) al azar, siempre que se mantuviese la proporcionalidad en los distintos grados de cataratas (especialmente para los valores extremos). Además, 10 ojos sanos de 10 sujetos con edades similares a las de los pacientes de cataratas se consideraron como grupo control.

Tras la visita oftalmológica pre-operatoria en la que se excluyeron los pacientes con antecedentes de patología ocular (excepto cataratas), los pacientes fueron sometidos a una evaluación optométrica para determinar la refracción subjetiva, la AV con la mejor corrección con el test de Bailey-Lovie y la SC con el test CSV-1000E (VectorVision, Greenville OH, EE.UU.) a las frecuencias de 3, 6, 12 y 18 ciclos por grado (cpg). Después de provocar la midriasis de la pupila mediante la instilación de 0.2 ml de tropicamida (1%), las cataratas se clasificaron mediante observación con la lámpara de hendidura de acuerdo con el método de gradación LOCS III basado en: opalescencia nuclear (NO1, NO2, NO3, NO4), catarata cortical (C1, C2, C3) y catarata subcapsular posterior (P1, P2, P3, P4). Se excluyeron las cataratas mixtas con más de un tipo morfológico. El criterio para considerar cataratas mixtas fue que un mismo ojo presentara dos gradaciones simultáneamente (NO, C o P) y que las mismas fueran superiores a 1. No fue posible encontrar durante el ensayo ninguna catarata cortical clasificada como C4 y con índices NO o P inferiores a 2. Esta clasificación se llevó a cabo de forma independiente y paralela por parte de un equipo de oftalmólogos y de un equipo de optometristas. Los resultados fueron coincidentes en la mayoría de los casos y, en caso de desacuerdo, la clasificación fue revisada por el oftalmólogo.

El protocolo incluyó la medida de la difusión intraocular obtenida con el instrumento C-Quant. Los valores más altos de log(s) indican mayor difusión de la luz dentro del ojo y, en consecuencia, una mayor sensibilidad al deslumbramiento. Como se ha comentado en el apartado 3.1.5, el instrumento proporciona una valoración de la fiabilidad del resultado de la prueba (Esd) y, un criterio adicional de calidad (Q). De acuerdo con el manual del instrumento, si  $Esd < 0.08$  y  $Q > 1$ , la fiabilidad del resultado se considera que es buena y si  $Esd < 0.08$  y  $Q > 0.5$ , la fiabilidad se considera que es aceptable. Sin embargo, si  $Esd > 0.08$  o  $Q < 0.5$  el manual del instrumento advierte que los resultados pueden no ser fiables. Los ojos que cumplían esta última condición fueron excluidos del análisis en este estudio. Esta medida se realizó con pupila natural antes de utilizar el midriático.

Por otro lado, también se midió la difusión intraocular en términos de OSI por medio del instrumento HDA. En este caso, las mediciones se llevaron a cabo sin dilatar la pupila y usando un diámetro de pupila de salida artificial de 4 mm. La refracción esférica del paciente fue corregida automáticamente por el sistema Badal que incorpora el propio instrumento, mientras que el

astigmatismo se corrigió con una lente cilíndrica externa (con una precisión de 0.25 D). Todo ello con el objetivo de obtener la mejor imagen posible en la retina.

Además, para obtener una medida cuantitativa de la calidad óptica ocular también se consideraron en el estudio la RS y la frecuencia de corte de la MTF ( $MTF_{cutoff}$ ), ambos parámetros que proporciona el instrumento HDA.

### *Análisis estadístico*

El análisis estadístico se realizó utilizando el software SPSS para Windows (versión 22.0. Armonk, NY: IBM Corp.). La significancia estadística se consideró para  $p < 0.05$ . Para evaluar la distribución normal de las distintas variables analizadas (la AV y la SC), así como los parámetros de calidad óptica y la difusión intraocular ( $MTF_{cutoff}$ , RS, y OSI) se utilizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov.

Para comparar los diferentes grupos (ojos con diferente tipo de catarata y del grupo control) se utilizó la prueba de la t de Student de muestras independientes para las variables paramétricas y el test de la U de Mann-Whitney en el caso de variables no paramétricas.

Se utilizó el análisis de la varianza (ANOVA) para probar si las diferencias en términos de  $\log(s)$ , OSI,  $MTF_{cutoff}$ , RS, AV, y SC entre los diferentes grados de cataratas según LOCS III eran estadísticamente significativas. También se utilizó la prueba ANOVA para establecer si existían diferencias significativas en términos de  $\log(s)$  y OSI en ojos con distinta tipología de catarata (NUC, COR y SCP).

Además, se calculó el coeficiente de correlación parcial de Pearson ( $r$ ) mediado por la edad con el fin de evitar sesgos en el análisis de la relación de la difusión intraocular ( $\log(s)$  y OSI) con la calidad óptica ( $MTF_{cutoff}$  y RS) y con las pruebas psicofísicas (AV y SC). También se computó la correlación entre los dos parámetros  $\log(s)$  y OSI.

Por último, con el fin de cuantificar la precisión diagnóstica de  $\log(s)$  y OSI para distinguir entre los sujetos con cataratas y los del grupo control se calculó el área bajo la curva ROC (del inglés, *Receiver-Operating Characteristic*) (Zweig y Campbell 1993). Y el máximo índice de Youden (J) (Youden 1950), que se puede considerar como punto de corte para distinguir entre ojos sanos y enfermos y para calcular la Sn y la Sp (Saunders et al. 2015) correspondiente. El índice Youden es igual a la suma menos la unidad, de las dos fracciones que muestran las proporciones de los sujetos diagnosticados correctamente dentro del grupo de ojos con catarata y del grupo control, respectivamente:

$$J = \text{Sensibilidad} + \text{Especificidad} - 1 \quad \text{Ec. 4-3}$$

### *Resultados*

Un total de 78 ojos de 78 pacientes con cataratas y 10 ojos de 10 pacientes control fueron finalmente incluidos en el estudio. En la Tabla 4-9 se presentan los datos demográficos de los pacientes y el número de ojos incluidos en cada grupo. Se puede observar que los ojos derechos e izquierdos se dan con la misma probabilidad para toda la muestra, y en particular, para cada tipología de cataratas. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el equivalente esférico entre los ojos correspondientes a los tres tipos de cataratas ni con el grupo de control, aunque el rango de valores fue claramente mayor dentro del grupo de pacientes con cataratas.

Tabla 4-9. Datos demográficos de los pacientes del grupo con cataratas y del grupo control: sexo, ojo (derecho o izquierdo), número de ojos, equivalente esférico de la refracción subjetiva. \* Para esta variable se da la media  $\pm$  desviación estándar (rango: mínimo a máximo).

	Grupo con Cataratas	Grupo Control
Sexo (Hombres/Mujeres)	43 / 35	4/6
Ojos (derechos/izquierdos)	37 / 41	4/6
Número total de ojos	78	10
Equivalente Esférico (D)*	0.44 $\pm$ 2.36 (-5.50 to 5.75)	-0.47 $\pm$ 1.24 (-2.20 to 1.25)

En la Tabla 4-10 se muestra la distribución de la media de edad de la muestra analizada.

Tabla 4-10. Distribución de la edad de la muestra estudiada según el tipo y grado de la catarata. La gradación con LOCS III se indica con NO para catarata nuclear (NUC), C para catarata cortical (COR) y P para catarata subcapsular posterior (PSC). Se proporciona la media de la edad, desviación estándar ( $\pm$ DE), mínimo (mín.) y máximo (máx.). También se muestra el número de ojos (n) en cada grupo considerado.

Distribución Edad	Clasificación LOCS III	Media $\pm$ DE (años)	Rango (mín. – máx.)	
<b>Grupo Control</b>	<1 (n=10)	58 $\pm$ 4	52 - 65	
<b>Grupo con Cataratas</b>	<b>NUC</b>	Total (n=35)	70 $\pm$ 9	47 - 86
		NO1 (n=8)	74 $\pm$ 6	67 - 85
		NO2 (n=12)	67 $\pm$ 10	47 - 83
		NO3 (n=9)	68 $\pm$ 9	55 - 86
		NO4 (n=5)	74 $\pm$ 5	68 - 81
	<b>COR</b>	Total (n=18)	69 $\pm$ 6	57 to 79
		C1 (n=3)	67 $\pm$ 6	62 to 74
		C2 (n=8)	68 $\pm$ 7	57 to 79
		C3 (n=7)	71 $\pm$ 4	66 to 77
	<b>SCP</b>	Total (n=25)	69 $\pm$ 9	47 to 85
		P1 (n=4)	64 $\pm$ 5	57 to 69
		P2 (n=10)	73 $\pm$ 11	57 to 85
		P3 (n=8)	69 $\pm$ 10	47 to 79
		P4 (n=3)	68 $\pm$ 4	64 to 71

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los tres tipos de cataratas en términos de edad, pero si existían diferencias significativas entre estos y el grupo control ( $p < 0.001$ ). En particular, la media de la edad  $\pm$  DE (rango) en el grupo control fue de 58  $\pm$  4 años (52 a 65 años), mientras que en el grupo de pacientes con cataratas fue de 70  $\pm$  8 años (47 a 86 años).

Se encontraron diferencias significativas tanto en términos de log(s) ( $t=9.545$ ,  $p < 0.001$ ) como de OSI ( $t=10.418$ ,  $p < 0.001$ ) cuando se comparan el grupo control con cualquiera de los otros grupos de ojos con cataratas (Tabla 4-11). Esto era de esperar puesto que ambos parámetros están estrechamente

relacionados con la difusión existente en el ojo, y la difusión está notablemente incrementada en ojos con cataratas. Sin embargo, también en los parámetros de calidad óptica se encontraron diferencias entre grupos, aunque algo menores:  $MTF_{cutoff}$  ( $t=8.493$ ,  $p<0.001$ ) y RS ( $t=4.888$ ,  $p<0.001$ ). Asimismo, las diferencias existentes en términos de las variables psicofísicas también fueron significativas: AV ( $t=5.643$ ,  $p<0.001$ ), SC a frecuencias espaciales de 3 cpG ( $t=2.210$ ,  $p=0.030$ ), 6 cpG ( $t=2.748$ ,  $p=0.007$ ) y 12 cpG ( $t=2.574$ ,  $p=0.012$ ); sin embargo, la diferencia para la SC a una frecuencia espacial de 18 cpG no mostró diferencias entre el grupo control y el resto de ojos con cataratas ( $t=1.116$ ,  $p=0.268$ ).

**Tabla 4-11. Media y desviación estándar ( $\pm$ DE) de los parámetros estudiados relacionados con la difusión intraocular ( $\log(s)$  y OSI), la calidad óptica ( $MTF_{cutoff}$  y RS, y variables psicofísicas (AV y SC) a frecuencias espaciales de 3, 6, 12 y 18 cpG). Se detallan los valores para el grupo control y para cada uno de los tipos de cataratas considerados (nuclear: NUC, cortical: COR y subcapsular posterior: PSC).**

Parámetros estudiados (Media $\pm$ DE)	Grupo Control	Grupo con Cataratas		
		NUC	COR	SCP
<b>Difusión Intraocular</b>				
<b>log(s)</b>	1.09 $\pm$ 0.08	1.49 $\pm$ 0.26	1.43 $\pm$ 0.29	1.45 $\pm$ 0.26
<b>OSI</b>	0.67 $\pm$ 0.18	4.19 $\pm$ 3.12	4.28 $\pm$ 2.12	5.20 $\pm$ 3.99
<b>Calidad Óptica</b>				
<b><math>MTF_{cutoff}</math> (cpG)</b>	39.6 $\pm$ 6.3	16.2 $\pm$ 10.2	11.92 $\pm$ 8.0	12.7 $\pm$ 8.1
<b>RS</b>	0.201 $\pm$ 0.36	0.106 $\pm$ 0.046	0.085 $\pm$ 0.032	0.107 $\pm$ 0.093
<b>Pruebas Psicofísicas</b>				
<b>AV (decimal)</b>	1.31 $\pm$ 0.30	0.72 $\pm$ 0.34	0.60 $\pm$ 0.23	0.70 $\pm$ 0.37
<b>SC a 3cpG (log)</b>	1.69 $\pm$ 0.12	1.47 $\pm$ 0.31	1.48 $\pm$ 0.33	1.49 $\pm$ 0.26
<b>SC a 6cpG (log)</b>	1.92 $\pm$ 0.19	1.61 $\pm$ 0.33	1.68 $\pm$ 0.30	1.65 $\pm$ 0.31
<b>SC a 12cpG (log)</b>	1.51 $\pm$ 0.20	1.19 $\pm$ 0.33	1.26 $\pm$ 0.36	1.23 $\pm$ 0.37
<b>SC a 18cpG (log)</b>	0.93 $\pm$ 0.27	0.83 $\pm$ 0.31	0.85 $\pm$ 0.33	0.74 $\pm$ 0.42

La comparación entre diferentes tipologías de catarata (NUC, COR, SCP) (Tabla 4-11) no reportó diferencias significativas ( $p>0.05$ ) en ninguno de los parámetros estudiados ( $\log(s)$ ,  $MTF_{cutoff}$ , RS, AV, SC a 3, 6, 12 y 18 cpG). De los resultados de la Tabla 4-11 hay que volver a remarcar que para el tipo de catarata COR la máxima gradación incluida en el estudio fue de C3 (menor que para los otros dos tipos); aun así, este tipo de catarata es el que presenta el menor valor medio de AV,  $MTF_{cutoff}$  y RS.

En la Tabla 4-12 se muestran los valores medios ( $\pm$ DE) de todos los parámetros estudiados para cada uno de los niveles de severidad del sistema LOCS III, sin tener en cuenta el tipo de catarata. Como era de esperar, los parámetros de difusión intraocular son los que más varían con el nivel de severidad de la catarata. El análisis de la varianza (ANOVA) entre los 4 niveles de LOCS III estudiados muestra diferencias estadísticamente significativas tanto en términos de  $\log(s)$  ( $F=21.4$ ,  $p<0.001$ ) como de OSI

( $F=37.3$ ,  $p<0.001$ ). El análisis de parámetros relacionados con la calidad óptica ocular también proporciona diferencias significativas entre grados de severidad diferentes:  $MTF_{cutoff}$  ( $F=20.4$ ,  $p<0.001$ ) y RS ( $F=17.1$ ,  $p<0.001$ ); ocurre lo mismo con las variables psicofísicas: AV ( $F=21.3$ ,  $p<0.001$ ), SC a frecuencias espaciales de 3cpg ( $F=2.7$ ,  $p=0.035$ ), 6cpg ( $F=7.4$ ,  $p<0.001$ ), 12cpg ( $F=6.5$ ,  $p<0.001$ ) y 18cpg ( $F=3.9$ ,  $p=0.005$ ).

**Tabla 4-12. Media y desviación estándar ( $\pm$ DE) de los parámetros estudiados relacionados con la difusión intraocular (log (s) y OSI), la calidad óptica ( $MTF_{cutoff}$  y RS), y variables psicofísicas (AV y SC a frecuencias espaciales de 3, 6, 12 y 18 cpg). Se detallan los valores para cada nivel de severidad (1, 2, 3 y 4) según el sistema de clasificación LOCS III (NO para catarata nuclear, C para catarata cortical y P para catarata subcapsular posterior). En cada nivel se incluyen los tres tipos de cataratas excepto en el nivel 4, para el que no se encontraron cataratas corticales.**

Parámetros estudiados (Media $\pm$ DE)	Nivel de severidad LOCS III (NO, C o P)			
	1 (n=15)	2 (n=31)	3 (n=24)	4 (n=8)
<b>Difusión Intraocular</b>				
log(s)	1.22 $\pm$ 0.22	1.43 $\pm$ 0.22	1.55 $\pm$ 0.20	1.83 $\pm$ 0.15
OSI	1.56 $\pm$ 0.99	3.47 $\pm$ 1.63	5.88 $\pm$ 2.52	10.23 $\pm$ 3.69
<b>Calidad Óptica</b>				
$MTF_{cutoff}$ (cpg)	23.9 $\pm$ 8.4	15.5 $\pm$ 8.4	8.9 $\pm$ 5.1	5.7 $\pm$ 4.5
RS	0.164 $\pm$ 0.105	0.104 $\pm$ 0.037	0.072 $\pm$ 0.022	0.060 $\pm$ 0.024
<b>Pruebas Psicofísicas</b>				
AV (decimal)	0.99 $\pm$ 0.32	0.73 $\pm$ 0.27	0.58 $\pm$ 0.27	0.29 $\pm$ 0.14
SC a 3cpg (log)	1.56 $\pm$ 0.28	1.52 $\pm$ 0.27	1.43 $\pm$ 0.34	1.31 $\pm$ 0.23
SC a 6cpg (log)	1.81 $\pm$ 0.25	1.70 $\pm$ 0.31	1.57 $\pm$ 0.30	1.30 $\pm$ 0.19
SC a 12cpg (log)	1.41 $\pm$ 0.28	1.29 $\pm$ 0.28	1.12 $\pm$ 0.41	0.90 $\pm$ 0.21
SC a 18cpg (log)	0.99 $\pm$ 0.24	0.81 $\pm$ 0.36	0.80 $\pm$ 0.34	0.46 $\pm$ 0.31

Considerando independientemente cada uno de los tres tipos de cataratas (NUC, COR, SCP), el análisis de la varianza (ANOVA) de los parámetros de difusión intraocular proporcionó diferencias estadísticamente significativas ( $p<0.05$ ) entre los diferentes niveles de severidad de las cataratas (1 a 4). La mayor diferencia se obtuvo para el parámetro OSI en cataratas nucleares ( $F=40.367$ ), seguida por cataratas corticales ( $F=36.719$ ) y finalmente por subcapsulares posteriores ( $F=12.682$ ). De forma similar, el parámetro log(s) presenta las mayores diferencias en cataratas nucleares ( $F=21.013$ ), aunque, en este caso, les siguen las subcapsulares posteriores ( $F=13.059$ ) y las corticales ( $F=9.055$ ). En la Figura 4-5 se pueden observar los diagramas de cajas para log(s) y OSI y cada uno de los tipos de cataratas.

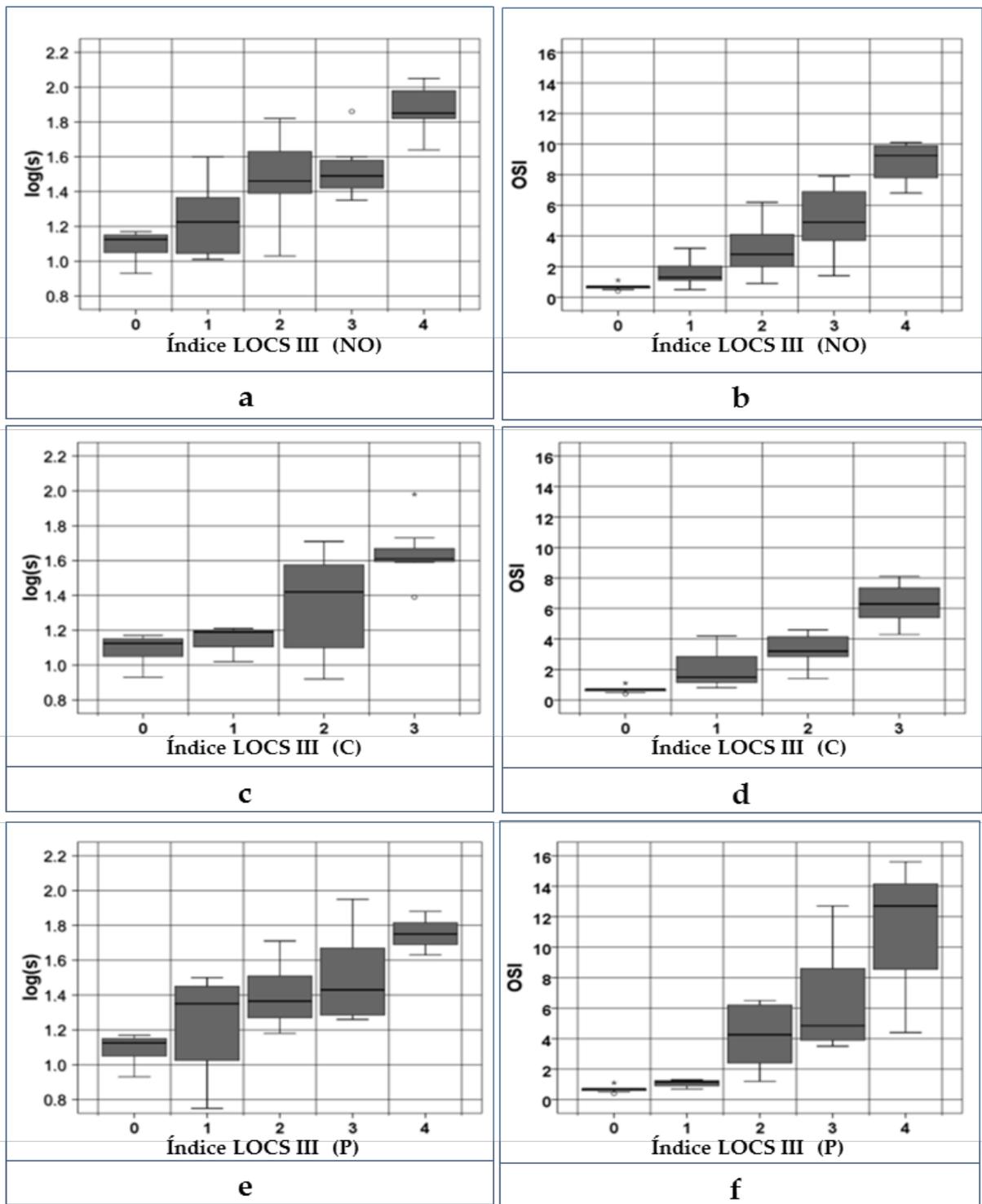


Figura 4-5. Diagramas de cajas de los parámetros  $\log(s)$  (columna izquierda) y de OSI (columna derecha) para el grupo control (0) y el grupo con cataratas gradadas con los índices de severidad del sistema LOCS III. (a) y (b) Cataratas nucleares clasificadas como NO1, NO2, NO3 y NO4. (c) y (d) Cataratas corticales clasificadas como C1, C2 y C3. (e) y (f) Cataratas subcapsulares posterior clasificadas como P1, P2, P3 y P4. Las cajas muestran el rango intercuartil, la línea oscura representa la mediana y los extremos los valores mínimo y máximo.

Para estudiar la relación entre los dos parámetros relacionados con la difusión intraocular y realizar la comparación objeto de este estudio, en la Figura 4-6 se muestra un diagrama de puntos con todos los valores individuales de  $\log(s)$  y OSI. Se puede observar que estos dos parámetros comparten aproximadamente un 44% de la estimación de la difusión intraocular. Realizando un análisis pormenorizado por tipo de catarata se revela que la correlación de Pearson entre  $\log(s)$  y OSI es

moderada y estadísticamente significativa en los tres tipos de cataratas ( $p < 0.001$ ). Esta correlación es ligeramente más fuerte en cataratas nucleares ( $r = 0.694$ ,  $n = 35$ ) que en cataratas corticales ( $r = 0.693$ ,  $n = 18$ ), y sobretodo que en subcapsulares ( $r = 0.673$ ,  $n = 25$ ).

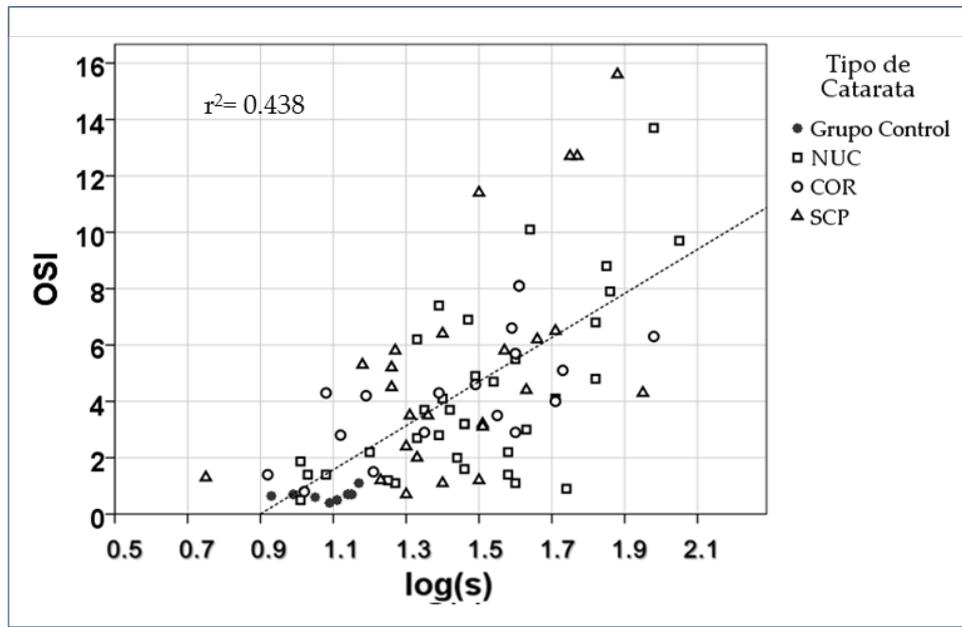


Figura 4-6. Diagrama de puntos con los valores individuales de OSI (ordenadas) y  $\log(s)$  (abscisas) de todos los ojos incluidos en el estudio. La línea de puntos representa la recta de regresión lineal ( $r^2 = 0.438$ ,  $p < 0.001$ ).

En la Tabla 4-13 se muestra la correlación parcial ( $r$ ) mediada por la edad entre la difusión intraocular - evaluada tanto en términos de OSI como de  $\log(s)$  - y los parámetros de calidad óptica ( $MTF_{cutoff}$  y RS) y variables psicofísicas (AV y SC). El comportamiento de ambos parámetros -  $\log(s)$  y OSI - es similar, aunque los valores de correlación con OSI son más fuertes en todos los casos. Probablemente, esta correlación esté ligeramente sobrestimada por la presencia de aberraciones oculares, especialmente de orden superior, que no han sido corregidas al realizar la medida con la técnica del DP. Cabe recordar que el parámetro OSI se calcula tomando como referencia el valor de intensidad contenido en un área centrada de un minuto de arco de la imagen de DP, y que éste valor a su vez, puede estar afectado por aberraciones. Este efecto se minimiza corrigiendo la esfera y el cilindro de la refracción durante las medidas (usando el sistema Badal del propio equipo HDA y lentes cilíndricas externas, respectivamente) aunque no puede hacerse lo mismo para las aberraciones de alto orden.

Tabla 4-13. Coeficientes de correlación parcial ( $r$ ) mediada por la edad entre la difusión intraocular obtenida con log(s) (izquierda) y OSI (derecha), y los parámetros de calidad óptica y pruebas psicofísicas estudiadas. Se dan las correlaciones para los tres tipos de catarata: Nuclear (NUC), Cortical (COR), Subcapsular Posterior (SCP). \*  $r$  de 0.4 a 0.69; \*\*  $r$  de 0.7 a 0.9.

Tipo de catarata	Coeficiente de correlación parcial ( $r$ ) controlado por la edad					
	log(s)			OSI		
	NUC (n=45)	COR (n=28)	PSC (n=35)	NUC (n=45)	COR (n=28)	PSC (n=35)
<b>Calidad Óptica</b>						
MTF <sub>cutoff</sub> (cpg)	-0.635*	-0.544*	-0.656*	-0.762**	-0.780**	-0.726**
RS	-0.614*	-0.568*	-0.328	-0.759**	-0.757**	-0.549*
<b>Pruebas Psicofísicas</b>						
AV (decimal)	-0.623*	-0.355	-0.562*	-0.551*	-0.485*	-0.548*
SC a 3cpg (log)	-0.273	-0.325	-0.441*	-0.404*	-0.375	-0.477*
SC a 6cpg (log)	-0.460*	-0.275	-0.514*	-0.560*	-0.219	-0.652*
SC a 12cpg (log)	-0.497*	-0.151	-0.503*	-0.453*	-0.455*	-0.682*
SC a 18cpg (log)	-0.233	-0.249	-0.482*	-0.393	-0.153	-0.635*

A la vista de los resultados obtenidos, se puede afirmar que existen diferencias en la relación entre difusión intraocular y los demás parámetros estudiados según el tipo de catarata. En el caso de cataratas nucleares (NUC), existe una fuerte correlación entre la difusión intraocular y MTF<sub>cutoff</sub>, RS, AV y SC a frecuencias espaciales intermedias. En concreto, OSI correlaciona más fuertemente con la SC a 6 cpg que con AV. En las cataratas corticales (COR), la difusión intraocular correlaciona más con los parámetros relacionados con la calidad óptica que con las variables psicofísicas; la correlación con la AV es moderada, si bien log(s) y OSI tienen un comportamiento diferente ya que log(s) correlaciona más con la SC a frecuencias bajas (3 cpg) mientras que OSI correlaciona más con la SC a frecuencias medias (12 cpg). En cataratas subcapsulares posteriores (SCP), se observaron fuertes correlaciones entre la difusión intraocular y la MTF<sub>cutoff</sub>, la correlación con la RS fue ligeramente menor. Además, en este tipo de cataratas se da una mayor correlación entre la difusión intraocular y la SC a todas las frecuencias espaciales. En particular, OSI muestra una correlación más fuerte con la SC a medias y altas frecuencias (6, 12 y 18 cpg) que con la AV.

Para cuantificar la capacidad diagnóstica de los dos parámetros, log(s) y OSI, distinguiendo entre el grupo de sujetos con cataratas y los del grupo control, se calculó el área bajo la curva ROC así como el intervalo de confianza del 95% (IC); para log(s) el área fue de 0.909 (IC:0.847-0.970) y para OSI de 0.980 (IC:0.953-1.000). Es decir, seleccionando al azar un ojo del grupo de cataratas y otro del grupo control, la probabilidad de que el valor de log(s) y de OSI sea mayor para el ojo del grupo con cataratas es de un 91% y de un 98%, respectivamente. Este mismo análisis se repitió para estudiar los tres tipos de

cataratas por separado; para cataratas nucleares (NUC) el área bajo la curva ROC fue de 0.911 (IC:0.824-0.999) y 0,970 (IC:0.920-1.000) para log(s) y OSI, respectivamente; para cataratas corticales (COR) de 0.833 (CI:0.677-0.990) y 0.994 (IC:0.977-1.000); y para las cataratas subcapsulares posteriores (SCP) de 0.960 (IC: 0.883-1.000) y 0.984 (CI: 0.950-1.000) .

Posteriormente, el cálculo del máximo índice de Youden ( $J_{\text{máx}}$ ) en términos de log(s) y OSI fue usado como valor límite para discriminar entre ojos sanos y afectados por cataratas, lo que permitió calcular la sensibilidad (Sn) y especificidad (Sp) ( $J_{\text{máx}}(\text{Sn},\text{Sp})$ ): 1.15 (Sn: 91%, Sp: 100%) para log(s) y 1.18 (Sn: 89%, Sp: 100%) para OSI. Los resultados para cada uno de los tipos de cataratas son ligeramente diferentes; en cataratas nucleares (NUC): 1.15 (Sn: 89%, Sp: 100%) y 1.19 (Sn: 89%, Sp: 100%) para log(s) y para OSI, respectivamente; en cataratas corticales (COR) 1.18 (Sn: 79%, Sp: 100%) y 1.25 (Sn: 94%, Sp: 100%); y en cataratas subcapsulares posteriores (SCP) 1.15 (Sn: 92%, Sp: 100%) y 1.18 (Sn: 96%, Sp: 100%).

A la vista de estos resultados se puede afirmar que los dos parámetros de difusión intraocular estudiados muestran una alta capacidad para discriminar entre ojos con cataratas y sanos para cualquier tipo de cataratas. Los valores de sensibilidad de ambos parámetros son similares, con la excepción de las cataratas corticales, en las que OSI muestra mayor sensibilidad que log(s). En este punto debemos tener en cuenta otra vez que OSI se calcula a partir de la intensidad registrada entre 12' y 20' respecto a la registrada en el pico central de la imagen de DP (<1') y que el patrón particular de aberraciones de orden superior presentes en el ojo puede afectar a su cómputo, tal y como se ha comentado anteriormente.

Por otro lado, la especificidad de ambos parámetros es muy alta (100%) como cabe esperar en una población con cataratas en la que la presencia de luz difusa dentro del ojo es la principal causa de pérdida de visión.

## Discusión

Tal y como se ha mencionado anteriormente, Artal y colaboradores (Artal et al. 2011) propusieron la siguiente clasificación de cataratas en base a las medidas de OSI que se realizaron en 38 ojos con cataratas nucleares: valores por debajo de 1 se corresponderían a ojos normales, entre 1 y 3 a ojos asociados a una catarata incipiente, entre 3 y 7 a cataratas moderadas que deberían someterse a cirugía, y superior a 7 a ojos con cataratas severas. Con posterioridad, la misma clasificación se utilizó en otro estudio (Vilaseca et al. 2012) en el que se midieron 188 ojos con cataratas nucleares, corticales y subcapsulares posteriores. Los valores de OSI obtenidos en nuestro trabajo, atendiendo a la clasificación LOCS III, son consistentes con ambos.

En un trabajo publicado sobre los márgenes de seguridad para la conducción en conductores europeos se estableció un límite para log(s) de 1.4 (Bal et al. 2011), que se corresponde a una catarata con puntuación menor a 2 en la clasificación LOCS III. Realizando cierto paralelismo con los resultados de nuestro estudio, puede establecerse un límite en términos de OSI de aproximadamente 3.

Pese a que tanto log(s) como OSI evalúan la difusión hacia adelante (*forward scattering*), existen diferencias significativas entre ellos, puesto que se basan en principios distintos. La más importante conceptualmente es que OSI se calcula a partir de la imagen de DP, y más concretamente teniendo en cuenta la intensidad de una corona en relación al centro de ésta. La parte central de dicha imagen es muy susceptible a artefactos relacionados con las aberraciones y luz retrodifundida. Sin embargo, los estudios

publicados hasta la fecha (Artal et al. 2011; Vilaseca et al. 2012) sugieren que la corrección de las aberraciones de bajo orden es probablemente suficiente para medir la difusión intraocular en ojos con cataratas a partir de este parámetro - en este caso, la difusión afecta más a la imagen que no el patrón de aberraciones de alto orden. Los resultados de nuestro estudio corroboran esta afirmación ya que los valores de OSI de los ojos del grupo control son claramente menores que los del grupo con cataratas. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que el OSI podría estar muy afectado, si la comparación se realizase con ojos que tuvieran elevadas aberraciones de alto orden.

También es importante destacar el impacto que la luz retrodifundida en las capas retinianas más profundas puede tener sobre la imagen de DP y, en consecuencia, en el cómputo de OSI. Esta influencia queda enmascarada parcialmente cuando se comparan ojos con cataratas, ya que la mayor parte de la luz difundida en el ojo se produce en el cristalino. Este supuesto se pone de manifiesto con la buena correlación entre OSI y LOCS III que ya reportaron otros autores anteriormente (Artal et al. 2011; Vilaseca et al. 2012).

Por otro lado, es interesante mencionar también que mientras que las medidas con HDA se realizaron utilizando una pupila artificial de 4mm en todos los sujetos, aquellas realizadas con el instrumento C-Quant se realizaron con la pupila natural de cada sujeto. Sin embargo, otro aspecto más relevante es el hecho de que para la medida con el equipo C-Quant se requiere la participación activa del individuo, lo que dificulta en ocasiones el ensayo con personas de edad avanzada. Parte de la discrepancia entre los dos parámetros, independientemente de la participación de la persona, puede ser debida al hecho de que la difusión proporcionada por el HDA, a diferencia del instrumento C-Quant, es para una longitud de onda específica de 780 nm.

Otro aspecto interesante es el resultado que podemos observar en la Figura 4-6. En la misma se aprecia que la mayor diferencia entre ambos parámetros se da para sujetos con altos niveles de difusión. Tal y como se ha comentado, esto podría ser consecuencia de la presencia de aberraciones, sobretudo de alto orden, no corregidas en las cataratas avanzadas; esto podría deteriorar la imagen de DP e invadir la región de interés utilizada para el cómputo de OSI. En este caso, los valores de difusión intraocular medidos con este parámetro estarían sobreestimados.

Con independencia del parámetro e instrumento que se utilice para cuantificar la luz difundida presente en el ojo, existe correlación entre la difusión intraocular y el deterioro de la función visual causado por los diferentes tipos de cataratas. Y tanto OSI como  $\log(s)$  pueden ser parámetros útiles para discriminar entre ojos sanos y ojos con catarata incipiente. Los límites establecidos para ello son de 1.18 ( $\log(s)$ ) y 1.15 (OSI). Además, también proporcionan una clasificación clínica similar a LOCS III en cuanto a la severidad independientemente del tipo de catarata. Es relevante mencionar la diferencia en la escala de valoración de los índices OSI y  $\log(s)$ .

Finalmente, los resultados obtenidos sugieren que existen diferencias apreciables según el tipo de catarata en la manera en que la difusión intraocular afecta la SC y la AV. Además, coinciden con los de otros estudios anteriores (Stifter et al. 2004) en los que se observó un mayor deterioro de la SC en cataratas del tipo SCP. Las cataratas de tipo nuclear (NUC) muestran un deterioro de la SC más progresivo que las de tipo cortical (COR). Y la difusión intraocular y la AV correlacionan en menor grado en cataratas corticales (COR) que en los otros dos tipos. En cambio, la correlación entre difusión intraocular y RS es menor en cataratas subcapsulares posteriores (SCP) que en nucleares (NUC) y sobre

todo que con corticales (COR); La morfología de las cataratas corticales (COR), que crecen desde la periferia al eje del cristalino, podría conllevar un patrón de aberraciones de alto orden más elevado.

## *Conclusiones*

Tanto OSI como log(s) son parámetros útiles para estudiar el efecto de la difusión intraocular sobre el deterioro visual en pacientes con opacidades en el cristalino; ambos parámetros proporcionan información relevante y complementaria que puede ayudar en el diagnóstico y el seguimiento de pacientes con cataratas. Existe correlación entre ambos parámetros y el índice de clasificación LOCS III, para los tres tipos de cataratas analizados. A pesar de que con OSI la correlación es más fuerte, esto puede ser atribuible, al menos en parte, a la presencia de aberraciones de alto orden no corregidas y a retrodifusión presente en la imagen de DP.

Además, los resultados establecen que en las cataratas subcapsulares posteriores (SCP) el aumento de difusión intraocular afecta sobre todo a la SC, mientras que en el tipo COR un aumento de la difusión intraocular afecta más a los parámetros que miden la calidad óptica ocular. Esto último podría sugerir una mayor presencia de aberraciones de alto orden en este tipo de cataratas, pero tal punto no puede ser confirmado en este estudio. Para ello, sería interesante investigar el deterioro de la calidad óptica y la difusión intraocular en cataratas corticales (COR) con un mayor número de individuos, teniendo en cuenta también el patrón de aberraciones de cada ojo; así mismo podría estudiarse cómo afecta cada tipo de cataratas a otros aspectos de la función visual como son la visión nocturna, la visión doble o la percepción de halos.

### **4.2. Montaje de un sistema de doble paso experimental con alta sensibilidad y dos fuentes puntuales láser de longitudes de onda 780 nm y 630 nm.**

Como hemos visto en los apartados anteriores, la medida objetiva de la difusión intraocular tiene un gran interés clínico y en la actualidad existen variedad de técnicas para su medida.

De todas ellas, la técnica de DP proporciona información objetiva sobre la difusión y, además, permite medir la calidad óptica ocular a partir de métricas frecuentemente utilizadas en la evaluación de sistemas ópticos. En este contexto, se ha demostrado la gran utilidad clínica de la métrica utilizada para la medida de la difusión intraocular: el OSI. Sin embargo, algunas limitaciones de la misma pueden estar relacionadas con la influencia de las aberraciones de alto orden no compensadas en su cómputo, lo que podría sobreestimar la difusión en casos en que éstas aberraciones sean considerables, y con la influencia de la longitud de onda utilizada para su evaluación.

Con el fin de analizar estas posibles limitaciones, en esta tesis doctoral se construyó un sistema experimental de DP de alta sensibilidad para el registro de la imagen retiniana. Esto permitió cuantificar la difusión en un área más alejada del centro de la imagen y, por tanto, con menor influencia de las aberraciones de alto orden; además, se incluyeron varias longitudes de onda para analizar su influencia sobre los resultados.

Como primer paso, en este apartado se describe dicho sistema experimental y su posterior validación mediante la comparación del mismo con un instrumento comercial HDA.

### 4.2.1. Descripción y montaje del instrumento

El montaje desarrollado constó de un sistema de DP (Figura 3-22) que difería del convencional, principalmente, por el uso de diferentes fuentes de luz. En la Figura 4-7 se muestra un esquema del sistema desarrollado así como el recorrido de la luz en los dos pasos.

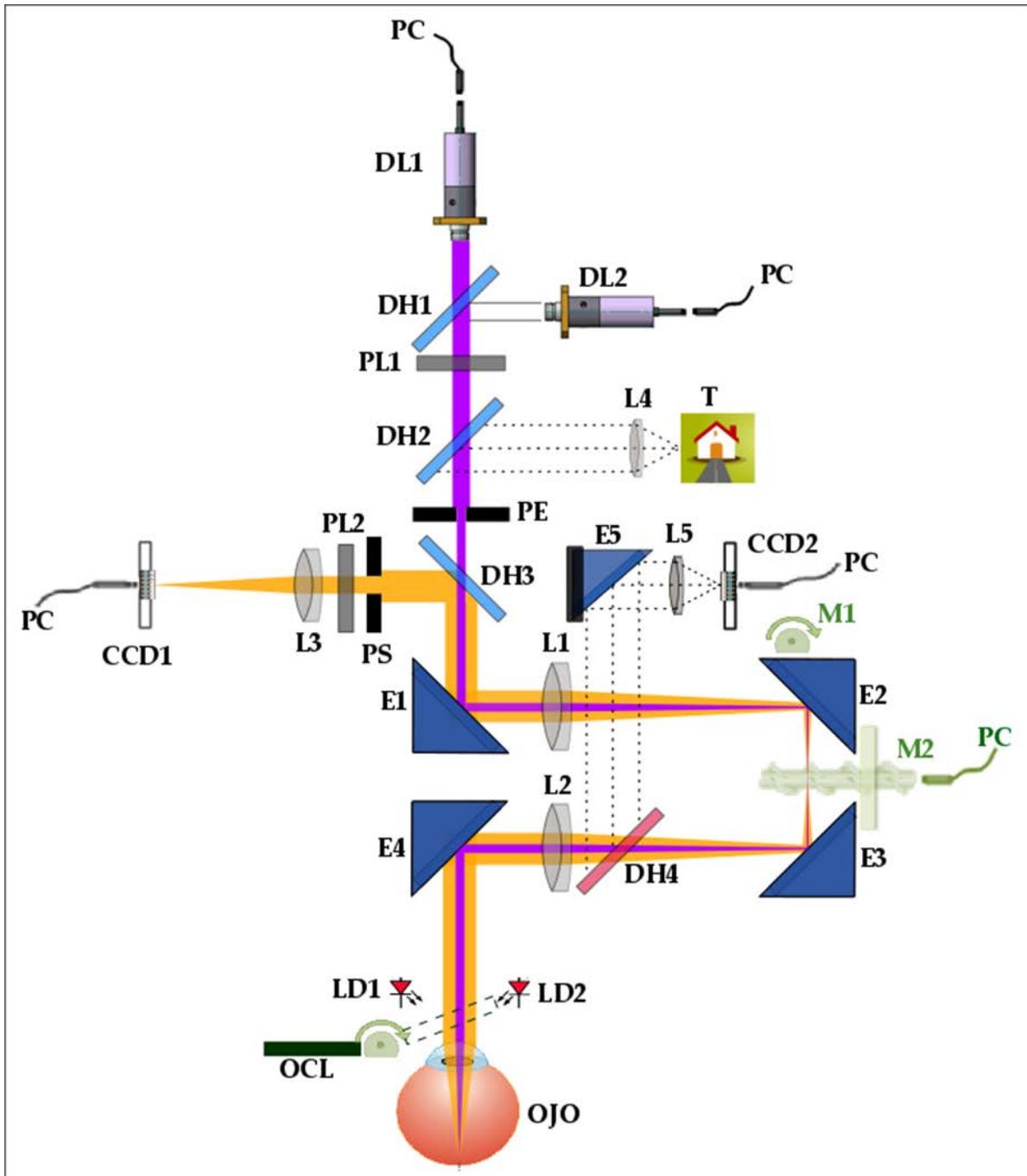


Figura 4-7. Esquema del instrumento de doble paso utilizado en esta tesis. En color magenta se indica el camino óptico del primer paso, y en color naranja el del segundo paso. DL: Diodo Láser, DH: Divisor de Haz. PL: Polarizador Lineal. PE: Pupila de entrada. E: Espejo. L: Lente. LD: Diodo Led. PS: Pupila de salida. F: Filtro. CCD: Cámara CCD. T: Test. M: Motor. PC: Conexión con computadora. OCL: Oclisor.

En color magenta se indica el camino que sigue la luz en el primer paso originada por el diodo láser DL1 (Monocrom MC7800C-M-004S-7A10,  $\lambda = 780\text{nm}$ ) o DL2 (Monocrom MC6300C-M-004S-7A10,

$\lambda = 630\text{nm}$ ) y colimada por su propio sistema, que incluye una lente con focal de 10 mm. Este haz colimado es transmitido por el divisor de haz DH1 (Divisor de haz 50/50; transmitido para la longitud de onda de 780 nm, reflejado en el caso de la longitud de onda de 630 nm). A partir de aquí cruza el polarizador lineal PL1 y es transmitido por el divisor de haz DH2 (Divisor de haz 70/30) hasta llegar al diafragma circular PE de 2 mm de diámetro; este diafragma está conjugado con el plano de la pupila del paciente de manera que hace de pupila de entrada del sistema. Después, el haz de luz es transmitido por el divisor de haz DH3 (Divisor de haz 50/50) (el 50 % reflejado es capturado por un captador de luz) y continua hasta ser reflejado por el espejo E1 y llega al doblete acromático L1, con una distancia focal de 150 mm; a continuación el haz es reflejado por dos espejos solidarios E2 y E3, y es transmitido por el divisor de haz DH4, el cual consiste en un espejo dicróico pasa banda con transmisión para longitudes de onda de entre 400 nm y 790 nm, y reflexión para longitudes de onda de entre 820 nm y 1300 nm, de manera que el haz alcanza el segundo doblete acromático L2, con una distancia focal de 150 mm. El plano pupilar del paciente coincide con el plano focal de la lente L2. Posteriormente, la luz es reflejada por el espejo E4 e incide sobre el ojo del paciente cuyo sistema óptico forma la imagen en su retina, finalizando así el primer paso. En color naranja se muestra el camino que sigue la luz en el segundo paso. La luz de la imagen en la retina es entonces reflejada en sentido contrario traspasando la pupila del paciente, reflejándose primero en el espejo E4, atravesando el doblete acromático L2 y el divisor de haz DH4, y reflejándose en los espejos E3 y E2, llegando al doblete acromático L1; este haz colimado es entonces reflejado por el espejo E1 y por el divisor de haz DH3 y llega posteriormente al diafragma circular PS, conjugado en este segundo paso con la pupila del paciente y, por tanto, pupila de salida del sistema; esto es así siempre que la pupila del paciente sea mayor que el diafragma, que en este caso tiene un diámetro de 4 mm. El haz pasa entonces por el polarizador lineal PL2 orientado con polarización perpendicular al primer polarizador PL1. Finalmente, la lente L3 forma la imagen sobre el sensor de la cámara CCD1, la cual registra la imagen que es almacenada en el ordenador (PC) para su posterior tratamiento.

Además, el sistema contaba con un motor paso a paso (M2) controlado por software que, gracias a un tornillo sin-fin, desplaza los espejos E2 y E3 solidariamente con el propósito de modificar la distancia entre las lentes L1 y L2 y así compensar la ametropía esférica del paciente, en el caso que éste no fuese emétrope. Para impedir la acomodación por parte del paciente se utilizó un test de fijación retroiluminado T situado en el punto focal de la lente L4 que formaba la imagen en el punto remoto del ojo del paciente tras reflejarse en el divisor de haz DH2 y pasar por todo el sistema.

El centrado de la pupila del paciente fue controlado continuamente gracias al conjunto de LEDs infrarrojos LD1 y LD2, los cuales emiten en una longitud de onda de 900 nm y forman una imagen especular muy próxima al plano pupilar que es recogida por la lente L2 y reflejada por el divisor de haz DH4 y por el espejo E5, para finalmente formar imagen sobre el sensor de la cámara CCD2 situado en el punto focal de la lente L5. Por las características del divisor de haz DH4 la energía de longitud de onda de 900 nm es totalmente reflejada y no llegaba al sensor CCD1. Por su parte ésta cámara (UI-1226LE-M de IDS Imaging Development Systems GmbH) es sensible al infrarrojo (IR) y, concretamente, a la longitud de onda de 900 nm. La señal de video proporcionada por esta cámara fue controlada mediante software de manera que si se observaba un parpadeo o descentrado se detenía el proceso de medida.

Por otro lado, como método para disminuir la coherencia y eliminar el *speckle* que presenta la imagen de DP se utilizó un motor (M1) que provocaba una vibración horizontal de frecuencia regulable sobre el espejo E2. En la Figura 4-8 se muestra el aspecto real del montaje.

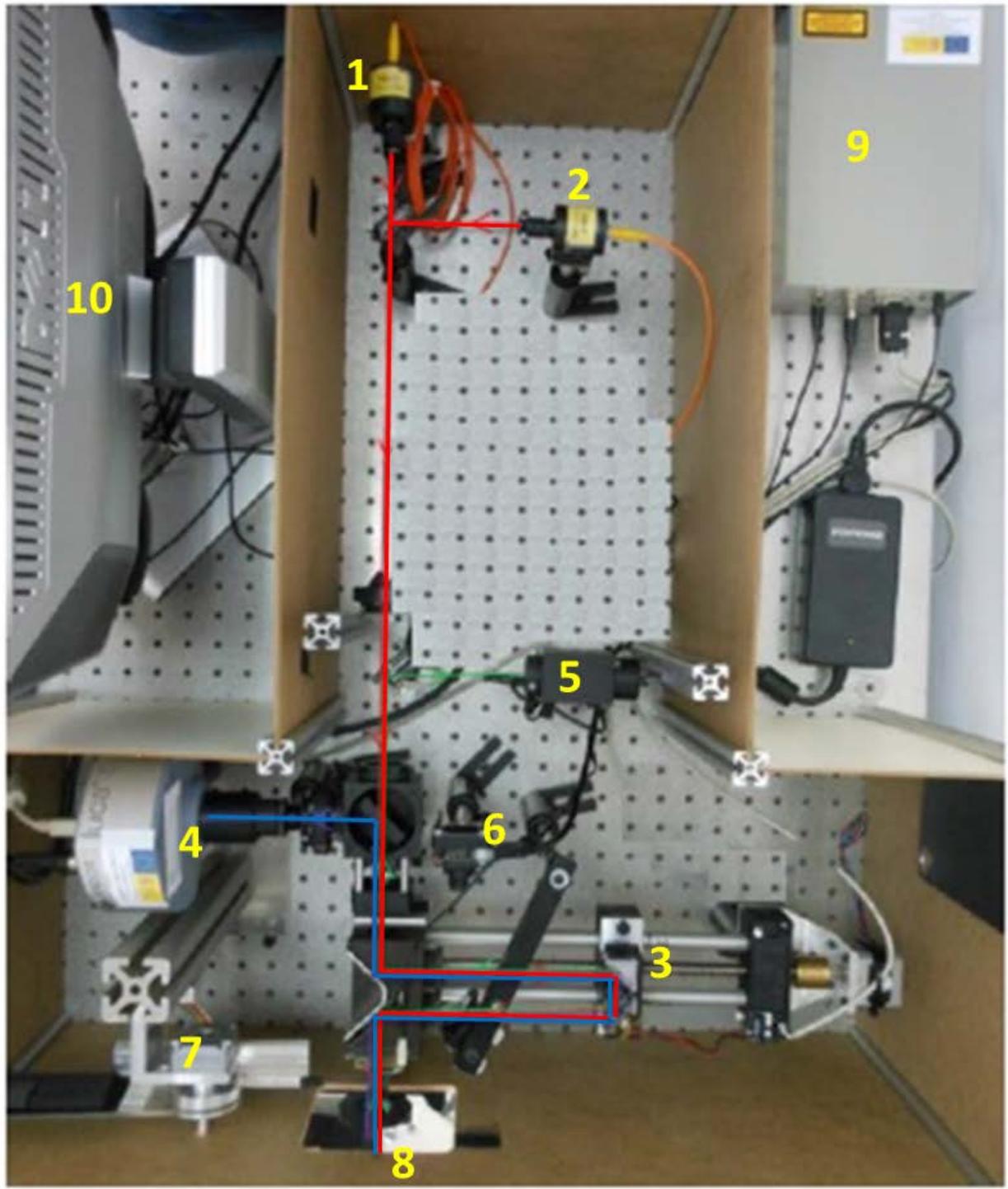


Figura 4-8. Fotografía del interior del sistema experimental. 1 y 2 Fuentes de luz. 3 Sistema de compensación de la ametropía esférica. 4 Cámara CCD de captura de la imagen de DP. 5 Test de fijación. 6 Cámara CCD de control de centrado de la pupila del ojo. 7 Ocluser desplazable. 8 Exterior del sistema y posición del ojo. 9 Caja electrónica con los controladores de los dispositivos. 10 Monitor.

En la Figura 4-9 se puede observar el aspecto compacto del sistema experimental pensado para utilizarse con pacientes en clínica.



Figura 4-9. Fotografía del aspecto externo del sistema experimental. 1 Mentonera con regulación vertical. 2 Interior del sistema. 3 Regulador horizontal de la mentonera (derecha, izquierda, adelante y atrás). 4 Controlador manual de posición del ocluser. 5 Banco óptico.

En este montaje tomó especial relevancia el uso, de una cámara CCD refrigerada a 20 grados centígrados bajo cero y con elevada sensibilidad para la captura de las imágenes de DP. Con ello se perseguía registrar información de áreas periféricas de la imagen, es decir, que subtiendan más de  $1^\circ$  con respecto al centro, en las que la intensidad relativa es extremadamente baja; por lo tanto, es de vital importancia la mejora de la relación señal/ruido. Además, con dicha cámara fue posible realizar medidas utilizando una baja intensidad del láser, cosa sustancialmente relevante cuando se usan longitudes de onda visibles ya que pueden resultar incómodas para el paciente. La cámara utilizada fue una Electron Multiplying (EM) CCD Luca<sup>EM</sup>R de Andor Technology<sup>TM</sup> (Figura 4-10).

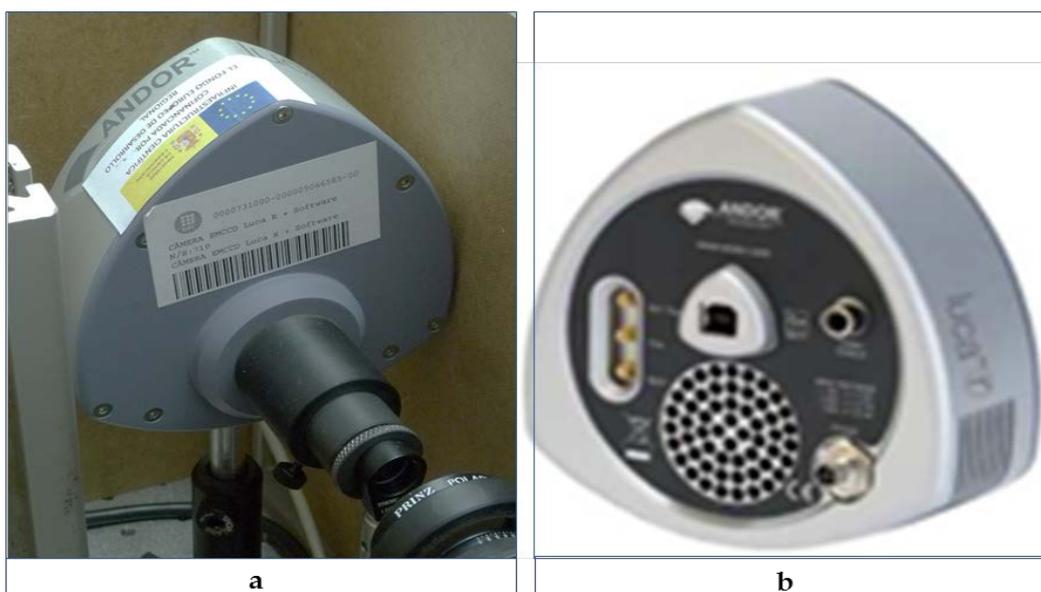


Figura 4-10. Fotografías de la cámara utilizada. Electron Multiplying CCD Luca<sup>EM</sup>R de Andor Technology<sup>TM</sup>. a) Cámara utilizada en el montaje, parte anterior. b) Fotografía de catálogo, parte posterior.

Las dimensiones del área de la imagen en el sensor de la cámara eran de 8x8 mm con un tamaño de píxel de 8x8  $\mu\text{m}$  que proporcionaba una imagen digitalizada de 14 bits (16384 niveles de gris) con unas dimensiones de 1004(H)x1002(V) píxeles. La distancia focal del objetivo utilizado - es decir, la lente L3 del esquema - fue de 50 mm, de modo que la imagen total del sensor subtendía 9.13° horizontal y 9.11° verticalmente, con una resolución espacial por píxel de 0.55 minutos de arco ('). Esto correspondía en la retina a, aproximadamente, 3.5 mm de ancho total, es decir, del orden de magnitud que ocupa la mácula, con una resolución de 3.5  $\mu\text{m}$  (ligeramente por encima del diámetro medio de un fotorreceptor en la fovea).

Para controlar los diferentes dispositivos se utilizó el programa de código abierto Micro-Manager (Edelstein et al. 2010) que además de facilitar la comunicación y sincronización entre los drivers, permitió compilar rutinas con código en lenguaje de programación Java (ORACLE, s. f.). De esta manera, se creó un entorno modular con el que poder controlar el apagado, encendido y la intensidad de las dos fuentes láser, el movimiento del sistema para corregir la ametropía del paciente, la señal de vídeo del centrado de pupila, así como las características de adquisición y almacenaje de las imágenes capturadas con la cámara EMCCD.

La pauta habitual de una medida estándar consistió en la captura de 6 imágenes consecutivas de 200 ms de exposición cada una, además de una imagen de fondo con un captador de luz, que consistía en una superficie difusora negra situada frente al ojo del paciente. La intensidad de cada una de las fuentes de luz se regulaba para cada medida con el fin de conseguir el mayor rango dinámico, pero sin llegar a saturar la imagen. Durante este trabajo no fue necesario utilizar la configuración de multiplicador que posee la cámara para aumentar su sensibilidad ya que la exposición de 200 ms permitió trabajar con intensidades suficientemente bajas como para no provocar incomodidades innecesarias a los pacientes.

Con respecto a la seguridad frente a radiaciones, la norma UNE-EN 60825-1 de "Seguridad de los productos láser" (AENOR 2008) establece los valores de exposición máxima permisibles en la córnea de un paciente. Estos valores dependen de la longitud de onda y del tiempo de exposición, sobre todo para tiempos muy cortos. En el caso que nos ocupa, una medida estándar completa equivale a una exposición de luz sobre el ojo del paciente de aproximadamente 10 s. A partir de este tiempo la norma indica que no hay dependencia con el tiempo. Las longitudes de onda utilizadas fueron de 630 nm y 780 nm; así, en estos casos los valores de exposición máxima permisible (EMP) en términos de irradiancia tabulada en la citada norma son de 10 W/m<sup>2</sup> y 14.45 W/m<sup>2</sup> respectivamente.

Para comprobar si el sistema cumplía con la normativa, se midió la irradiancia en el plano de la pupila para cada una de las fuentes de luz utilizadas a la máxima intensidad. Para ello, se utilizó un radiómetro IL 1700 (International Light, Mas. USA) equipado con el detector SED033 con sensibilidad en el rango espectral comprendido entre 200 nm y 1100 nm. Para el láser de 630 nm la irradiancia medida en estas condiciones fue de 0.67 W/m<sup>2</sup>, y para el láser de 780 nm fue de 0.48 W/m<sup>2</sup>. En ambos casos el valor fue notablemente menor que el especificado en la norma. Aun así, cabe señalar que en ninguna de las medidas realizadas fue necesario usar la máxima intensidad de las fuentes de luz. Además, para evitar la emisión de luz láser cuando el sistema no estaba funcionando, éste contaba con un oclisor controlado manualmente.

Las imágenes capturadas con el sistema fueron tratadas en el entorno de código abierto ImageJ (Abràmoff et al. 2004) el cual también permite compilar el lenguaje de programación Java. El tratamiento de las imágenes consistió en calcular la intensidad media de las seis imágenes capturadas y restarle la

imagen del fondo. De la imagen resultante se escogió una región de interés cuadrada centrada en el píxel de mayor intensidad. Ésta imagen es la que denominamos imagen de DP en bruto. El tamaño del área de interés que utilizamos fue de 512x512 píxeles, la cual subtendía un ángulo de 4.7° de ancho sobre la retina desde la pupila del ojo. A esta imagen recortada se le sustraía el valor de la moda, ya que consideramos que el valor de intensidad que se repite con mayor frecuencia en la imagen es el del fondo, y finalmente el valor máximo fue normalizado a 1. Esta imagen de DP fue la que se utilizó para realizar los cálculos de las diferentes métricas empleadas por el HDA comercial y también para otras desarrolladas en esta tesis que se explicaran en los próximos apartados.

#### 4.2.2. Validación del sistema experimental

En primer lugar, se midió la calidad óptica del sistema experimental de DP desarrollado para su validación; para ello se colocó un espejo en la posición de la pupila del ojo y se realizó una medida con un tiempo de exposición de 3 ms. En la Figura 4-11 se compara el resultado de la MTF que se obtuvo con nuestro sistema para las dos fuentes utilizadas y el de un sistema limitado únicamente por difracción considerando un diámetro de apertura de 2 mm.

Para calcular la frecuencia de corte  $\nu_{\text{cutoff}}$  de la MTF, es decir, aquella en la que la función MTF se hace 0, de un sistema limitado por difracción se utilizó la siguiente ecuación:

$$\nu_{\text{cutoff}} = \left[ \frac{\pi}{180} \right] \left( \frac{D}{\lambda} \right) \quad \text{Ec. 4-4}$$

donde D es el diámetro de la apertura y  $\lambda$  es la longitud de onda de la luz.

Así, para las dos longitudes de onda del sistema se obtuvieron unas frecuencias de corte de 44.75 cpg (780 nm) y de 55.41 cpg (630 nm). Por otro lado, los valores de la función MTF limitada por difracción se calcularon con la ecuación que describe la función bidimensional para una apertura circular (Goodman 1968 pag. 143-144):

$$MTF(\nu) = \frac{2}{\pi} \left[ \arccos \left( \frac{\nu}{\nu_{\text{cutoff}}} \right) - \left( \frac{\nu}{\nu_{\text{cutoff}}} \right) \sqrt{1 - \left( \frac{\nu}{\nu_{\text{cutoff}}} \right)^2} \right] \quad \text{Ec. 4-5}$$

donde  $\nu$  es la frecuencia y  $\nu_{\text{cutoff}}$  es la frecuencia de corte de la Ec. 4.5.

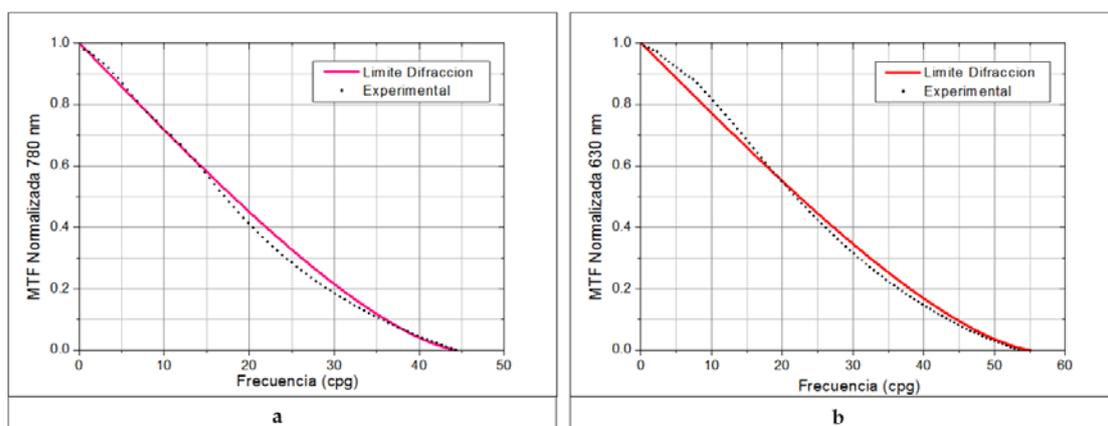


Figura 4-11. Diagrama de puntos con los valores discretos de la función MTF computados con la imagen obtenida al colocar un espejo en el plano pupilar del sistema experimental de DP. La línea roja continua representa el límite de difracción para una pupila de 2 mm. a) Utilizando la fuente láser de 780 nm. b) Utilizando la fuente láser de 630 nm.

Tal y como se puede apreciar, las curvas son prácticamente coincidentes en ambos casos lo que garantiza que nuestro sistema presentaba una calidad óptica muy elevada, esto es, prácticamente limitada por difracción

Además, con el fin de validar el sistema para su uso clínico se utilizó un ojo artificial formado por un doblete acromático con una distancia focal de 50 mm y una cartulina negra con movimiento rotatorio colocada en el plano focal del doblete acromático que actuaba como retina. El ojo fue medido con el instrumento comercial HDA y con el sistema experimental desarrollado y los resultados obtenidos fueron comparados. Para ello, se realizaron 5 medidas del ojo artificial posicionándolo y centrándolo entre cada una de ellas. Estas medidas se llevaron a cabo tanto con el instrumento HDA como con el sistema experimental utilizando la fuente láser de 780 nm (Figura 4-12a) y de 630 nm (Figura 4-12b); sin embargo, para ésta última longitud de onda la comparación con los dos instrumentos no fue posible ya que el HDA se comercializa con una única fuente láser de 780 nm.

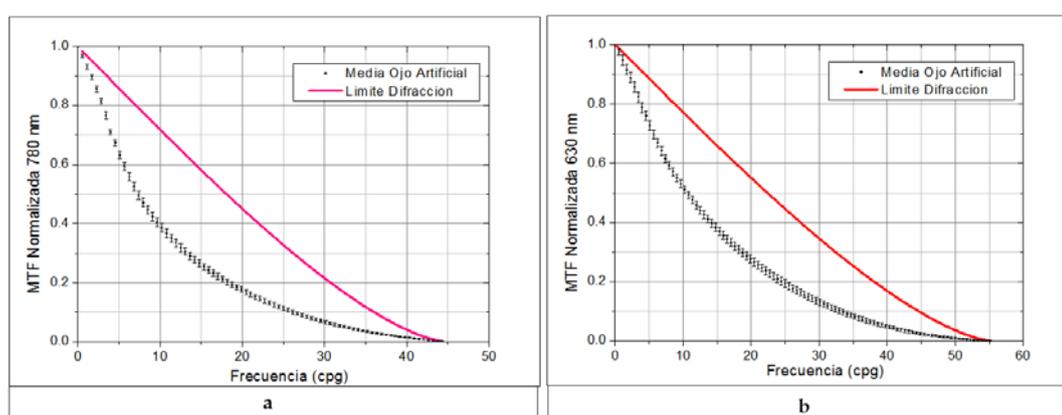


Figura 4-12. Diagrama de puntos con los valores medios de la función MTF de un ojo artificial. Los marcadores representan la desviación estándar de las 5 medidas realizadas. La línea continua representa el límite de difracción para una pupila de 2 mm. a) Utilizando la fuente láser de 780 nm. b) Utilizando la fuente láser de 630 nm.

De la observación de las dos gráficas de la Figura 4-12 se puede concluir que para el ojo artificial las frecuencias de corte de la función MTF prácticamente coinciden con las limitadas por difracción para cada una de las longitudes de onda. Además, se pone de manifiesto que el sistema experimental era capaz de medir la calidad óptica del ojo con una buena repetitividad entre recentrados.

En la gráfica de la Figura 4-13 se presentan los valores medios de la función MTF obtenida para el ojo artificial tanto con el instrumento HDA como con el sistema experimental. Tal y como se puede observar, las curvas MTF proporcionadas por ambos sistemas fueron muy similares entre sí, lo que garantizaba el correcto funcionamiento del sistema desarrollado en esta tesis doctoral. Para confirmar éste último punto realizamos el cálculo de la RS; se obtuvo un valor medio ( $\pm$ DE) de  $RS=0.622\pm 0.037$  para el instrumento HDA y de  $RS=0.599\pm 0.030$  con el sistema experimental, de nuevo, muy similares entre sí. Por otro lado, también realizamos el cálculo para el sistema experimental con el láser de 630 nm obteniendo en este caso un valor de  $RS=0.614\pm 0.037$ ; por lo tanto, se concluye que la calidad óptica en términos de RS era equivalente en ambos sistemas y también cuando se utilizaron las longitudes de onda de 780 nm y 630 nm.

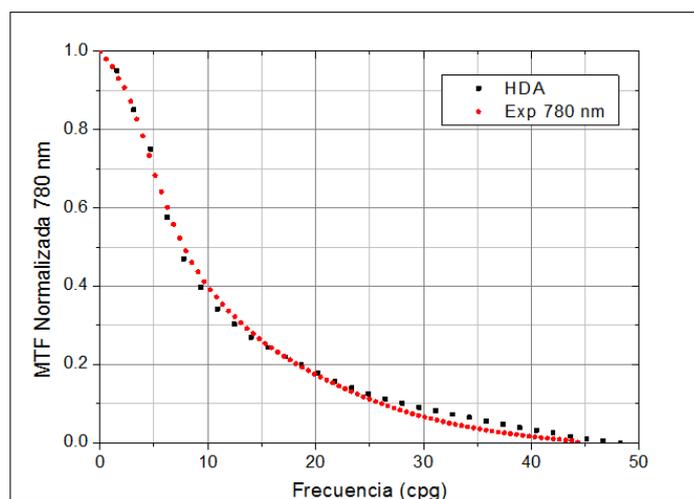


Figura 4-13. Diagrama de puntos con los valores discretos de la función MTF de un ojo artificial. En color negro se muestran los valores facilitados por el instrumento comercial HDA. En color rojo los valores computados a partir de la imagen obtenida con el sistema experimental de DP utilizando la fuente láser de 780 nm.

Una vez comprobados tanto, los algoritmos de captura de imágenes como, de cálculo para la obtención de la MTF, se analizó el comportamiento del sistema en cuanto al cálculo de la difusión a partir del parámetro OSI. Para ello, se realizó un estudio prospectivo observacional con pacientes aquejados de cataratas con diferentes grados de severidad, además de un grupo control de observadores con ojos sanos.

El grupo control procedía de voluntarios del CD6 y familiares. Los pacientes provenían del servicio de oftalmología del Hospital Universitario Mútua de Terrassa. Todos los sujetos firmaron su consentimiento después de ser informados verbalmente y por escrito de la naturaleza y los detalles del estudio. El estudio clínico obtuvo la aprobación del comité ético del Hospital Universitario Mútua de Terrassa y a lo largo del mismo se respetaron los principios establecidos en la declaración de Helsinki (revisión de Tokyo 2004).

Los criterios de inclusión considerados fueron los siguientes: pacientes diagnosticados de cataratas que acudían al servicio de oftalmología para su control, con equivalente esférico de la refracción manifiesta entre -6.00 y +6.00 D y cilindro menor a 3.00 D. Los criterios de exclusión establecidos fueron padecer alguna otra patología ocular (diferente de la catarata) y/o presentar AV < 0.1 en escala decimal.

Tras la visita oftalmológica en la que fueron excluidos los pacientes con antecedentes de patología ocular (excepto catarata), el oftalmólogo determinó el tipo y grado de catarata expresada en términos de opalescencia (NO) en la escala LOCS III que, como ya se ha mencionado anteriormente, está basada en la observación directa mediante la lámpara de hendidura. Posteriormente los pacientes fueron sometidos a un examen optométrico donde se les determinó la refracción subjetiva y la AV con la mejor corrección.

El protocolo incluyó la medida de la difusión intraocular en términos de OSI por medio del instrumento HDA. La configuración del instrumento utilizada fue la de un sistema de DP asimétrico con pupila de entrada de 2 mm y pupila de salida de 4 mm. Con el fin de conseguir que la pupila del ojo del paciente fuese mayor que la del instrumento, se instiló una gota de Tropicamida al 1% en cada ojo. La refracción esférica del paciente se corregía automáticamente mediante el sistema de Badal del propio instrumento, mientras que el astigmatismo fue corregido con una lente externa cilíndrica de prueba (con una precisión de 0.25 D).

Además, el protocolo también incluyó la medida de la difusión con el sistema experimental utilizando la misma configuración de DP asimétrico, es decir, con pupila de entrada de 2 mm y pupila de salida de 4 mm. Las medidas se realizaron para las dos fuentes láser que incluía el sistema, esto es, 780 nm y 630 nm. La refracción esférica del paciente se compensaba con el propio sistema con una precisión de 0.06 D. No obstante, la imagen definitiva se capturó en la posición que proporcionaba el valor máximo de intensidad de la imagen. La componente astigmática de la refracción fue compensada con lentes cilíndricas de prueba antepuestas al ojo (con una precisión de 0.25 D en la potencia, y de 5° en la dirección del eje). De esta manera, se obtenían dos imágenes de DP tratadas como se ha explicado anteriormente, una para cada longitud de onda. Las dos imágenes normalizadas fueron las que se utilizaron para calcular los valores de OSI con los algoritmos ejecutados en el entorno de programación ImageJ.

Un total de 27 pacientes fueron remitidos para participar en el estudio, de los cuales 8 fueron excluidos por presentar cataratas mixtas, es decir, con tipología de catarata cortical y subcapsular además de nuclear. Finalmente, un total de 19 ojos de 19 pacientes diagnosticados de catarata nuclear con diferentes grados de severidad fueron incluidos en el análisis estadístico. Además 9 ojos de 9 observadores formaron el grupo control (GC). En la Tabla 4-14 se presentan los datos descriptivos de la muestra.

**Tabla 4-14. Datos demográficos y equivalente esférico de la refracción subjetiva de la muestra de los pacientes y el grupo control.**

Parámetro	Grado de Severidad de la Catarata			
	GC	NO1	NO2	NO3
<b>Sexo (n)</b>				
Hombre	5	4	6	2
Mujer	4	2	2	3
<b>Ojo (n)</b>				
Derecho	4	4	3	2
Izquierdo	5	2	5	3
<b>Edad (años)</b>				
Media ± DE	55 ±3	71 ±8	71 ±6	73 ±6
Rango (min máx)	50 58	56 80	60 77	66 80
<b>Equivalente Esférico (D)</b>				
Media ± DE	-0.38 ±1.61	+0.75 ±1.30	-0.77 ±2.85	+1.10 ±2.59
Rango (min máx)	-3.50 +1.50	-1.38 +2.63	-5.13 +2.37	-2.50 +4.50

Los datos fueron analizados utilizando el software SPSS para Windows (versión 22.0. Armonk, NY: IBM Corp.). La significancia estadística se consideró para  $p < 0.05$ . Se utilizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para evaluar la distribución de la variable OSI; obteniendo que ésta presentaba una distribución no normal, y, por tanto, se aplicaron pruebas no paramétricas para estudiar la correlación. En la Figura 4-14 se representan los valores individuales de OSI que se obtuvieron con el instrumento HDA y los computados con el sistema experimental cuando se usó la longitud de onda de 780 nm. Se puede observar que ambos parámetros correlacionaron significativamente ( $\rho$  Spearman = 0.948,  $p < 0.001$ ) lo que demuestra la equivalencia de los dos instrumentos cuando se usa la misma longitud de onda.

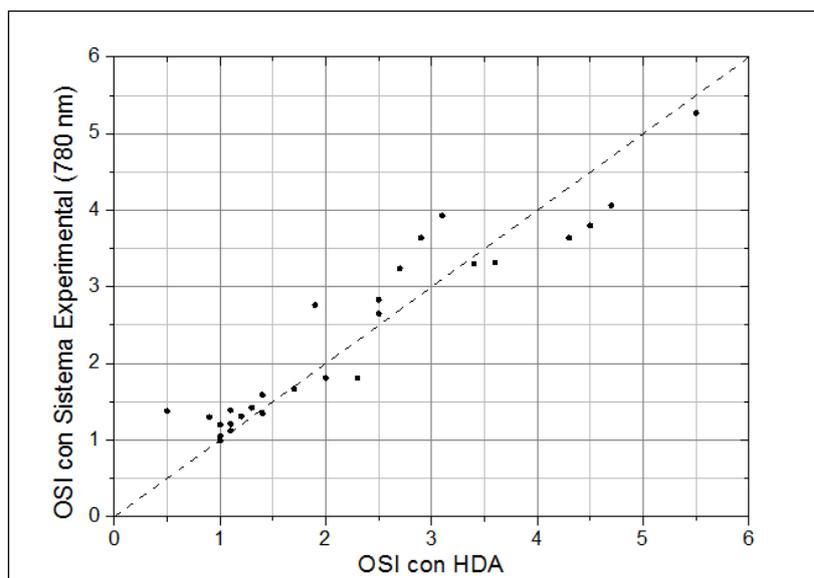


Figura 4-14. Diagrama de puntos con los valores individuales de OSI: en el eje de abscisas el obtenido con el instrumento comercial HDA; en el eje de ordenadas el computado con el sistema experimental utilizando la longitud de onda de 780 nm. En la gráfica se muestra con línea de puntos la recta  $y=x$ .

Por otro lado, también comparamos el valor de OSI obtenido con el sistema desarrollado a partir de las imágenes correspondientes a las dos longitudes de onda utilizadas (Figura 4-15). La correlación entre datos del sistema experimental con el láser de 630 nm y 780 nm fue de  $\rho = 0.858$  ( $p < 0.001$ ). Asimismo, la correlación entre el OSI con HDA y el OSI con el sistema experimental utilizando la longitud de onda de 630 nm fue de  $\rho = 0.835$  ( $p < 0.001$ ). Tal y como se puede observar, en ambos casos la correlación fue significativa. Sin embargo, fue más moderada que cuando se utilizó la misma longitud de onda, tal y como era de esperar.

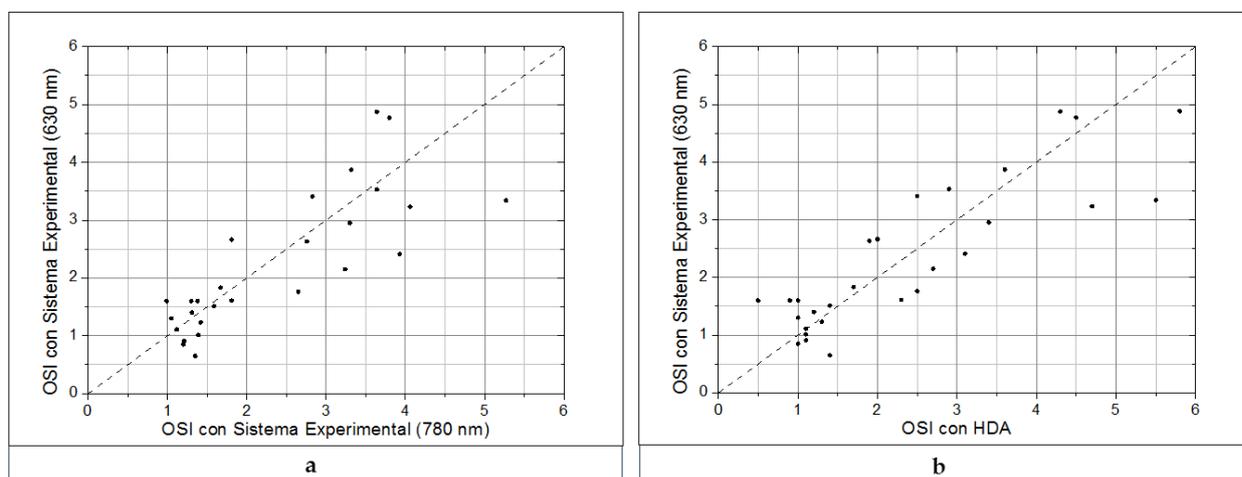


Figura 4-15. Diagrama de puntos con los valores individuales de OSI a) Utilizando el sistema experimental con longitud de onda de 780 nm en el eje de abscisas, y con la longitud de onda de 630 nm en el eje de ordenadas. b) El proporcionado por el instrumento HDA en el eje de abscisas, y el computado con el instrumento experimental utilizando la longitud de onda de 630 nm en el eje de ordenadas. En ambas gráficas se muestra con línea de puntos la recta  $y=x$ .

Para comparar la difusión en términos de OSI, en la Tabla 4-15 se muestran la media y la desviación estándar de este parámetro para cada uno de los grupos de severidad de la catarata medidas con el instrumento HDA y con el sistema experimental desarrollado. Como era de esperar los resultados de ambos equipos fueron muy similares cuando se midió con la longitud de onda de 780 nm. Estos

resultados son comparables con los obtenidos por Vilaseca (Vilaseca et al. 2012) en los que utilizando el sistema LOCS III encontró valores medios ( $\pm$ DE) de OSI de  $2.24\pm 1.34$ ,  $3.82\pm 1.85$  y  $5.74\pm 2.45$  para NO1, NO2 y NO3 respectivamente. También, si los comparamos con los resultados del estudio clínico presentado en el subapartado 4.1.3 realizado en el Hospital de Terrassa con pacientes con cataratas tenemos que con el parámetro OSI se obtuvieron valores medios de 1.56, 3.47 y 5.88 para cataratas con valores de LOCS III de 1, 2 y 3 respectivamente. Mientras que en éste estudio realizado únicamente con cataratas nucleares los valores de OSI encontrados fueron 1.56, 3.17 y 4.63 respectivamente. Con lo que podemos concluir que ambos estudios, realizados en centros diferentes, dieron resultados muy similares en cuanto a la gradación de cataratas.

Sin embargo, cuando la medida se realizó con la longitud de onda de 630 nm los resultados fueron sensiblemente diferentes, sobre todo para el grupo con grado de severidad NO3; en este caso, el valor de OSI calculado a partir de imágenes adquiridas con el láser de 630 nm fue sensiblemente menor que con el de 780 nm.

**Tabla 4-15. Valores medios y desviación estándar de OSI para el grupo control (GC) y los tres grupos de grado de severidad de cataratas (NO1, NO2, NO3). Medido con el instrumento HDA (columna izquierda), con el sistema experimental y el láser de 780 nm (columna central), y con el láser de 630 nm (columna derecha)**

	OSI (Media $\pm$ DE)		
	HDA 780 nm	Láser 780 nm	Láser 630 nm
GC	1.02 $\pm$ 0.24	1.22 $\pm$ 0.21	1.22 $\pm$ 0.37
NO1	1.63 $\pm$ 0.45	1.56 $\pm$ 0.26	1.66 $\pm$ 0.56
NO2	2.98 $\pm$ 0.75	3.17 $\pm$ 0.39	3.15 $\pm$ 1.00
NO3	4.72 $\pm$ 1.05	4.63 $\pm$ 1.02	3.72 $\pm$ 1.06

En resumen, de los resultados obtenidos se desprende la validez del sistema desarrollado para la medida de la difusión en términos de OSI, sobre todo cuando se utiliza con un láser de longitud de onda de 780 nm. En este caso, el sistema proporcionó valores muy similares a los obtenidos con el sistema comercial HDA.

Por otro lado, los resultados ponen de manifiesto cierta discrepancia entre la difusión evaluada con las dos longitudes de onda, siendo esta discrepancia mayor para valores elevados de difusión. Sin embargo, cabe remarcar que en estos casos fue cuando se observó la mayor dispersión de valores entre individuos del mismo grupo de severidad de cataratas. La aparente sobreestimación de la difusión con el IR frente al visible puede ser debida, a la mayor penetración del IR en las capas internas de la retina donde la luz puede ser difundida lateralmente tras el primer paso. También se debe de considerar la posible presencia de aberraciones de alto orden en cataratas avanzadas, así como la diferente influencia de éstas aberraciones en el cómputo del parámetro OSI dependiendo de la longitud de onda. Aun así, las diferencias entre las dos longitudes de onda estudiadas son suficientemente pequeñas como para no influir en la clasificación del grado de cataratas.

### 4.3. Propuesta y validación de una nueva métrica para la medida de la difusión a partir de imágenes de doble paso

En este apartado se propone una nueva métrica para la medida de la difusión basada en la imagen de DP. Dicho parámetro evalúa la imagen en zonas excéntricas que subtienden más de 1° en la retina y, además, se computa en el dominio frecuencial.

La ventaja principal de considerar estas regiones se basa en el hecho de que estas zonas son prácticamente insensibles a la presencia de aberraciones y, por el contrario, están fuertemente afectadas por la difusión intraocular.

Por otro lado, tal y como se ha explicado en el apartado 3.2.5, en el procedimiento general de cálculo de la función MTF del ojo a partir de la imagen de DP se desestiman los valores para las frecuencias muy bajas de entre 0 y 3 cpG; a dichas frecuencias se le atribuye, en cambio, valores extrapolados que son determinados a partir del ajuste a una función de los datos de la MTF disponibles a otras frecuencias. De esta manera, se elimina el pico existente a bajas frecuencias de la MTF y que es debido al fondo existente en la imagen de DP captada con la cámara, dependiente, en parte, de la luz difundida, pero también del propio ruido del sensor. Para el ajuste de la función MTF realizada en los apartados anteriores se ha utilizado la función doble exponencial propuesta por Artal (Ec.3.19), tal y como se ha descrito anteriormente.

Con el objetivo de aprovechar la mayor información posible de la imagen de DP, en los cálculos de los siguientes apartados no se eliminarán los valores para muy bajas frecuencias de la MTF ni se extrapolarán a partir de ninguna función matemática. Precisamente, se recurre a estos valores de la transformada de Fourier (no tenidos en cuenta anteriormente) para la estimación de la difusión presente en el ojo; así, en lo que sigue se proporcionará, en todo caso, el cálculo de la transformada de Fourier de la imagen de DP sin ajuste alguno.

#### 4.3.1. Consideraciones preliminares. Definición de la función MTF<sub>f</sub> (Respuesta Espectral del Fondo)

Tal y como ya se ha avanzado, y con el objetivo final de evaluar la luz difundida existente en una imagen de DP, en lo que sigue se usará la transformada de Fourier de la imagen de DP en bruto definida en el apartado 4.2. En este apartado se describe el pre-procesado que es necesario realizar a la imagen de DP antes de definir propiamente el parámetro de difusión alternativo propuesto en esta tesis doctoral.

De acuerdo a esto, definimos  $TFDP_{r_x}$  como el módulo de la transformada de Fourier de la imagen de DP como:

$$TFDP_{r_x}(v) = |TF[I''(x'', y'')]| \quad \text{Ec. 4-6}$$

donde  $r_x$  es el radio del área circular considerada con centro en el punto de máxima intensidad de la imagen de DP. Con ello, estamos asumiendo que esta área contiene toda la información necesaria para evaluar el sistema óptico del ojo. En consecuencia, asumimos que más allá de este radio ( $r_x$ ) no existe más que un ruido de fondo del propio sensor – el cual es generalmente constante - que podemos eliminar y que en ningún caso corresponde a luz difundida.  $v$  hace referencia a la frecuencia espacial en cpG, TF es la

transformada de Fourier e  $I''(x'', y'')$  es la imagen de DP en bruto en una región de interés (RI) cuadrada de lado igual a  $2r_x$ .

Para el cálculo anterior, la imagen de DP se re-escala asignando el valor de 0 al valor de la moda de la RI cuadrada con el lado igual a  $2r_x$  que circunscribe al área circular de radio  $r_x$ . Es decir, se elimina de la imagen de DP un fondo constante, entendiendo que éste fondo no contiene información relevante para la caracterización del sistema. De hecho, es una generalización del método descrito en el apartado 4.2 para la obtención de la MTF radial. Sin embargo, recordemos, que en aquel caso los valores de las primeras frecuencias espaciales de la MTF eran determinados a partir de la extrapolación obtenida con el ajuste del resto de datos a una función doble exponencial. En este caso, en cambio, no se desestima ningún valor y se calcula directamente la media radial de todos los valores de la TF.

A continuación, definimos  $r_1$  como el radio de la RI de la imagen de DP que contiene fundamentalmente información sobre las aberraciones del ojo, esto es, en la que la información de difusión es prácticamente despreciable.

Para determinar el valor más adecuado de  $r_1$  calculamos la  $TFDP_{r_x}(v)$  para los radios correspondientes a RIs con tamaños de 32x32, 64x64, 128x128, 256x256 y 512x512 píxeles o, equivalentemente, los radios  $r_x$  que subtienden desde el centro de la retina 8.8', 17.6', 35.2', 70.4' y 140.8', respectivamente.

A modo de ejemplo, en la gráfica de la Figura 4-16 se representan los valores de  $TFDP_{r_x}$  de las diferentes RI consideradas para el ojo artificial ya usado en secciones anteriores.

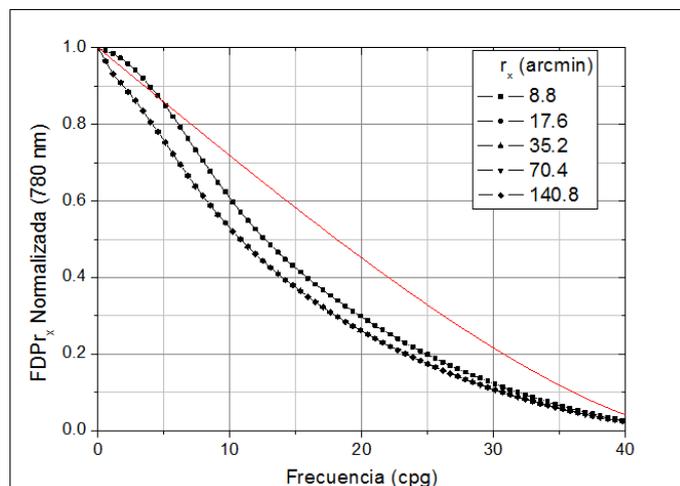


Figura 4-16. Valores de la  $TFDP_{r_x}$  para los cinco tamaños del radio de la región de interés  $r_x$  del ojo artificial. Además, la línea roja continua muestra la MTF limitada por difracción para la configuración del instrumento experimental. (arcmin: minutos de arco [']).

A partir de la Figura 4-16 podemos observar que los resultados para los tamaños comprendidos entre 64 y 512 píxeles ( $r_x$  desde 17.6' a 140.8') son idénticos; en cambio, es diferente para el tamaño de 32x32 píxeles ( $r_x=8.8'$ ) pudiéndose concluir que la RI de 32x32 píxeles correspondiente a 8.8' es insuficiente para caracterizar completamente el sistema óptico del ojo artificial. Por el contrario, la RI de 64x64 píxeles (17.6') sí contiene toda la información para estimar correctamente los descriptores de calidad óptica de dicho ojo. En consecuencia, consideraremos el valor de 17.6' como el valor adecuado para  $r_1$ .

Por otro lado, para comprobar el efecto de la difusión en la transformada de Fourier de la imagen de DP considerando diferentes RIs utilizaremos dos filtros difusores disponibles comercialmente: Black Pro Mist (BMP) 1 y 2 (Tiffen, USA). Estos filtros fueron validados para simular cataratas por De Wit (De Wit et al. 2006) que encontró que el filtro BMP1 simula un efecto similar al de un ojo humano con poca difusión, mientras que el filtro BMP2 simula las características de una catarata incipiente.

Dichos filtros fueron colocados frente al ojo artificial en la posición de las lentes de prueba. En la Figura 4-17 se compara la función  $TFDP_{r_x}(v)$  para el ojo artificial; en concreto, se muestra las funciones  $TFDP_{17.6}$  (Figura 4-17 a) y  $TFDP_{70.4}$  (Figura 4-17 b) correspondientes a 64x64 píxeles y 256x256 píxeles, respectivamente, con los filtros difusores y sin ellos. Como era de esperar, se observa una gran diferencia entre la presencia o ausencia de los filtros difusores cuando la RI es de 256x256 píxeles ( $TFDP_{70.4}$  Figura 4-17b). Esto indica que, con imágenes de este tamaño, el fondo aporta información sobre la difusión. En cambio, estas diferencias casi desaparecen por completo cuando la RI es de 64x64 píxeles ( $TFDP_{17.6}$  Figura 4-17a). Así, se puede concluir que el valor de 17.6' para  $r_1$  es suficiente para estimar el impacto de las aberraciones pero que prácticamente no está influenciado por la presencia de difusión.

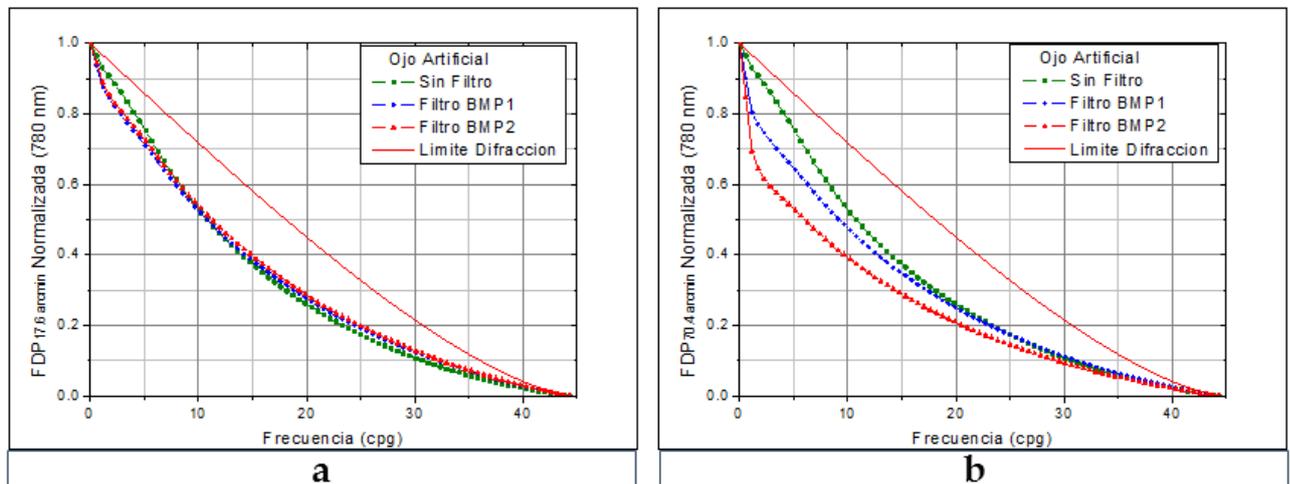


Figura 4-17. En cada una de las gráficas se presentan tres valores de  $TFDP_{r_x}$  correspondientes al ojo artificial sin filtro (verde), anteponiendo el filtro difusor BMP1 (azul), y anteponiendo el filtro difusor BMP2 (rojo). También se muestra la MTF limitada por difracción (línea continua roja). a) Radio de la región de interés  $r_x=17.6'$  (64x64 píxeles). b) Radio de la región de interés  $r_x=70.4'$  (256x256 píxeles).

De forma similar a  $r_1$ , definimos ahora  $r_2$  como el lado de la RI de las imágenes de DP que contiene tanto la información de las aberraciones del ojo como de la difusión intraocular. Por supuesto, este valor deberá ser superior a 17.6' ( $r_1$ ).

En este punto definimos la función  $MTF_f$  (Respuesta Espectral del Fondo) vs. la frecuencia ( $v$ ) como:

$$MTF_{f(r_2-r_1)}(v) = \frac{TFDP_{r_2}(v)}{TFDP_{r_1}(v)} \quad \text{Ec. 4-7}$$

con  $r_2 > r_1$ .

Lo que se persigue con la definición de esta función es que solo esté influenciada por la difusión, puesto que  $TFDP_{r_2}$  contiene información tanto de las aberraciones como de la difusión y  $TFDP_{r_1}$  solamente contiene información de las aberraciones.

En la Figura 4-19 podemos observar el comportamiento de esta función para el ojo artificial sin filtro difusor, y con el filtro BMP1 y el filtro BMP2, respectivamente.

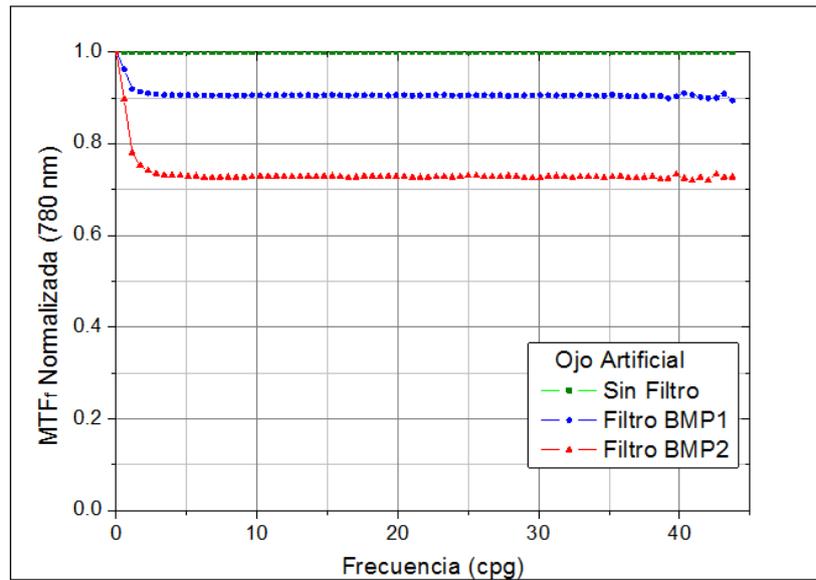


Figura 4-18. En la gráfica se representa la función  $MTF_{f(r_2-r_1)}(v)$  correspondiente al ojo artificial sin filtro (color verde), con el filtro difusor BMP1 (color azul) y con el filtro difusor BMP2 (color rojo).

En la figura se observa un brusco descenso de la función en presencia de difusión; sin embargo, se estabiliza a partir de aproximadamente 3 cpg y se mantiene más o menos constante para todas las frecuencias hasta la frecuencia máxima representada. Además, el descenso es mayor cuanto mayor es la difusión provocada por los filtros difusores BMP1 y BMP2.

Con el fin de conocer el comportamiento del método en ojos humanos; se obtuvieron imágenes de DP de dos observadores con ojos sanos y edades de 23 años y de 54 años.

En primer lugar, en la Figura 4-19 se compara, tal como se ha hecho con el ojo artificial, la función  $TFDP_{r_x}(v)$  con los filtros difusores y sin ellos utilizando los mismos valores de las RI, es decir 17.6' (Figura 4-19 a y c) y 70.4' (Figura 4-19 b y d). De forma similar al ojo artificial, las gráficas a y c ( $TFDP_{17.6}$ ) no muestran prácticamente diferencias con y sin filtro. En cambio, en las gráficas b y d ( $TFDP_{70.4}$ ) aparecen diferencias en la función cuando se anteponen los filtros e incluso entre BMP1 y BMP2. Con esto, se confirma que la elección de la RI con  $r_1 = 17.6'$  también es adecuada en ojos reales.

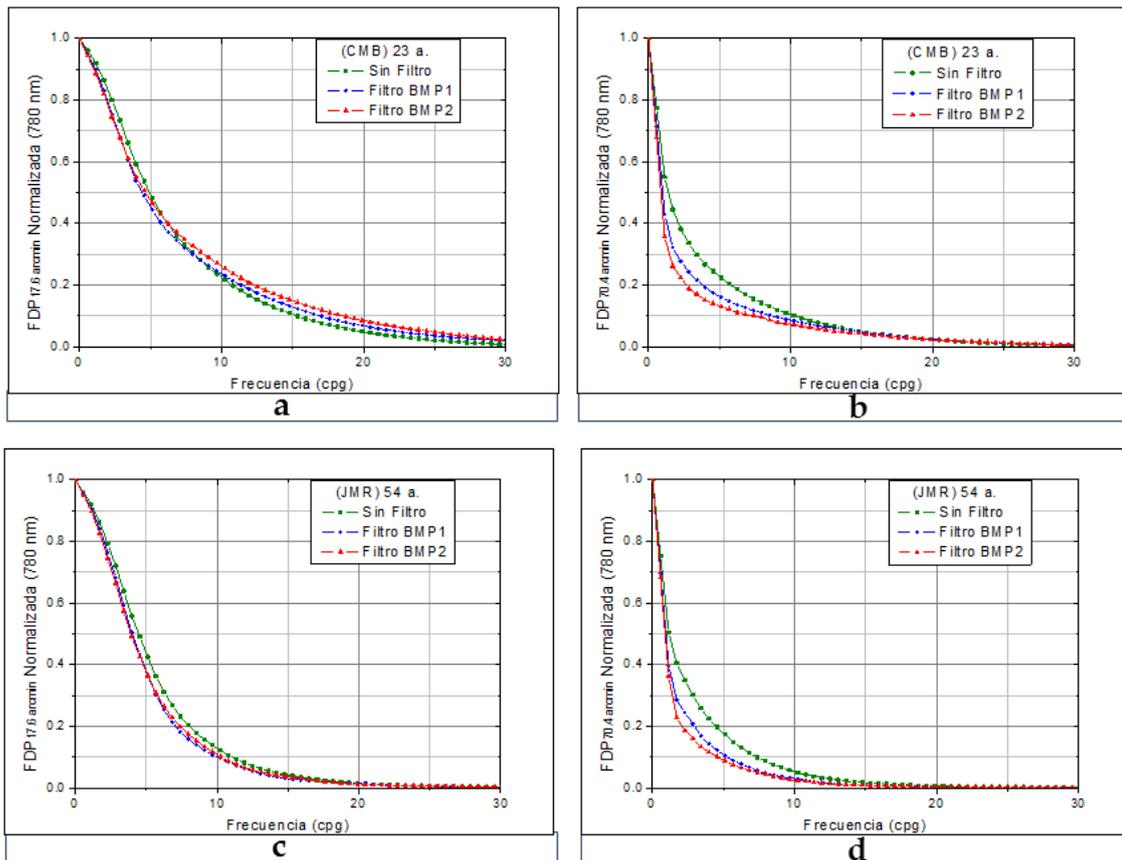


Figura 4-19. En cada una de las gráficas se presentan tres valores de  $TFDP_{r_x}$  correspondientes al ojo real sin filtro (verde), con el filtro difusor BMP1 (azul), y con el filtro difusor BMP2 (rojo). a) Observador de 23 años y radio de la RI  $r_x=17.6'$  (64x64 píxeles). b) Observador de 23 años y radio de la RI  $r_x=70.4'$  (256x256 píxeles). c) Observador de 54 años y radio de la RI  $r_x=17.6'$  (64x64 píxeles). d) Observador de 54 años y radio de la RI  $r_x=70.4'$  (256x256 píxeles).

De forma análoga al ojo artificial, en la Figura 4-20 se presenta la respuesta espectral del fondo ( $MTF_f$ ) de los dos ojos reales sin filtro y con los filtros difusores; utilizando el mismo valor para  $r_2 = 70.4'$  que para el ojo artificial.

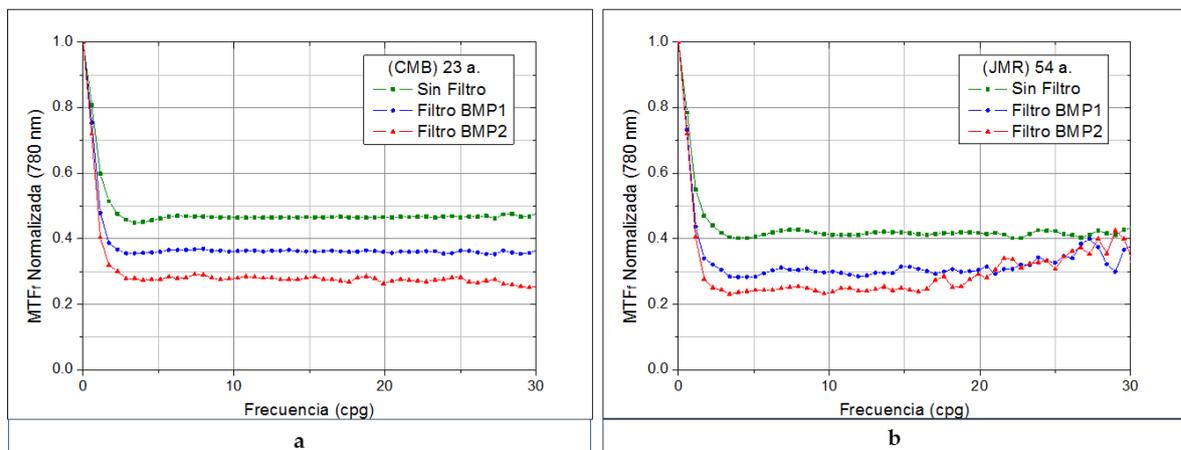


Figura 4-20. En las dos gráficas se representa la función  $MTF_{f(r_2-r_1)}(v)$  del ojo real sin filtro (color verde), con el filtro difusor BMP1 (color azul) y con el filtro difusor BMP2 (color rojo). a) Ojo del observador de 23 años de edad. b) Ojo del observador de 54 años de edad.

En los dos casos se observa el mismo patrón común, es decir la función experimenta un brusco descenso y se estabiliza a partir de aproximadamente 3 cpg manteniéndose más o menos constante para todas las frecuencias hasta la frecuencia máxima representada (que se corresponde con la de corte, aproximadamente). Aunque no están representados, los valores de la función más allá de la frecuencia de corte presentan la típica variación debida a ruido por no contener ya información sobre la difusión y solamente estar afectados por dicho ruido de fondo de la cámara. Al igual que ocurría con el ojo artificial, se observa un mayor descenso cuanto mayor es la difusión provocada por los filtros difusores BMP1 y BMP2; además, el descenso para el observador de mayor edad es más grande que para el más joven.

Con esto se concluye que la función  $MTF_f$  (Respuesta Espectral del Fondo) contiene información sobre la difusión intraocular y que puede ser utilizada para desarrollar nuevas métricas para su cuantificación.

#### 4.3.2. Propuesta del parámetro $FSI_3$ (Frequency Scatter Index) para la estimación de la difusión intraocular

A raíz de los anteriores resultados se puede concluir que la información sobre la difusión intraocular se encuentra en las frecuencias bajas y, en esta tesis, trabajaremos con la hipótesis de que dicha información está contenida en las frecuencias de entre 0 y 3 cpg.

A partir de la función  $MTF_f$  (Respuesta Espectral del Fondo) introducida en el apartado anterior, definiremos el parámetro  $FSI_3$  como sigue:

$$FSI_3 = \left( \frac{n}{\sum_0^{n(v < 3cpg)} MTF_f(v)} - 1 \right) \quad \text{Ec. 4-8}$$

El subíndice 3 hace referencia a que solo consideramos los valores de la respuesta espectral del fondo comprendidos entre 0 y 3 cpg, de los cuales se calcula la media de todos los valores de frecuencia discretos disponibles (n) en este intervalo.

Como se ha visto en el apartado anterior, la función  $MTF_f$  toma valores entre 1 y 0; en concreto, su valor es de 1 cuando no existe difusión e, hipotéticamente, de 0 cuando la difusión es máxima. Así, trabajar con la inversa de esta función permite obtener valores que aumentan con la presencia de difusión, y esto es lo que hace el parámetro  $FSI_3$ . En segundo lugar, y con el objetivo de que la ausencia de difusión se corresponda con un valor igual a 0 del parámetro, se sustrae 1 en su cómputo. Con todo ello, se pretende que el parámetro sea lo más intuitivo posible.

Por otro lado, dado que la difusión se encuentra sobre todo en zonas con excentricidad mayor a  $1^\circ$  con respecto al centro de la PSF (van den Berg et al. 2013) y, con el objetivo de minimizar la influencia en el parámetro  $FSI_3$  de la difusión que ocurre en las capas internas de la retina y de la retrodifusión (presentes en ángulos más pequeños), a partir de ahora tomaremos el valor de  $r_2=140.8'=2.35^\circ$ . Este es el valor máximo que hemos conseguido en nuestro sistema ya que, más allá del mismo, la imagen de DP capturada no contenía información sino un fondo constante atribuible al ruido del sensor de la cámara.

Así, podemos considerar que evaluamos la difusión en lo que algunos autores denominan ángulo amplio de la PSF (Ginis et al. 2012; Franssen et al. 2006) y, que está relacionado con el deslumbramiento (Stiles 1929), habitualmente medido con técnicas psicofísicas. En la Figura 4-21 podemos observar cómo, según el estándar de clasificación de la CIE (Commission Internationale d'Eclairage), este valor de  $2.35^\circ$

está dentro del rango de *straylight* o luz difundida (van den Berg et al. 2009). En este aspecto, el parámetro FSI<sub>3</sub> trabaja, también, de forma similar al parámetro objetivo (*straylight parameter*) propuesto por Ginis (Ginis et al. 2014) recientemente, calculado también a partir de un ángulo amplio de la PSF.

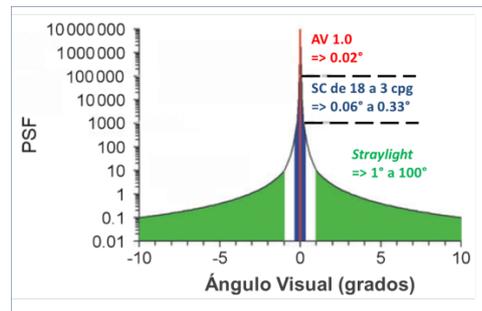


Figura 4-21. PSF de un ojo joven sano, según el estándar de la CIE, donde se indican los diferentes dominios según la excentricidad. Imagen adaptada de (van den Berg, Franssen, y Coppens 2009). AV (Agudeza Visual), SC (Sensibilidad al Contraste).

Respecto al valor de  $r_1$  escogido, se ha tenido en cuenta el hecho de que el parámetro OSI evalúa la difusión en una zona que subtiende entre 12' y 20' desde el centro de la imagen de DP, tal como se ha visto en el apartado 3.2.5 (Figura 3-28). Por tanto, hemos realizado la hipótesis de que esta región, en general, está poco afectada por aberraciones, lo que justifica la utilización del valor  $r_1=17.6'$  también en ojos reales y no solamente en el ojo artificial.

Por otro lado, el mismo valor casi coincide con el límite exterior de la región comprendida entre 3.6' (0.06°) y 19.8' (0.33°) definida en el estándar de la CIE (Commission Internationale d'Eclairage) para la PSF de un ojo joven; según dicha norma esta región se corresponde con la SC de 18 a 3 cpq (Figura 4-21) (van den Berg et al. 2009). Por tanto, consideramos que está próxima al límite de las aberraciones que tienen impacto sobre la percepción de detalles que es lo que nos interesa para el valor de  $r_1$ .

En la Figura 4-22 se puede observar la imagen de DP de un observador de 23 años con 4 RI diferentes, a las cuales ya se les ha restado el valor de la moda correspondiente al cuadrado de lado  $2r_x$ . También se muestra el valor de FSI<sub>3</sub> calculado teniendo en cuenta los valores siguientes:  $r_1=17.6' = 0.29^\circ$  y  $r_2=140.8' = 2.35^\circ$ .

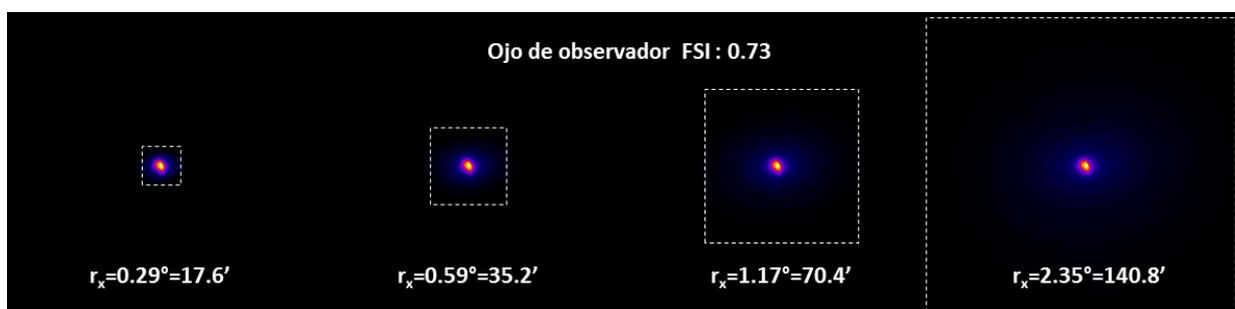


Figura 4-22. De izquierda a derecha 4 imágenes en pseudocolor con RIs de 64x64 píxeles ( $r_x=0.29^\circ$ ), 128x128 píxeles ( $r_x=0.59^\circ$ ), 256x256 píxeles ( $r_x=1.17^\circ$ ) y 512x512 píxeles ( $r_x=2.35^\circ$ ) indicadas con líneas blancas discontinuas. A cada imagen se le ha sustraído el valor de la moda correspondiente a cada RI. La imagen de DP corresponde a un observador de 23 años con un valor de FSI<sub>3</sub> de 0.73.

En la Tabla 4-16 se muestran la media ( $\pm$ DE) del parámetro FSI<sub>3</sub> de las medidas realizadas para los tres casos anteriores (ojo artificial, ojo de 23 años y ojo de 54 años) sin filtro y anteponiendo el filtro

difusor BMP1, el filtro difusor BMP2 y ambos filtros a la vez. Este último caso, pese a que tiene el inconveniente de que disminuye mucho la intensidad de la imagen, es interesante para conocer cuál sería, aproximadamente, el valor que toma el parámetro FSI<sub>3</sub> en cataratas avanzadas (De Wit et al. 2006).

**Tabla 4-16. Valores de la media (±DE) del parámetro FSI<sub>3</sub> obtenidos con el ojo artificial, el ojo del observador de 23 años y el ojo del observador de 54 años. En los tres casos se dan los valores para el ojo sin filtro, con el filtro difusor BMP1, con el filtro difusor BMP2 y con ambos filtros simultáneamente.**

	FSI <sub>3</sub> (Media ±DE)		
	Ojo Artificial	Ojo real 23 años	Ojo real 54 años
<b>Sin Filtro</b>	0.00	0.73 ±0.01	0.90 ±0.03
<b>Con Filtro BMP1</b>	0.36 ±0.01	1.24 ±0.02	1.47 ±0.03
<b>Con Filtro BMP2</b>	0.80 ±0.02	1.63 ±0.02	1.91 ±0.05
<b>Con Filtros BMP1+BMP2</b>	1.47 ±0.04	2.03 ±0.04	2.20 ±0.07

De la tabla se desprende que el ojo del observador de mayor edad se corresponde con un parámetro FSI<sub>3</sub> mayor. Asimismo, el ojo del observador de 23 años presenta más difusión que el ojo artificial.

De forma análoga, el valor de FSI<sub>3</sub> aumenta al interponer los filtros BMP1 y BMP2, y en todos los casos, el valor máximo del parámetro se obtiene cuando ambos filtros se interponen a la vez, condición en la que hay más difusión.

En concreto, el filtro BMP1 aumenta el valor de FSI<sub>3</sub> en 0.501 y 0.571 para el ojo de 23 y 54 años, respectivamente, respecto al mismo ojo sin filtro. Si contrastamos estos resultados con los del estudio de De Wit, en el que encontró que éste filtro simula un ojo con poca difusión, se deduce que un valor de FSI<sub>3</sub> menor a 1.30 es consistente con una difusión fisiológica normal para un sujeto con edad de 23 años; análogamente, un valor menor a 1.50 se podría considerar normal para la edad de 54 años.

Por su parte, el filtro BMP2 aumenta el valor de FSI<sub>3</sub> en 0.901 y 1.01 para el ojo de 23 años y de 54 años, respectivamente, respecto al mismo ojo sin filtro. Y realizando el mismo paralelismo que anteriormente, los valores de FSI<sub>3</sub> de 1.60 y 1.90 se corresponderían a ojos con cataratas incipientes a la edad de 23 años y de 54 años, respectivamente.

Cuando se anteponen los dos filtros simultáneamente, el parámetro FSI<sub>3</sub> para ambos sujetos es superior a 2.00, valor que se correspondería, aproximadamente, a un ojo con catarata madura.

No obstante, estos valores tan solo son una primera aproximación puesto que corresponden a resultados individuales concretos y en ningún caso son representativos de la población en general. Además, cabe recordar que el estudio de De Wit está basado en medidas psicofísicas y, éstas, no tienen necesariamente una correspondencia directa con las características físicas del parámetro FSI<sub>3</sub>.

Por otro lado los valores de FSI<sub>3</sub> del ojo sin filtro, con el filtro BMP1 y con el filtro BMP2 son similares a los que encontró Ginis (Ginis et al. 2014) con su sistema experimental Sigma comentado en el subapartado 3.2.6 (Figura 3-33).

Los resultados obtenidos con el ojo artificial ponen de manifiesto que el parámetro FSI<sub>3</sub> es también sensible a la presencia de difusión muy baja, tal y como ocurre en este tipo de ojos. Sin embargo, y desde un punto de vista clínico, se debe tener en cuenta que las características difusoras y de reflexión de la retina artificial distan bastante de las características reales de la retina del ojo humano y, por tanto, los valores obtenidos para los filtros no se pueden aplicar directamente a la simulación de cataratas sobre el ojo artificial.

En conclusión, el parámetro FSI<sub>3</sub> adopta el valor de 0 en ausencia total de difusión e incrementa con la difusión intraocular. Los valores de la escala que utiliza para evaluar el grado de difusión son similares a los del parámetro log(s) del instrumento C-Quant ampliamente utilizado y que, a su vez, está relacionado con el logaritmo del parámetro s para la medida psicofísica de la luminancia equivalente o la intensidad velo habitualmente empleado en la literatura especializada (Stiles 1929; Holladay 1927; Vos 2003a). Con el FSI<sub>3</sub> hemos podido medir diferencias de difusión entre un ojo joven y un ojo de mayor edad, así como la difusión que introduce un filtro difusor previamente caracterizado.

#### 4.3.3. Validación clínica del parámetro FSI<sub>3</sub>

En esta sección se valida clínicamente el parámetro FSI<sub>3</sub> comparándolo con OSI. Para ello, en primer lugar se obtienen los valores correspondientes a un grupo de observadores a los que se interponen filtros difusores para simular cataratas de distinto grado; en segundo lugar, se realiza el mismo estudio en pacientes diagnosticados con catarata nuclear. La realización de los dos estudios se justifica por el hecho de que con los filtros difusores se controla en todo momento la difusión introducida en el sistema visual; sin embargo, las características de los elementos difusores y su posición no coinciden con los que provocan la difusión intraocular por causas biológicas. Por otro lado, en los pacientes con cataratas las características y posición de los elementos difusores, obviamente, son las que se dan realmente en el fenómeno de la difusión intraocular. Sin embargo, en este caso no se tiene la certeza absoluta de la cantidad de difusión hacia adelante presente en cada medida puesto que tan solo se conoce el grado de catarata obtenido mediante la técnica LOCS III. Dicho método, como se ha explicado anteriormente, se basa en la observación de la retrodifusión y, además, no está exenta de variabilidad entre examinadores.

Así, el primer estudio se realizó con 11 ojos sanos de un grupo de 11 observadores, sin antecedentes de patología ocular y con transparencia de medios oculares observada con la lámpara de hendidura. El criterio de inclusión fue tener una AV mayor o igual que la unidad en escala decimal y no presentar astigmatismo mayor de 0.50 D. La media ( $\pm$ DE) de edad de los individuos fue de 34 ( $\pm$ 13) años con un rango comprendido entre 21 y 57 años. Se realizaron medidas con el sistema experimental de DP utilizando la longitud de onda de 780 nm; la ametropía esférica fue compensada con el sistema de Badal, determinando su posición cuando la imagen proporcionaba la mayor intensidad máxima. La intensidad del láser fue regulada en cada medida para conseguir el mayor rango de intensidades sin saturar la imagen. Cada medida consistió en la captura de 6 imágenes consecutivas de 200 ms de exposición cada una y la captura de una imagen de fondo. Dichas imágenes fueron tratadas tal y como se ha explicado en el subapartado 4.2.1. A cada individuo se le realizaron tres medidas: sin filtro, anteponiendo el filtro difusor BMP1 y, el filtro difusor BMP2. En este caso no se utilizaron los dos filtros conjuntamente por los

inconvenientes relacionados con la intensidad ya mencionados en el apartado anterior (De Wit et al. 2006).

A modo de ejemplo, en la Figura 4-23 se muestra la imagen de DP, a la cual ya se le ha restado el valor de la moda correspondiente al cuadrado de lado  $2r_x$  para cada RI, de un observador de 23 años sin filtro (arriba) y con el filtro BMP2 (abajo), con 4 RIs diferentes.

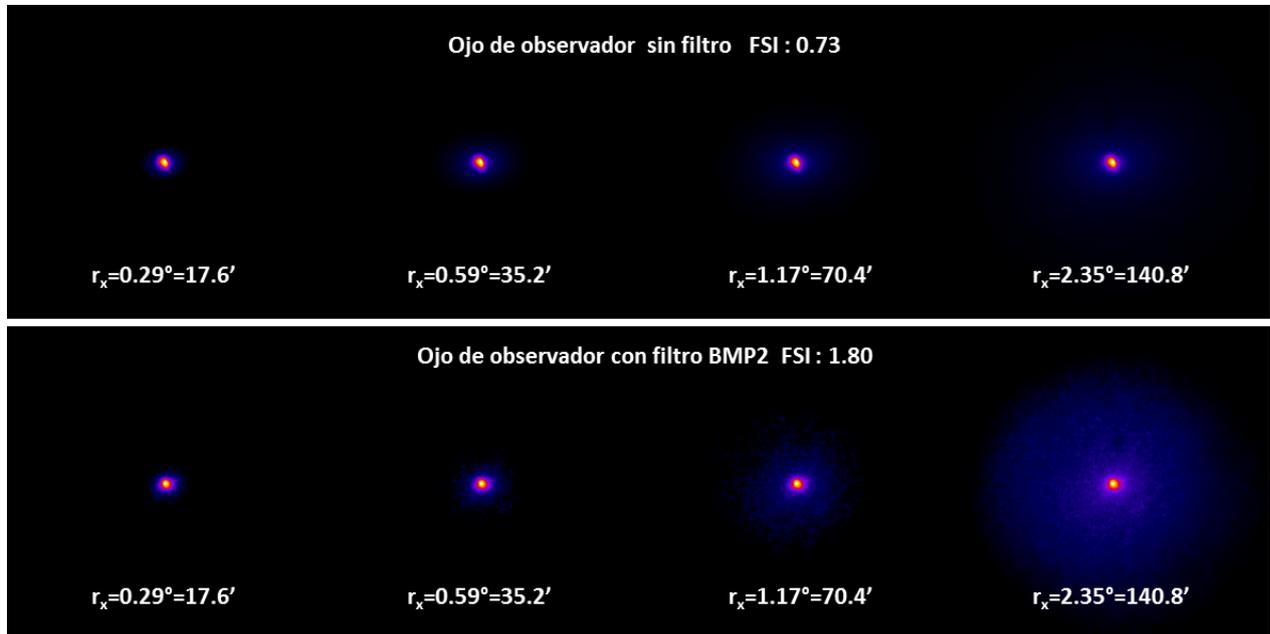


Figura 4-23. De izquierda a derecha 4 imágenes en pseudocolor sin filtro (arriba) y con el filtro difusor BMP2 (abajo) con RIs de 64x64 píxeles ( $r_x=0.29^\circ$ ), 128x128 píxeles ( $r_x=0.59^\circ$ ), 256x256 píxeles ( $r_x=1.17^\circ$ ) y 512x512 píxeles ( $r_x=2.35^\circ$ ). A cada imagen se le ha sustraído el valor de la moda correspondiente a cada RI. Las imágenes de DP corresponden a un observador de 23 años con un valor de FSI<sub>3</sub> de 0.73 sin filtro (arriba) y un valor de FSI<sub>3</sub> de 1.80 con el filtro BMP2 (abajo).

Para todos los casos analizados, se calcularon los parámetros OSI y FSI<sub>3</sub> de todas las imágenes. Con la prueba de Kolmogorov-Smirnov se comprobó la distribución normal de las variables ( $p>0.05$ ). En la Tabla 4-17 se muestran los valores medios y la desviación estándar correspondientes de los 11 ojos con y sin filtros difusores.

Tabla 4-17. Valores medios y desviación estándar de los parámetros OSI y FSI<sub>3</sub> de 11 ojos sanos sin filtro, con el filtro difusor BMP1 y con el filtro difusor BMP2.

	Media ± DE			
	OSI		FSI <sub>3</sub>	
<b>Sin Filtro</b>	0.67	±0.32	1.02	±0.22
<b>Con Filtro BMP1</b>	0.98	±0.53	1.58	±0.16
<b>Con Filtro BMP2</b>	1.32	±0.76	1.81	±0.13

Para estudiar las diferencias entre los resultados con y sin los filtros difusores, y entre los dos filtros, se utilizó la prueba de la t de Student de muestras emparejadas, obteniendo en todos los casos diferencias estadísticamente significativas ( $p<0.05$ ) tanto con el parámetro OSI como con el parámetro

FSI<sub>3</sub>. En la Tabla 4-18 se muestran los valores medios de las diferencias así como la desviación estándar, el valor del estadístico (t) y la significancia (p). Se pone de manifiesto que ambos parámetros son sensibles a la presencia de difusión aunque las diferencias fueron más significativas con el parámetro FSI<sub>3</sub>. Además, la correlación lineal de Pearson entre OSI y FSI<sub>3</sub> fue de  $r=0.541$  ( $p=0.001$ ).

**Tabla 4-18. Medias, desviación estándar, t de Student y significancia (p) de las diferencias emparejada entre ojos con filtros difusores y sin filtro, y entre los dos filtros, para los parámetros OSI y FSI<sub>3</sub>.**

Parámetro	Diferencias emparejadas							
	OSI				FSI <sub>3</sub>			
	Media	±DE	t	p	Media	±DE	t	p
<b>BMP1 – Sin Filtro</b>	0.31	±0.51	2.18	0.049	0.56	±0.30	5.88	<0.001
<b>BMP2 – Sin Filtro</b>	0.65	±0.75	2.86	0.017	0.79	±0.28	9.37	<0.001
<b>BMP2 – BMP1</b>	0.38	±0.31	3.83	0.004	0.25	±0.13	6.34	<0.001

En el segundo estudio llevado a cabo, esto es, en pacientes diagnosticados con cataratas, la muestra utilizada fue la misma que la del estudio clínico presentado en el subapartado 4.2.2 cuyos datos demográficos han quedado reflejados en la Tabla 4-14. Se utilizaron las imágenes obtenidas con la longitud de onda de 780 nm. Para todos los ojos analizados se dan la media y la desviación estándar de las variables OSI y FSI<sub>3</sub> medidos con el sistema experimental desarrollado en esta tesis (Tabla 4-19).

Las variables estudiadas no presentaron una distribución normal con la prueba de Kolmogorov-Smirnov ( $p<0.05$ ); así, para la comparación entre grupos de severidad de catarata distintos (NO1, NO2 y NO3 con LOCS III) así como con el grupo control (GC) se utilizó la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis. Y se calculó la correlación entre las variables OSI y FSI<sub>3</sub> con el estadístico rho de Spearman. La significancia estadística se consideró para un valor de  $p<0.05$ .

**Tabla 4-19. Valores medios y desviación estándar (±DE) de OSI y FSI<sub>3</sub> para el grupo control y los tres grupos de grado de severidad de cataratas (NO1, NO2, NO3).**

	Media ± DE			
	OSI		FSI <sub>3</sub>	
<b>GC</b>	1.22	±0.21	1.19	±0.21
<b>NO1</b>	1.56	±0.27	1.30	±0.12
<b>NO2</b>	3.17	±0.39	1.62	±0.21
<b>NO3</b>	4.63	±1.02	1.85	±0.21

Como era de esperar, tanto en términos de OSI como de FSI<sub>3</sub>, se obtuvieron valores más elevados para los pacientes con cataratas que para el grupo control, y también los valores fueron más elevados cuanto mayor fue el grado de catarata evaluado con el sistema LOCS III. Sin embargo, FSI<sub>3</sub> presentó una menor desviación estándar que OSI para valores elevados de difusión. Esto puede ser probablemente atribuido al hecho de que ambos parámetros no comparten la misma escala.

Respecto a la intercomparación entre el grupo control y los tres grupos NO1, NO2 y NO3 se obtuvieron diferencias significativas con ambos parámetros. Concretamente con la prueba de Kruskal-Wallis obtuvimos un valor del estadístico y una significancia (p) para OSI de 23.74 ( $p < 0.001$ ), y para FSI<sub>3</sub> de 19.15 ( $p < 0.001$ ). En conclusión, tanto OSI como FSI<sub>3</sub> permitieron clasificar clínicamente la severidad de las cataratas, si bien con OSI se obtuvo una concordancia ligeramente mayor con el sistema de clasificación LOCS III. No obstante, se observa que la escala que proporcionan ambos parámetros es claramente diferente.

La correlación de Spearman entre OSI y FSI<sub>3</sub> fue significativa ( $\rho = 0.824$ ,  $p < 0.001$ ). Esta mayor correlación entre ambos parámetros respecto a la menor correlación lineal de Spearman encontrada en el estudio anterior se debe, en parte, a que la relación entre los dos parámetros puede no ser lineal, pero también al hecho de que esta muestra de pacientes tiene un mayor rango de valores de difusión. En la Figura 4-24 se representan los valores individuales obtenidos de OSI y FSI<sub>3</sub>.

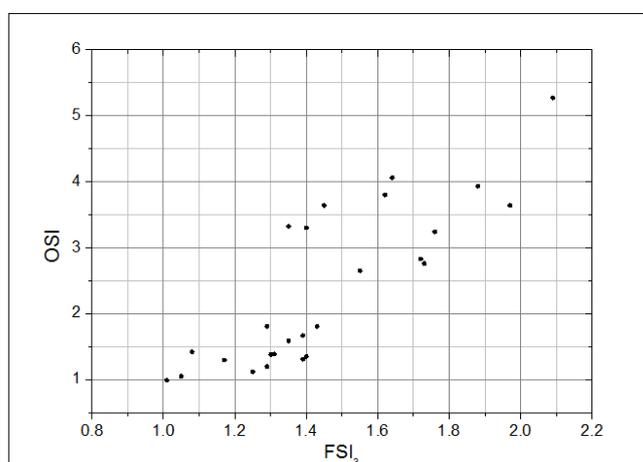


Figura 4-24. Diagrama de puntos con los valores individuales de FSI<sub>3</sub> en el eje de abscisas y OSI en el eje de ordenadas.

Realizando un paralelismo con la clasificación de las cataratas propuesta por Artal (Artal et al. 2011) en términos de OSI, podemos observar que: valores menores a 1 se corresponden con ojos sanos tanto para OSI como con el parámetro FSI<sub>3</sub>. Sin embargo, las cataratas incipientes con valores de OSI entre 1 y 3, se corresponderían a valores de FSI<sub>3</sub> de entre aproximadamente 1 y 1.6. Para cataratas maduras (OSI entre 3 y 7) los valores de FSI<sub>3</sub> estarían comprendidos entre 1.6 y 2. Finalmente, las cataratas severas (valores de OSI superiores a 7) tendrían valores de FSI<sub>3</sub> superiores a 2. Además mientras que con OSI se pueden alcanzar valores hasta aproximadamente 15 (Artal et al. 2011), difícilmente con el parámetro FSI<sub>3</sub> se lleguen a medir valores superiores a 3.

Como se ha comentado anteriormente, para el cómputo del parámetro FSI<sub>3</sub> se evalúa un amplio ángulo de la imagen de DP, es decir, más allá de 1°, concretamente 2.35°. Así, podemos comparar el parámetro FSI<sub>3</sub> con el parámetro log(s) proporcionado por el instrumento C-Quant. Sin embargo, hay que tener en cuenta que FSI<sub>3</sub> es un parámetro objetivo mientras que log(s) se obtiene a partir de medidas psicofísicas; otras diferencias remarcables entre ambos sistemas son que la longitud de onda utilizada o el mayor ángulo evaluado con log(s). Aún con todo, se han utilizado los resultados del estudio clínico del subapartado 4.1.3 realizado en el Hospital de Terrassa con pacientes con cataratas para comparar estas métricas. En dicho estudio se encontraron valores medios del parámetro log(s) de 1.22, 1.43 y 1.55 para ojos con cataratas NO1, NO2 y NO3 (LOCS III), respectivamente. En términos del parámetro FSI<sub>3</sub>, los valores ahora obtenidos son de 1.30, 1.62 y 1.85; también para el grupo control el valor medio de log(s)

fue de 1.09 y con FSI<sub>3</sub> ha sido de 1.19. De esta manera, se comprueba que aunque los valores no son exactamente coincidentes, estos dos parámetros log(s) y FSI<sub>3</sub> tienen una escala de valoración de la difusión similar.

En conclusión, el parámetro FSI<sub>3</sub> proporciona una estimación de la difusión comparable a la que proporciona OSI cuando se utilizan filtros difusores y; ambos parámetros correlacionan fuertemente cuando se estima la difusión intraocular en pacientes con cataratas. Sin embargo, la escala que utilizan ambos parámetros es bastante diferente y por lo tanto no se deben comparar sus valores pese a que en ojos con bajos niveles de difusión sean muy similares.

#### 4.3.4. Influencia de las variaciones de enfoque en la medida de la difusión

Para dar cuenta de la robustez del parámetro OSI y del FSI<sub>3</sub> a variaciones de enfoque, se realizaron medidas con el sistema experimental de DP en 2 sujetos, de 23 y 54 años de edad, provocando un desenfoque con el sistema de Badal.

Concretamente, se realizaron medidas desde la posición del Badal en la que se conseguía la mejor imagen (mayor intensidad del pico central) y en posiciones consecutivas a intervalos de 0.50 D que simulaban una miopía no corregida del ojo hasta llegar a un valor de 2.50 D. La medida en el sentido de hipermetropización no se llevó a cabo puesto que estimularía la acomodación por parte del observador.

En la Figura 4-25 y a modo de ejemplo se muestra la imagen de DP del observador de 54 años capturada en la posición de enfoque correcta (arriba) y provocando un desenfoque miopizador de 2.00 D (abajo). En la figura se muestra la secuencia de 4 imágenes considerando distintas RI, así como los valores computados del parámetro FSI<sub>3</sub> y del parámetro OSI.

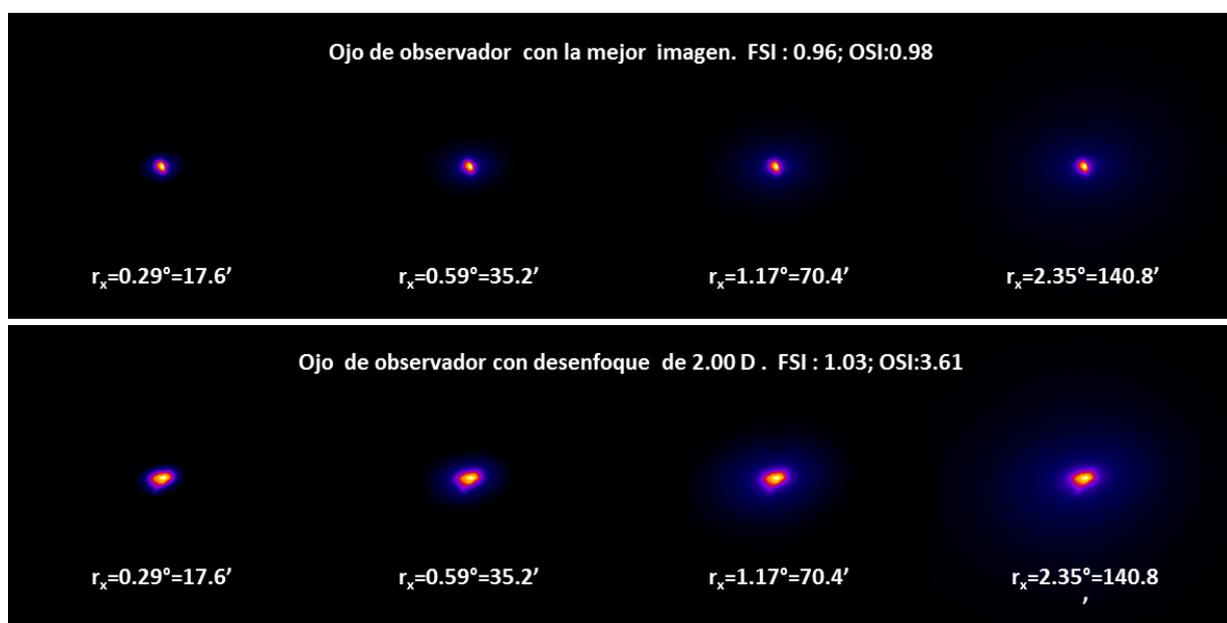


Figura 4-25. De izquierda a derecha 4 imágenes en pseudocolor con la corrección correcta de la ametropía (arriba) y provocando un desenfoque miopizador de 2.0 D (abajo) con RIs de 64x64 píxeles ( $r_x=0.29^\circ$ ), 128x128 píxeles ( $r_x=0.59^\circ$ ), 256x256 píxeles ( $r_x=1.17^\circ$ ) y 512x512 píxeles ( $r_x=2.35^\circ$ ). A cada imagen se le ha sustraído el valor de la moda correspondiente a cada RI. Las imágenes de DP corresponden a un observador de 54 años con un valor de FSI<sub>3</sub> de 0.96 y OSI de 0.98 medido correctamente (arriba) y un valor de FSI<sub>3</sub> de 1.03 y OSI de 3.61 cuando se mide con un desenfoque de 2.00 D (abajo).

En la Figura 4-26 se muestran los diagramas de barras con los resultados obtenidos del parámetro OSI y FSI<sub>3</sub> de ambos sujetos en función del desenfoque. Para una correcta interpretación de los resultados es necesario tener en cuenta, tal como se ha comentado anteriormente, la diferencia de escala de ambos parámetros. Aun así, las dos gráficas ponen de manifiesto una menor influencia del desenfoque en el parámetro FSI<sub>3</sub> que en el parámetro OSI. Esto era de esperar ya que FSI<sub>3</sub> evalúa la difusión del ojo considerando una zona de la imagen de DP que subtiende un amplio ángulo con respecto al centro de la imagen; en estas regiones alejadas del centro las aberraciones tienen muy poca relevancia frente a la luz difundida. Por el contrario, OSI es bastante sensible a la presencia de aberraciones (como es el caso del desenfoque) ya que la zona utilizada está muy próxima al centro de la imagen (recordemos que tiene en cuenta una región anular comprendida entre 12' y 20').

De lo anterior se concluye que en el caso de OSI es muy importante realizar la medida corrigiendo las aberraciones con precisión, sobre todo de bajo orden, para no sobreestimar el valor de la difusión (Zhao et al. 2016). En este sentido, Artal (Artal et al. 2011) encontró que para una correcta valoración de la difusión con OSI es necesario corregir la esfera de la refracción con una precisión de como mínimo 1.00 D. El parámetro FSI<sub>3</sub> también sobreestima ligeramente la difusión intraocular con la degradación de la imagen; sin embargo, ésta sobreestimación es muy pequeña incluso con valores de desenfoque de 2.50 D.

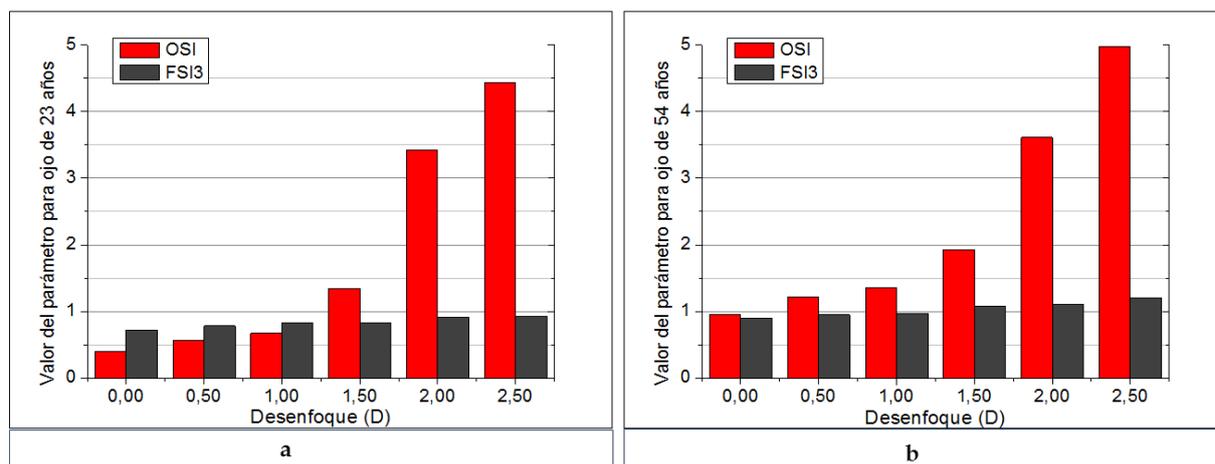


Figura 4-26. Diagrama de barras con los valores de los parámetros OSI (rojo) y FSI<sub>3</sub> (gris) cuando se provoca un desenfoque de hasta 2.50 D en la imagen capturada mediante desplazamiento del sistema de Badal en intervalos correspondientes a 0.50 D. El valor de 0.00 D se corresponde con la medida correcta del parámetro. a) Valores obtenidos con un observador de 23 años de edad. b) Valores obtenidos con un observador de 54 años de edad.

#### 4.3.5. Efecto de la longitud de onda en el cómputo del parámetro FSI<sub>3</sub>

La utilización de longitudes de onda fuera del rango del visible en los dispositivos de DP para su uso clínico comporta ventajas importantes; fundamentalmente, la comodidad del paciente; pero también el hecho de que permiten realizar el examen del ojo sin necesidad de utilizar fármacos midriáticos para dilatar la pupila.

Sin embargo, la radiación de luz IR penetra en mayor medida en el epitelio pigmentario de la retina llegando hasta la capa más interna de la coroides donde se difunde; por lo tanto, una fracción más o menos importante de luz capturada en la imagen de DP no se corresponde con la luz reflejada exactamente en la retina sino a luz difundida en capas más profundas (van den Berg 2011). Esto no ocurre con la luz de longitudes de onda de la franja media del espectro visible (verde-amarillo), aunque estudios

realizados (López-Gil y Artal 1997) han comparado la calidad de la imagen retiniana usando diferentes longitudes de onda, en concreto, luz verde e IR, han puesto de manifiesto que con el uso del IR se obtienen resultados suficientemente precisos y que ambas ofrecen una buena aproximación para su uso clínico.

En esta tesis, y con el fin de estudiar la correspondencia de los resultados de DP obtenidos con diferentes longitudes de onda, y en concreto en términos de FSI<sub>3</sub> y OSI, se llevaron a cabo medidas utilizando como fuente de luz láseres de 780 nm, 630 nm y 520 nm, respectivamente. La incorporación en el equipo de esta última longitud de onda se realizó mediante un diodo láser (Thorlabs LP520-SF 15;  $\lambda=520$  nm) con el haz colimado colocado paralelamente al diodo láser DL2 de la Figura 4-7 y un divisor de haz paralelo al divisor de haz DH1 de la misma figura, de manera que el haz seguía el mismo camino óptico a partir de este divisor de haz.

Para garantizar que la exposición de luz correspondiente a esta longitud de onda cumplía con la norma UNE-EN 60825, se realizó una medida de irradiancia colocando el detector del radiómetro en el plano pupilar del ojo y usando la máxima intensidad que proporcionaba el sistema, tal y como se había hecho para las otras dos longitudes de onda. Se obtuvo un valor de 0.28 W/m<sup>2</sup>, muy inferior al límite de la EMP tabulado en la norma para longitudes de onda comprendidas entre 500 nm y 700 nm, que es de 10 W/m<sup>2</sup>.

Por otro lado, en anteriores subapartados el parámetro FSI<sub>3</sub> se ha estimado utilizando valores de la MTF<sub>f</sub> de 0 a 3cpg. Sin embargo, si pensamos en términos de MTF, este procedimiento no es correcto para otras longitudes de onda ya que la MTF<sub>f</sub> debería normalizarse a la frecuencia de corte de la MTF por difracción correspondiente a cada longitud de onda. Esto se puede observar con claridad en la Figura 4-12 en la que si normalizamos la función MTF a la frecuencia de corte, ambas curvas que se obtienen son totalmente coincidentes. De la misma manera, el parámetro FSI debe contemplar dicha normalización si quiere hacerse independiente de la longitud de onda. Así que, de la ecuación 3.45 tenemos que para la longitud de onda de 780 nm la frecuencia de corte es  $\nu_{\text{cutoff}} = 44.75$  cpg, por tanto, la frecuencia de 3 cpg normalizada a la frecuencia de corte corresponde a  $0.067 \cdot \nu_{\text{cutoff}}$ . Para la longitud de onda de 630 nm tenemos que  $\nu_{\text{cutoff}} = 55.41$  cpg y, por tanto, la frecuencia en cpg hasta la que debemos considerar es de  $0.067 \cdot 55.41 = 3.71$  cpg, mientras que, para la longitud de onda de 520 nm tenemos que  $\nu_{\text{cutoff}} = 67.13$  cpg y, por tanto, la frecuencia en cpg hasta la que debemos considerar es de  $0.067 \cdot 67.13 = 4.50$  cpg. A partir de ahora, para diferenciar este parámetro normalizado lo expresaremos como FSI sin el subíndice.

Así, se realizaron medidas con el sistema experimental de DP desarrollado utilizando las dos longitudes de onda del visible a parte de la IR (780 nm) en el grupo de 11 observadores del estudio anterior (subapartado 4.3.3). Dado que las medidas se realizaron con luz visible se instiló una gota de Tropicamida al 1% 5 minutos antes con el fin de conseguir que la pupila del individuo fuese mayor que 4 mm. La posición del sistema Badal se ajustó para cada longitud de onda; análogamente, la intensidad de cada láser fue ajustada para cada medida realizada para conseguir el mayor rango de intensidades sin llegar a saturar la imagen. Adicionalmente a las medidas con las diferentes longitudes de onda realizadas a ojo desnudo, también se llevaron a cabo otras anteponiendo el filtro difusor BMP1 y el filtro difusor BMP2. Se intentaron usar simultáneamente ambos filtros para simular cataratas más avanzadas, aunque finalmente se descartó esta idea ya que no se conseguían imágenes con suficiente energía en el caso del láser de longitud de onda de 520 nm. Muy probablemente esto sea debido a la mayor absorción y menor

reflectancia en la retina para esta longitud de onda (Berendschot et al. 2003) así como la menor sensibilidad de la cámara.

En la Tabla 4-20 se muestran los resultados de los valores medios y la desviación estándar de OSI y FSI de todos los sujetos estudiados utilizando las tres longitudes de onda sin filtro y con cada uno de los dos filtros difusores antepuestos al ojo.

**Tabla 4-20. Valores medios y desviación estándar de los parámetros OSI y FSI de 11 ojos sanos sin filtro, con el filtro difusor BMP1 y con el filtro difusor BMP2 con longitudes de onda de 780 nm 630 nm y 520 nm.**

	Media ± DE					
	OSI			FSI		
	780 nm	630 nm	520 nm	780 nm	630 nm	520 nm
<b>Sin Filtro</b>	0.67 ±0.32	0.53 ±0.28	0.38 ±0.27	1.02 ±0.22	0.91 ±0.30	0.97 ±0.32
<b>Con Filtro BMP1</b>	0.98 ±0.53	0.72 ±0.34	0.59 ±.35	1.58 ±0.16	1.61 ±0.28	1.75 ±0.17
<b>Con Filtro BMP2</b>	1.32 ±0.75	1.04 ±0.64	0.93 ±0.60	1.81 ±0.13	2.13 ±0.19	2.40 ±0.48

Se puede observar que en términos de OSI las medias de los valores fueron mayores para la longitud de onda de 780 nm, algo menores para la de 630 nm y, aun menores para la de 520 nm. Con el parámetro FSI esta relación de obtener un valor más elevado cuanto mayor es la longitud de onda no se cumplió.

Se comprobó que todos los datos seguían una distribución normal con el test de Kolmogorov-Smirnov ( $p > 0.05$ ).

Con el fin de estudiar la significancia estadística de las diferencias en la estimación de la difusión con imágenes de diferentes longitudes de onda se utilizó el test de la t de Student entre muestras emparejadas.

En el caso del parámetro OSI con el ojo sin filtro, se obtuvo que las diferencias no fueron estadísticamente significativas cuando se compararon la longitud de onda de 780 nm y la de 630 nm ( $t=1.42$ ;  $p=0.187$ ); sin embargo, sí que fueron estadísticamente significativas las diferencias entre los resultados de 780 nm y 520 nm ( $t=2.95$ ;  $p=0.014$ ) y también entre 630 nm y 520 nm ( $t=2.54$ ;  $p=0.029$ ). Estos resultados son consistentes con el hecho de que cuanto mayor es la longitud de onda, mayor es la penetración de la luz en las capas más internas de la retina en las que se produce difusión lateral que finalmente afecta a la imagen de DP. Esto justifica que la estimación de la difusión sea mayor cuando se realiza con longitudes de onda más largas tal como algunos autores han sugerido. No obstante, desde un punto de vista clínico, es decir, para la medida de la difusión intraocular, se puede considerar que esta sobreestimación en ojos sanos comporta, simplemente, un valor de base relativamente pequeño. Y por tanto, se trabaja con la hipótesis que tan solo se trata de un valor constante que se añade al valor de la difusión intraocular mediada por otras causas fisiológicas que, en definitiva, es la difusión que realmente tiene interés clínico.

En cambio, para el caso de FSI con el ojo sin filtro se obtuvo que las diferencias entre las diferentes longitudes de onda no fueron significativas; concretamente la t de Student y la significancia (p) entre las longitudes de onda de 780 nm y 630 nm fue de  $t=1.27$  ( $p=0.230$ ); entre 780 nm y 520 nm  $t=0.37$  ( $p=0.717$ ); y entre 630 nm y 520 nm  $t=0.36$  ( $p=0.729$ ). Muy probablemente, esta diferencia de comportamiento se deba al hecho de que, en las regiones más alejadas del centro de la imagen, donde se evalúa el parámetro FSI, la influencia de la difusión lateral sea menor.

Para los ojos con el filtro BMP1, se obtuvo que no existían diferencias significativas en términos de OSI entre los valores de las longitudes de onda de 780 nm y 630 nm ( $t=2.00$ ;  $p=0.076$ ); en cambio, sí fueron significativas las diferencias entre 780 nm y 520 nm ( $t=2.77$ ;  $p=0.024$ ) así también como entre 630 nm y 520 nm ( $t=3.04$ ;  $p=0.014$ ). Con el filtro BMP1 y considerando el parámetro FSI, las diferencias no fueron significativas entre ninguna de las longitudes de onda consideradas, tal y como ocurría al considerar los ojos sin filtros; concretamente, los resultados de la estadística fueron los siguientes: entre las longitudes de onda de 780 nm y 630 nm ( $t=-0.12$ ;  $p=0.906$ ); entre 780 nm y 630 nm ( $t=-1.48$ ;  $p=0.188$ ); y entre 630 nm y 520 nm ( $t=-1.48$ ;  $p=0.181$ ). En este caso, el valor negativo nos indica que, aunque no existen diferencias estadísticamente significativas, los valores tienden a ser más elevados cuanto menor es la longitud de onda.

Finalmente, con el filtro BMP2, que es el más difusor no se obtuvieron diferencias significativas entre ninguna de las tres longitudes en términos de OSI. En concreto, el valor del estadístico y de la significancia en los distintos casos analizados fue la siguiente: entre 780 nm y 630 nm ( $t=2.17$ ;  $p=0.055$ ), entre 780 nm y 520 nm ( $t=1.71$ ;  $p=0.121$ ), y entre 630 nm y 520 nm ( $t=0.71$ ;  $p=0.495$ ). En cambio, con el parámetro FSI sí se encontraron diferencias significativas entre las longitudes de onda de 780 nm y 630 nm ( $t=-3.78$ ;  $p=0.004$ ), y entre la de 780 nm y 520 nm ( $t=-3.76$ ;  $p=0.006$ ), aunque no entre 630 nm y 520 nm ( $t=-1.68$ ;  $p=0.131$ ).

A partir del análisis de estos resultados podemos concluir que los parámetros OSI y FSI se comportan de manera diferente frente al uso de luz con diferente longitud de onda.

Para OSI, a medida que aumenta el valor de la difusión total, las diferencias entre longitudes de onda son cada vez menores. Lo cual es consistente con la anterior hipótesis de que la difusión lateral en las capas internas de la retina pierde relevancia proporcionalmente a la difusión total. Podemos considerar esta difusión lateral como un pequeño valor constante con cierta diferencia entre individuos; pero que, sin embargo, tan solo es significativo cuando no existe difusión intraocular.

Por otro lado el parámetro FSI al no verse tan afectado por la difusión lateral, no presenta prácticamente diferencias entre longitudes de onda en ojos sin difusión intraocular. En cambio, cuando aumenta de manera importante la difusión intraocular, el efecto que pronostica la teoría de la difusión empieza a hacerse evidente; es decir, que la difusión es inversamente proporcional a la potencia de la longitud de onda de la luz incidente, aunque esta dependencia es mucho menor que la cuarta potencia que indica la teoría de Rayleigh.

En la Figura 4-27 se muestran los diagramas de barras con los valores de la Tabla 4-20 para poder comparar y observar el efecto de la longitud de onda en el cómputo de OSI en las diferentes situaciones analizadas, esto es, sin filtro y con los filtros difusores. En la Figura 4-28 se muestran los diagramas de barras con los valores de FSI.

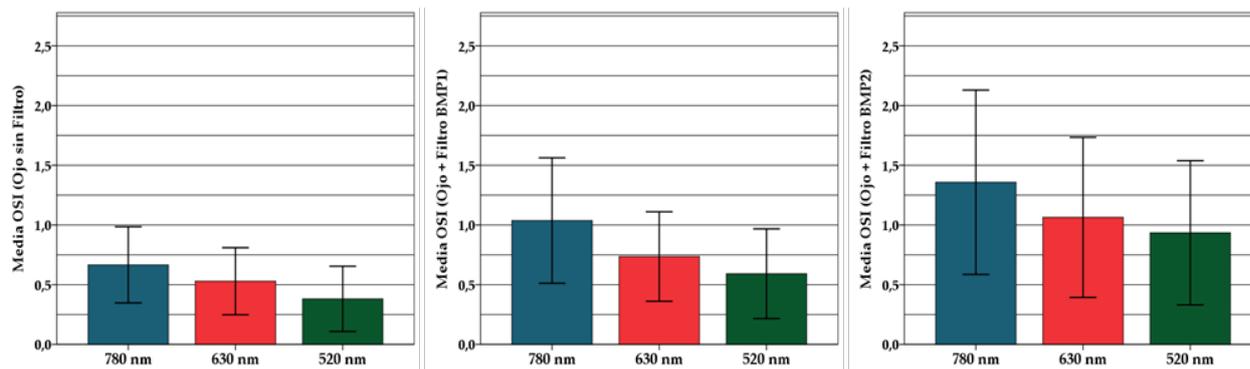


Figura 4-27. Diagrama de barras con los valores medios de los 11 ojos sanos del parámetro OSI para las longitudes de onda de 780 nm (azul), 630 nm (rojo) y 520 nm (verde). a) medidas del ojo sin filtro. b) medidas con el filtro BMP1. c) medidas con el filtro BMP2.

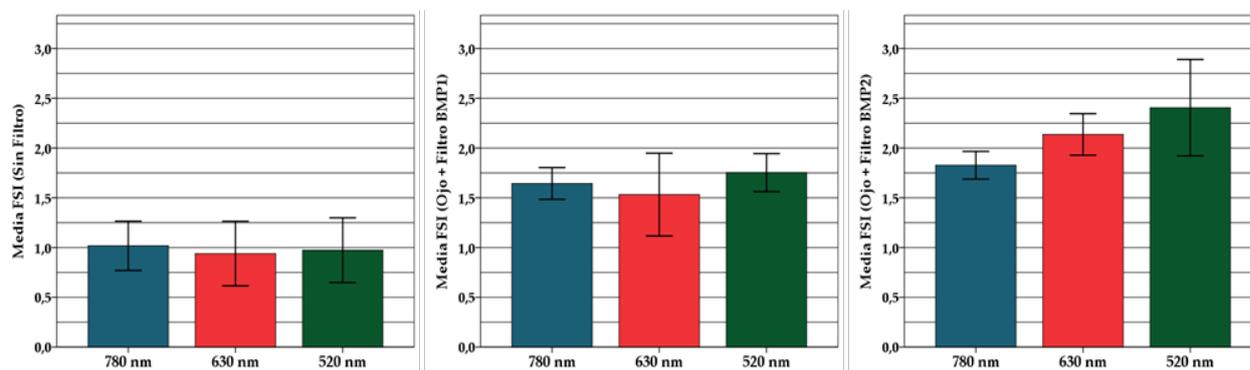


Figura 4-28. Diagrama de barras con los valores medios de los 11 ojos sanos del parámetro FSI para las longitudes de onda de 780 nm (azul), 630 nm (rojo) y 520 nm (verde). a) medidas del ojo sin filtro. b) medidas con el filtro BMP1. c) medidas con el filtro BMP2.

Los resultados obtenidos en este estudio son compatibles con los encontrados en el trabajo realizado por Ginis (Ginis et al. 2013) para estudiar la dependencia de la longitud de onda en la difusión. Sin embargo, en este estudio los autores no utilizaron una longitud de onda IR. Por otro lado, tampoco se tuvieron en cuenta ojos con valores de difusión intraocular considerables. Por lo tanto, tan solo sirven como referencia para los ojos sanos, esto es, sin filtros difusores. En la Figura 4-29 (adaptada de dicha publicación) se muestra el cociente entre las PSF obtenidas para longitud de onda de 630 nm y 550 nm, respectivamente, en función de la excentricidad de la PSF.

En dicha figura hemos incorporado con líneas discontinuas verticales las posiciones angulares donde OSI y FSI evalúan la imagen de DP. Se puede observar la mayor diferencia entre longitudes de onda en la posición de OSI en comparación con la de FSI. En este trabajo encuentra que la ratio es siempre mayor a 1 lo cual coincide con los resultados que hemos obtenido nosotros mediante OSI. Pese a que las longitudes de onda utilizadas en ese trabajo no son exactamente las mismas que las nuestras, sí son bastante aproximadas. En el caso de FSI se ha de tener en cuenta que se computa en el dominio frecuencial y, que, además, hemos normalizado el valor de la  $MTF_f$  para cada longitud de onda.

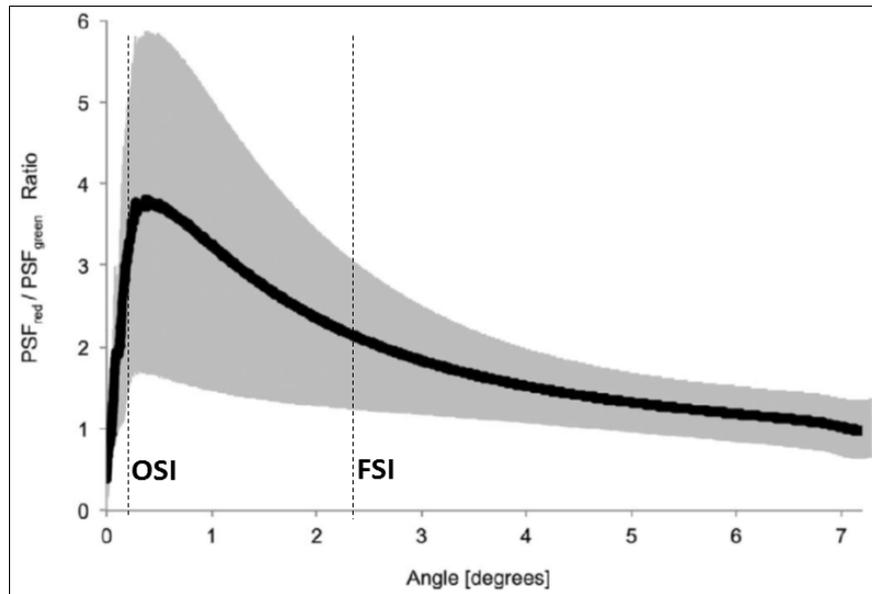


Figura 4-29. Media de la ratio entre la PSF con longitud de onda roja (630 nm) y la PSF con longitud de onda verde (550 nm) (línea continua). El área gris corresponde a 2 desviaciones estándar de los 9 observadores analizados. Imagen adaptada de (H. S. Ginis et al. 2013).

En otro trabajo, López Gil y Artal (López-Gil y Artal 1997) también compararon la imagen de DP con dos longitudes de onda, específicamente de 780 nm y 543 nm; sin embargo, en ese trabajo los investigadores no trataron el tema de la difusión y encontraron, como nosotros, que las MTF normalizadas a la frecuencia de corte limitada por difracción, eran prácticamente coincidentes para las dos longitudes de onda que se estudiaron. Otros trabajos comparan las diferencias relacionadas con el color de los ojos (Coppens et al. 2006b; Vos 2003b; van den Berg y Ijspeert 1992; van den Berg et al. 2013), pero en nuestro caso, ese aspecto no ha sido incluido.

Finalmente, para comprender como discriminan OSI y FSI la mayor o menor presencia de difusión intraocular; comparamos los valores obtenidos con las tres longitudes de onda analizadas entre las medidas sin el filtro y aquellas realizadas con los filtros difusores. Para ello, aplicamos el test de la t de Student de muestras emparejadas y se obtuvieron diferencias significativas utilizando las tres longitudes de onda, tanto entre resultados sin filtro y cada uno de los filtros difusores, como entre los dos filtros. En la Tabla 4-21 se muestran los valores medios de las diferencias así como la desviación estándar, el valor del estadístico (t) y la significancia (p) en cada caso.

Tabla 4-21. Medias, desviación estándar, t de Student y significancia (p) de las diferencias emparejadas entre ojos con filtros difusores y sin filtro, y entre los dos filtros, para los parámetros OSI y FSI. Se muestran los valores para las longitudes de onda de 780 nm , 630 nm y 520 nm.

Parámetro	Diferencias emparejadas							
	OSI				FSI			
	Media	±DE	t	p	Media	±DE	t	p
<b>780 nm</b>								
<b>BMP1 – Sin Filtro</b>	0.31	±0.51	2.18	0.049	0.56	±0.30	5.88	<0.001
<b>BMP2 – Sin Filtro</b>	0.65	±0.75	2.86	0.017	0.79	±0.28	9.37	<0.001
<b>BMP2 – BMP1</b>	0.38	±0.31	3.83	0.004	0.25	±0.13	6.34	<0.001
<b>630 nm</b>								
<b>BMP1 – Sin Filtro</b>	0.19	±0.18	3.46	0.006	0.70	±0.29	7.83	<0.001
<b>BMP2 – Sin Filtro</b>	0.51	±0.43	3.91	0.003	1.21	±0.24	16.50	<0.001
<b>BMP2 – BMP1</b>	0.32	±0.43	2.43	0.036	0.52	±0.25	6.78	<0.001
<b>520 nm</b>								
<b>BMP1 – Sin Filtro</b>	0.18	±0.13	4.50	0.001	0.74	±0.34	6.14	<0.001
<b>BMP2 – Sin Filtro</b>	0.56	±0.34	5.17	0.001	1.43	±0.61	6.97	<0.001
<b>BMP2 – BMP1</b>	0.40	±0.25	4.76	0.001	0.65	±0.54	3.40	0.001

Además OSI y FSI correlacionaron significativamente de manera moderada con las tres longitudes de onda. La correlación de Pearson y la significancia estadística (p) encontrada entre ambos parámetros con la longitud de onda de 780 nm fue de  $r=0.572$  ( $p=0.001$ ); la correlación fue algo menor para 630 nm, en concreto de  $r=0.467$  ( $p=0.006$ ); y para 520 nm de  $r=0.546$  ( $p=0.005$ ).

A partir de estos resultados se puede afirmar que con el parámetro FSI se obtiene más significancia estadística para las diferencias entre el ojo sin filtro y con filtros difusores que con el parámetro OSI, sea cual sea la longitud de onda utilizada (Tabla 4-21).

También se deduce que tanto el parámetro OSI como el parámetro FSI evalúan la difusión presente en el ojo independientemente de la longitud de onda de la luz que se utilice y que existe una correlación moderada entre ambos parámetros cuando se evalúan diferentes grados de difusión intraocular. Por lo tanto, ambos parámetros pueden ser de utilidad clínica para la clasificación de cataratas incluso utilizando luz IR para su medida.

En conclusión, el parámetro FSI proporciona un valor que responde bien al conocimiento teórico que tenemos sobre la difusión y, por tanto, puede ayudar en estudios experimentales a un mejor entendimiento sobre este fenómeno y sus implicaciones clínicas.

---

## 5. Sumario y conclusiones

---

Fueron dos los objetivos principales de esta tesis. Por un lado, estudiar la difusión intraocular desde un punto de vista clínico y entender las repercusiones de la degradación de la imagen retiniana debido a este fenómeno, sobre todo en ojos con cataratas. Por otro lado, proponer un parámetro para la cuantificación de la difusión intraocular que mejore las limitaciones de los utilizados hasta hoy.

En los apartados anteriores se han presentado los resultados y las conclusiones de los diversos estudios realizados que perseguían el primer objetivo. Con estos estudios se ha podido comprobar, de manera general, como la medida de la difusión intraocular con los métodos existentes puede permitir mejorar la objetividad en la toma de decisiones con respecto a la cirugía de cataratas, ser útil como herramienta diagnóstica y de seguimiento, así como profundizar en la comprensión de las implicaciones visuales en las diferentes tipologías de cataratas.

Para el segundo objetivo, se ha desarrollado un sistema de DP con el propósito de proponer y validar un nuevo parámetro que ha permitido superar algunas de las limitaciones de los usados actualmente. En este sentido, se ha definido un parámetro que permite la medida objetiva de la difusión y que es más robusto a variaciones del enfoque. Dicho parámetro puede ayudar en el futuro a tener una mejor comprensión de la difusión intraocular.

A continuación, se exponen más detalladamente las conclusiones más relevantes de esta tesis.

### *Calidad óptica y difusión intraocular en población joven y sana*

Se ha llevado a cabo un estudio clínico en el que se han establecido los límites de normalidad en una población adulta joven y sana de los principales parámetros de calidad óptica y difusión intraocular proporcionados por un sistema comercial de DP para usarlos como referencia clínica en la discriminación de ojos sanos de los que no lo son.

### *Estudio de los efectos de la edad en la calidad óptica y la difusión intraocular*

Se ha llevado a cabo un estudio clínico en el que se ha demostrado que, principalmente, la difusión intraocular es el parámetro más afectado con el envejecimiento. Se ha demostrado que aunque el deterioro de la calidad óptica con el envejecimiento normal se inicia a una edad más temprana, éste es compensado probablemente por procesos neurales; así, el déficit visual no llega a ser importante hasta la edad de 50 años. Se ha cuantificado como avanza el declive en términos de calidad óptica y de difusión intraocular entre las edades de 30 a 70 años.

Se han establecido los límites de normalidad de los principales parámetros de calidad óptica y de difusión intraocular en población adulta hasta la edad de 70 años con el fin de que sirvan de referencia clínica para establecer los límites de calidad visuales ligados a un envejecimiento sano.

### *Evaluación de la difusión intraocular y la calidad óptica en pacientes con cataratas: comparación de la técnica del DP y del método de la compensación por comparación*

Se ha llevado a cabo un estudio clínico en pacientes con cataratas en el que se ha demostrado la utilidad del parámetro objetivo OSI proporcionado por el sistema comercial de DP para la clasificación del grado de catarata y su utilidad para la toma de decisiones más ecuánime en la priorización de la cirugía de cataratas.

Se ha comprobado como el deterioro de la calidad óptica y la difusión intraocular afecta de manera distinta a las diferentes tipologías de cataratas y como la técnica de DP puede ser útil para el diagnóstico y seguimiento de cada una de ellas.

Se han comparado los resultados en términos de OSI con el parámetro log(s) proporcionado por otro equipo comercial que usa medidas psicofísicas para la determinación de la difusión intraocular hacia adelante. Tanto OSI como log(s) pueden ser parámetros útiles para discriminar entre ojos sanos y ojos con catarata incipiente. Además, existe correlación entre ambos parámetros y el índice de clasificación LOCS III, independientemente del tipo de cataratas analizadas, siendo algo mayor la correlación con OSI.

### *Desarrollo de un sistema de DP para la medida de la difusión intraocular con diferentes longitudes de onda*

Se ha desarrollado un sistema experimental de DP que utiliza una cámara con alta sensibilidad (EM-CCD) y fuentes de luz láser con diferentes longitudes de onda.

Se ha validado el sistema de DP experimental en condiciones de laboratorio con un ojo artificial y dos longitudes de onda diferentes (780 nm y 630 nm) con resultados de la medida de la calidad óptica coincidentes.

Se ha validado el sistema de DP experimental desarrollado comparando los resultados de difusión intraocular con un sistema comercial de DP en condiciones clínicas y con ojos reales en 19 ojos de 19 pacientes con cataratas y 9 ojos como grupo control. La coincidencia de los resultados con la utilización de luz de la misma longitud de onda (IR: 780 nm) demuestra la validación del sistema desarrollado.

Se han comparado los resultados de difusión intraocular con las dos longitudes de onda analizadas y se ha demostrado que, pese a existir ligeras diferencias, éstas no son suficientes para influenciar en la clasificación del grado de catarata.

### *Propuesta y validación de una nueva métrica para la medida de la difusión intraocular a partir de imágenes de DP*

Se ha demostrado tanto en ojo artificial como en ojos reales que el módulo de la transformada de Fourier de la imagen de DP aporta información sobre las aberraciones y la difusión intraocular, sobre todo a frecuencias espaciales bajas (de 0 a 3 cpg), y que podemos aislar la información de la difusión considerando regiones de interés de la imagen de DP de distintos tamaños y las correspondientes transformadas de Fourier. En concreto, para tal fin se ha definido la función  $MTF_f$  (Respuesta Espectral del Fondo). La cual es el cociente entre las transformadas de Fourier de dos regiones de interés de la

imagen de DP, una región de interés que contiene únicamente información sobre aberraciones ( $r_1$ ); y otra región de interés más externa que contiene tanto la información sobre aberraciones como sobre difusión ( $r_2$ ). De esta manera con el cociente se elimina la información sobre aberraciones, que es común, y se obtiene únicamente la información sobre difusión.

Se ha propuesto un nuevo parámetro ( $FSI_3$ ) basado en la función anterior para la medida de la difusión intraocular que utiliza la imagen de DP capturada con  $\lambda=780$  nm y que se computa en el dominio frecuencial teniendo en cuenta, únicamente, la respuesta a muy bajas frecuencias. El parámetro propuesto adopta el valor de 0 en ausencia total de difusión y crece con el aumento de la misma, por lo que siempre es positivo. La escala de valoración de la difusión intraocular es similar al logaritmo del parámetro S ( $\log(s)$ ) relacionado con la luminancia equivalente o intensidad velo y ampliamente utilizado en la literatura especializada. El parámetro evalúa la difusión utilizando la intensidad obtenida de la imagen de DP en áreas que subtenden más de  $1^\circ$  con respecto al centro de la imagen.

Se ha demostrado que el parámetro  $FSI_3$  es capaz de distinguir en términos de difusión intraocular entre un ojo joven y uno de mayor edad, así como, en ojos con diferente grado de difusión simulada a partir de filtros especializados caracterizados.

Se ha demostrado que el parámetro  $FSI_3$  proporciona una estimación de la difusión comparable (cada uno son su escala de valoración) a la que proporciona OSI cuando se utilizan dichos filtros difusores, y que ambos parámetros correlacionan fuertemente en la estimación de la difusión intraocular en pacientes con cataratas.

### *Influencia de las variaciones de enfoque en la medida de la difusión*

Se han comparado los resultados de la estimación de difusión del parámetro  $FSI_3$  con el parámetro OSI frente a la presencia de aberraciones provocadas por desenfoque hasta 2.50 D. Con ello se ha demostrado la gran robustez del parámetro  $FSI_3$  frente a las aberraciones de bajo orden.

### *Efecto de la longitud de onda en el cómputo del parámetro FSI*

Se han comparado los resultados de difusión intraocular en ojos reales con y sin filtros difusores con tres longitudes de onda diferentes (IR: 780nm y Visible: 630 nm y 520 nm) y se ha comprobado que tanto el parámetro OSI como el parámetro FSI ofrecen una correcta estimación de la difusión independientemente de la longitud de onda de la luz utilizada. Por lo tanto, se ha demostrado que el uso de luz IR en instrumentos clínicos está justificado atendiendo a las necesidades de confort del paciente y para no tener que utilizar fármacos midriáticos para dilatar la pupila.

Se ha comprobado que el parámetro FSI puede ser normalizado para las diferentes longitudes de onda proporcionando información que puede servir para un mejor conocimiento del origen y naturaleza de la difusión medida.

Se ha demostrado que el parámetro FSI proporciona una estimación de la difusión intraocular con el uso de filtros difusores más significativa estadísticamente que el parámetro OSI y con independencia de la longitud de onda utilizada.



---

## 6. Trabajo futuro

---

Durante el transcurso de esta tesis se han puesto de manifiesto diferencias entre las tipologías de cataratas estudiadas con respecto a la difusión intraocular y la calidad óptica. La técnica de DP se ha demostrado útil para estudiar estas diferencias y, en general, cualquier alteración de la difusión intraocular que ocurre en un ojo real. También, se ha propuesto una nueva métrica (FSI) objetiva para su medida que permite superar algunas de las limitaciones que tienen los parámetros actuales, como por ejemplo, su menor dependencia con el desenfoque.

Aunque consideramos que en esta tesis se han alcanzado muchos hitos, aún quedan por esclarecer algunos temas. A continuación, se exponen algunas de las líneas de trabajo que se derivan del trabajo realizado en esta tesis.

En referencia a las tipologías de cataratas estudiadas, sería muy interesante la implementación del nuevo parámetro FSI en el sistema comercial de DP; esto podría ayudar a comprender mejor los diferentes tipos de cataratas y obtener más información de la difusión intraocular complementaria a la aportada por el parámetro OSI. Sin duda, esto ayudaría a comprender mejor el posible origen de la difusión intraocular en diversas alteraciones fisiopatológicas. También podría ser de gran utilidad en el seguimiento y valoración de diferentes técnicas de cirugía refractiva.

Por la propia definición del parámetro FSI, éste podría implementarse en un instrumento que combinara la técnica DP y Hartmann-Shack en el que este último sustituiría a la MTF con información tan solo de aberraciones.

La implementación del parámetro FSI también sería de gran ayuda para construir un instrumento basado en la técnica de DP de bajo coste debido a su gran robustez frente a la presencia de aberraciones como el desenfoque. Esto permitiría que el sistema no incorporara ningún sistema de Badal y se podría utilizar como instrumental para las campañas masivas de detección de cataratas operables. Sin embargo, se debería indagar más sobre la posibilidad de calcular el parámetro FSI a partir de cámaras convencionales de 8 bits y no de alta sensibilidad, como la usada en esta tesis.

Otra línea a explorar sería la construcción de un sistema de DP de longitud de onda variable de forma que se pudiera disociar la difusión intraocular creada en córnea y cristalino de la difusión lateral que se pueda dar en las capas internas de la retina y así tener una mayor comprensión del posible origen de la difusión intraocular.

No hay que olvidar que durante el transcurso de esta tesis no se ha estudiado tampoco la diferencia de resultados en la estimación de la difusión con el parámetro FSI entre ojos con diferente pigmentación y que, sin embargo, está documentada para otros sistemas. Esta sería otra línea de trabajo que debería abordarse en un futuro próximo.



---

## 7. Aportaciones científicas resultado de la tesis doctoral

---

### 7.1. Publicaciones en revistas indexadas

- Martínez-Roda, J.A. Vilaseca, M. Ondategui, J.C. Giner, A. Burgos, F.J. Cardona, G. Pujol, J. 2011. «Optical quality and intraocular scattering in a healthy young population». *Clinical and Experimental Optometry* 94(2):223-29. DOI: 10.1111/j.1444-0938.2010.00535.x.
- Martínez-Roda, J.A. Vilaseca, M. Ondategui, J.C. Aguirre, M. Pujol, J. 2016. «Effects of aging on optical quality and visual function». *Clinical and Experimental Optometry* 99(6):518-25. DOI: 10.1111/cxo.12369.
- Martínez-Roda, J.A. Vilaseca, M. Ondategui, J.C. Almudí, L. Asaad, M. Mateo, L. Arjona, M. Pujol, J. 2016. «Double-pass technique and compensation-comparison method in eyes with cataract». *Journal of Cataract and Refractive Surgery* 42(10):1461-69. DOI: 10.1016/j.jcrs.2016.08.015.
- García-Guerra, C.E. Aldaba, M. Arjona, M. Diaz-Douton, F. Martínez-Roda, J.A. Pujol, J. 2016. «Response for light scattered in the ocular fundus from double-pass and Hartmann-Shack estimations». *Journal of the Optical Society of America. A, Optics and image science* 33(11):2150-57. DOI: 10.1364/JOSAA.33.002150

### 7.2. Comunicaciones en congresos internacionales

- Martínez-Roda, J.A. Ondategui, J. Vilaseca, M. Pujol, J. «Comparative Study of Optical Quality and Intraocular Scattering Parameters between Healthy Young and Adult Population» en *European Meeting on Visual Physiological Optics (EMVPO)*. Stockholm, Sweden. (2010).
- Martínez-Roda, J.A. Vilaseca, M. Ondategui, J.C. Almudí, L. Pujol, J. «Assessment of intraocular scattering. Comparative study using several techniques» en *European Meeting on Visual Physiological Optics (EMVPO)*. Dublin, Irlanda. (2012).
- Martínez-Roda, J.A. Vilaseca, M. Ondategui, Paz, C. Sanchez, R.F. Luque, S. Pujol, J. «Intraocular Scattering Gradation from Double-Pass MTF Analysis» en *Annual Meeting for Association for the Research in Vision and Ophthalmology (ARVO)*. Fort Lauderdale, Florida. (2012).
- Pujol, J. Ondategui, J.C. Martínez-Roda, J. Vilaseca, M. «Influence of the Pupil Diameter on Intraocular Scattering Measurement Based on Double Pass Images in Patients with Different Types of Cataracts» en *Annual Meeting for Association for the Research in Vision and Ophthalmology (ARVO)* Fort Lauderdale, Florida. (2013).

- Martínez-Roda, J.A. Vilaseca, Salvador, M. Fons, M. Herrera O.D. Salvador, A. Pujol, J. «Quantifying ocular scattering in cataract patients using wide angle double-pass images» en *Annual Meeting for Association for the Research in Vision and Ophthalmology (ARVO)*. Orlando, Florida (2014).
- García-Guerra, C.E. Martínez-Roda, J.A. Aldaba, M. Pujol, J. «Intraocular scattering and the MTF peak correction applied to double-pass retinal images» en *European Meeting on Visual Physiological Optics (EMVPO)*. Bruselles, Belgica. (2016).

### 7.3. Patentes

- Título: Método y programa de ordenador para analizar la difusión ocular  
Solicitantes (p.o. de firma): Pujol, J. Martínez-Roda, J.A. García-Guerra, C.E.  
N. de solicitud: P201630135  
País de prioridad: ESPAÑA Fecha de prioridad: 05-02-2016  
Entidad titular: Universidad Politécnica de Cataluña

---

# Bibliografía

---

- Abrahamsson, M, y J Sjöstrand. 1986. «Impairment of contrast sensitivity function (CSF) as a measure of disability glare.» *Investigative ophthalmology & visual science* 27 (7): 1131-36.  
<http://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2177597>.
- Abràmoff, Michael D., Paulo J. Magalhães, y Sunanda J. Ram. 2004. «Image processing with imageJ.» *Biophotonics International* 11 (7): 36-41.
- AENOR. 2008. «UNE-EN 60825-1 Seguridad de los productos láser Noviembre 2008 Parte 1: Clasificación de los equipos y requisitos».
- Aguirre, Rolando C, Jose F Barraza, y Elisa M Colombo. 2010. «Adding a veiling luminance is not sufficient to explain the effects of glare on simple reaction times.» *Journal of Vision* 6 (6): 719-719. doi:10.1167/6.6.719.
- Aguirre, Rolando C, Elisa M Colombo, Luis Issolio, Sergio Luque, Meritxell Vilaseca, y Jaume Pujol. 2007. «Tiempo de reacción y contraste umbral en la medida de la difusión intraocular y el deslumbramiento.» *Optica Pura y Aplicada* 40 (1): 111-17.
- Albietz, Julie M. 2001. «Dry eye: an update on clinical diagnosis, management and promising new treatments.» *Clinical and Experimental Optometry* 84 (1): 4-18. doi:10.1111/j.1444-0938.2001.tb04930.x.
- Alexander, Kenneth R, Deborah J Derlacki, y Gerald A Fishman. 1995. «Visual acuity vs letter contrast sensitivity in retinitis pigmentosa.» *Vision Research* 35 (10): 1495-99. doi:10.1016/0042-6989(95)98729-S.
- Andersen, George J. 2012. «Aging and Vision: Changes in Function and Performance from Optics to Perception.» *Wiley interdisciplinary reviews. Cognitive science* 3 (3): 403-10. doi:10.1002/wcs.1167.
- Anera, Rosario G, José J Castro, José R Jiménez, César Villa, y Aixa Alarcón. 2011. «Optical quality and visual discrimination capacity after myopic LASIK with a standard and aspheric ablation profile.» *Journal of refractive surgery (Thorofare, N.J. : 1995)* 27 (8): 597-601. doi:10.3928/1081597X-20110303-01.
- Ansari, Rafat R, y Manuel B Datiles. 1999. «Use of dynamic light scattering and Scheimpflug imaging for the early detection of cataracts.» *Diabetes technology & therapeutics* 1 (2): 159-68. doi:10.1089/152091599317378.
- Arden, G B. 1978. «The importance of measuring contrast sensitivity in cases of visual disturbance.» *The British journal of ophthalmology* 62 (4): 198-209. doi:10.1136/bjo.62.4.198.
- Arditi, a, y R Cagenello. 1993. «On the statistical reliability of letter-chart visual acuity measurements.» *Investigative ophthalmology & visual science* 34 (1): 120-29.  
<http://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2179037>.
- Arnulf, A, J Santamaria, y J Bescos. 1981. «A cinematographic method for the dynamic study of the image formation by the human eye. Microfluctuations of the accommodation.» *Journal of Optics* 12 (2): 123-28. doi:10.1088/0150-536X/12/2/004.
- Artal, Pablo, Manuel Ferro, Ismael Miranda, y Rafael Navarro. 1993. «Effects of aging in retinal image quality.» *Journal of the Optical Society of America. A, Optics and image science* 10 (7): 1656-62. doi:10.1364/JOSAA.10.001656.

- Artal, Pablo, y Rafael Navarro. 1994. «Monochromatic modulation transfer function of the human eye for different pupil diameters: an analytical expression.» *Journal of the Optical Society of America. A, Optics, image science, and vision* 11 (1): 246-49. doi:10.1364/JOSAA.11.000246.
- Artal, Pablo, Ignacio Iglesias, Norberto López-Gil, Daniel G Green, Ignacio Iglesias, y Norberto López-Gil. 1995a. «Double-pass measurements of the retinal-image quality with unequal entrance and exit pupil sizes and the reversibility of the eye's optical system.» *Journal of the Optical Society of America A* 12 (10): 2358. doi:10.1364/JOSAA.12.002358.
- Artal, Pablo, Susana Marcos, Rafael Navarro, y David R. Williams. 1995b. «Odd aberrations and double-pass measurements of retinal image quality.» *Journal of the Optical Society of America. A* 12 (2): 195-201. doi:10.1364/JOSAA.12.000195.
- Artal, Pablo, Antonio Benito, Guillermo M Pérez, Encarna Alcón, Alvaro De Casas, Jaume Pujol, y José M Marín. 2011. «An objective scatter index based on double-pass retinal images of a point source to classify cataracts.» *PloS one* 6 (2): e16823. doi:10.1371/journal.pone.0016823.
- Awasthi, Niranjana, Suqin Guo, y B. J. Wagner. 2009. «Posterior capsular opacification: a problem reduced but not yet eradicated.» *Archives of ophthalmology* 127 (4): 555-62. doi:10.1001/archophthamol.2009.3.
- Babizhayev, Mark A, Anatoly I Deyev, Valentina N Yermakova, Nina G Davydova, Natarya I Kurysheva, Valerii S Doroshenko, y Alexander V Zhukotskii. 2003. «Image analysis and glare sensitivity in human age-related cataracts.» *Clinical and Experimental Optometry* 86 (3): 157-72. doi:10.1111/j.1444-0938.2003.tb03098.x.
- Bal, Tina, Tanja Coeckelbergh, Jan Van Looveren, Jos J Rozema, y Marie-José Tassignon. 2011. «Influence of Cataract Morphology on Straylight and Contrast Sensitivity and Its Relevance to Fitness to Drive.» *Ophthalmologica* 225 (2): 105-11. doi:10.1159/000317076.
- Barber, P W, y D S Wang. 1978. «Rayleigh-Gans-Debye Applicability to Scattering by Nonspherical Particles.» *Applied Optics* 17 (5): 797-803. doi:10.1364/AO.17.000797.
- Benelli, Umberto, Marco Nardi, Chiara Posarelli, y Timothy G Albert. 2010. «Tear osmolarity measurement using the TearLab™ Osmolarity System in the assessment of dry eye treatment effectiveness.» *Contact Lens and Anterior Eye* 33 (2): 61-67. doi:10.1016/j.clae.2010.01.003.
- Benito, Antonio, Guillermo M Pérez, Sandra Mirabet, Meritxell Vilaseca, Jaume Pujol, José M Marín, y Pablo Artal. 2011. «Objective optical assessment of tear-film quality dynamics in normal and mildly symptomatic dry eyes.» *Journal of cataract and refractive surgery* 37 (8): 1481-87. doi:10.1016/j.jcrs.2011.03.036.
- Berendschot, Tos T J M, Peter Jaap DeLint, y Dirk van Norren. 2003. «Fundus reflectance--historical and present ideas.» *Progress in retinal and eye research* 22 (2): 171-200. doi:10.1016/S1350-9462(02)00060-5.
- Bodis-Wollner, I. 1972. «Visual acuity and contrast sensitivity in patients with cerebral lesions.» *Science* 178 (17 November): 769-71. doi:10.1126/science.178.4062.769.
- Bouma, H. 1971. «Visual recognition of isolated lower-case letters.» *Vision Research* 11 (5): 459-74. doi:10.1016/0042-6989(71)90087-3.
- Bour, Lo J. 1980. «MTF of the defocused optical system of the human eye for incoherent monochromatic light.» *Journal of the Optical Society of America* 70 (3): 321. doi:10.1364/JOSA.70.000321.
- Bueno, Juan M, Dirk De Brouwere, Harilaos Ginis, Ioannis Sgouros, y Pablo Artal. 2007. «Purkinje imaging system to measure anterior segment scattering in the human eye.» *Optics Letters* 32 (23): 3447. doi:10.1364/OL.32.003447.
- Cabot, Florence, Alain Saad, Colm McAlinden, Nour Maya Haddad, Alice Grise-Dulac, y Damien Gatinel. 2013. «Objective assessment of crystalline lens opacity level by measuring ocular light scattering with a double-pass system.» *American journal of ophthalmology* 155 (4): 629-35, 635-2. doi:10.1016/j.ajo.2012.11.005.
- Calver, Richard I, Michael J Cox, y David B Elliott. 1999. «Effect of aging on the monochromatic aberrations of the human eye.» *Journal of the Optical Society of America A* 16 (9): 2069. doi:10.1364/JOSAA.16.002069.

- Campbell, F W, y D G Green. 1965. «Optical and retinal factors affecting visual resolution.» *The Journal of Physiology* 181 (3): 576-93. doi:10.1113/jphysiol.1965.sp007784.
- Campbell, F W, y RW W Gubisch. 1966. «Optical quality of the human eye.» *The Journal of Physiology* 186 (3):558-78. doi:10.1113/jphysiol.1966.sp008056.
- Campbell, F W, y J. G. Robson. 1968. «Application of fourier analysis to the visibility of gratings.» *The Journal of Physiology* 197 (3): 551-66. doi:10.1113/jphysiol.1968.sp008574.
- Castejón-Mochón, José Francisco, Norberto López-Gil, Antonio Benito, y Pablo Artal. 2002. «Ocular wave-front aberration statistics in a normal young population.» *Vision research* 42 (13): 1611-17. doi:10.1016/S0042-6989(02)00085-8.
- Castro, José J, José R Jiménez, Enrique Hita, y Carolina Ortiz. 2009. «Influence of interocular differences in the Strehl ratio on binocular summation.» *Ophthalmic & physiological optics* 29 (3): 370-74. doi:10.1111/j.1475-1313.2009.00643.x.
- Cervino, A, R Montes-Mico, y S L Hosking. 2008. «Performance of the compensation comparison method for retinal straylight measurement: effect of patient's age on repeatability.» *British Journal of Ophthalmology* 92(6):788-91. doi:10.1136/bjo.2007.131078.
- Chen, Yi-Chun, Chong-Jhih Jiang, Tsung-Hsun Yang, y Ching-Cherng Sun. 2012. «Development of a human eye model incorporated with intraocular scattering for visual performance assessment.» *Journal of Biomedical Optics*. doi:10.1117/1.JBO.17.7.075009.
- Chylack, Leo T., M C Leske, D McCarthy, P Khu, T Kashiwagi, y R Sperduto. 1989. «Lens opacities classification system II (LOCS II)». *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill. : 1960)* 107 (7): 991-97. doi:10.1001/archophth.1989.01070020053028.
- Chylack, Leo T. 1993. «The Lens Opacities Classification System III». *Archives of Ophthalmology* 111 (6): 831. doi:10.1001/archophth.1993.01090060119035.
- CIE. 2002. «Equations for Disability Glare and Glare from Small, Large and Complex Sources». *Commission Internationale de l'Eclairage. Collection on Glare 2000* CIE 146-14.. [http://www.cie.co.at/index.php?i\\_ca\\_id=422](http://www.cie.co.at/index.php?i_ca_id=422).
- Congdon, Nathan, Xixi Yan, David S. Friedman, Paul J. Foster, Thomas J.T.P. van den Berg, Michelle Peng, Rita Gangwani, y Mingguang He. 2012. «Visual Symptoms and Retinal Straylight after Laser Peripheral Iridotomy». *Ophthalmology* 119 (7): 1375-82. doi:10.1016/j.opthta.2012.01.015.
- Coppens, Joris E, Luuk Franssen, L J van Rijn, y Thomas J T P van den Berg. 2006a. «Reliability of the compensation comparison stray-light measurement method.» *Journal of biomedical optics* 11 (3). 34027. doi:10.1117/1.2209555.
- Coppens, Joris E., Luuk Franssen, y Thomas J T P Van Den Berg. 2006b. «Wavelength dependence of intraocular straylight». *Experimental Eye Research* 82 (4): 688-92. doi:10.1016/j.exer.2005.09.007.
- Costello, M Joseph, So¨nke Johnsen, Kurt O Gilliland, Christopher D Freel, y W Craig Fowler. 2007. «Predicted Light Scattering from Particles Observed in Human Age-Related Nuclear Cataracts Using Mie Scattering Theory». *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 48 (1): 303. doi:10.1167/iovs.06-0480.
- Cox, A J, Alan J. DeWeerd, y Jennifer Linden. 2002. «An experiment to measure Mie and Rayleigh total scattering cross sections». *American Journal of Physics* 70 (6): 620. doi:10.1119/1.1466815.
- Dagnelie, Gislin. 2013. «Age-Related Psychophysical Changes and Low Vision». *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 54 (14): ORSF88. doi:10.1167/iovs.13-12934.
- de Juan, Victoria, Mikel Aldaba, Raul Martin, Meritxell Vilaseca, Jose Maria Herreras, y Jaume Pujol. 2014. «Optical quality and intraocular scattering assessed with a double-pass system in eyes with contact lens induced corneal swelling». *Contact Lens and Anterior Eye* 37 (4): 278-84. doi:10.1016/j.clae.2014.02.003.

- de Lange Dzn, H. 1954. «Relationship between Critical Flicker-Frequency and a Set of Low-Frequency Characteristics of the Eye». *Journal of the Optical Society of America* 44 (5): 380. doi:10.1364/JOSA.44.000380.
- de Lange Dzn. 1958. «Research into the Dynamic Nature of the Human Fovea→Cortex Systems with Intermittent and Modulated Light II Phase Shift in Brightness and Delay in Color Perception». *Journal of the Optical Society of America* 48 (11): 784. doi:10.1364/JOSA.48.000784.
- de Wit, Gerard C., Luuk Franssen, Joris E. Coppens, y Thomas J T P Van Den Berg. 2006. «Simulating the straylight effects of cataracts». *Journal of cataract and refractive surgery* 32 (2): 294-300. doi:10.1016/j.jcrs.2006.01.048.
- Díaz-Doutón, Fernando, Antonio Benito, Jaume Pujol, Montserrat Arjona, José Luis Güell, y Pablo Artal. 2006. «Comparison of the retinal image quality with a Hartmann-Shack wavefront sensor and a double-pass instrument.» *Investigative ophthalmology & visual science* 47 (4). 1710-16. doi:10.1167/iovs.05-1049.
- Díaz-Valle, David, Pedro Arriola-Villalobos, Sara E. García-Vidal, Marisa Sánchez-Pulgarín, Lara Borrego Sanz, José a. Gegúndez-Fernández, y José M. Benitez-Del-Castillo. 2012. «Effect of lubricating eyedrops on ocular light scattering as a measure of vision quality in patients with dry eye». *Journal of Cataract & Refractive Surgery* 38 (7): 1192-97. doi:10.1016/j.jcrs.2012.02.040.
- Donnelly, William J, Konrad Pesudovs, Jason D Marsack, Edwin J Sarver, y Raymond A Applegate. 2004. «Quantifying Scatter in Shack-Hartmann Images to Evaluate Nuclear Cataract.» *Journal of Refractive Surgery (Thorofare, N.J. : 1995)* 20 (5): S515-22. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15523968>.
- Donnelly, William. 2008. «The Advanced Human Eye Model (AHEM): a personal binocular eye modeling system inclusive of refraction, diffraction, and scatter.» *Journal of refractive surgery (Thorofare, N.J. : 1995)* 24 (9): 976-83. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19044244>.
- Edelstein, Arthur, Nenad Amodaj, Karl Hoover, Ron Vale, y Nico Stuurman. 2010. «Computer Control of Microscopes Using  $\mu$ Manager». En *Current Protocols in Molecular Biology*. doi:10.1002/0471142727.mb1420s92.
- Elliott, D B, K Sanderson, y A Conkey. 1990. «The reliability of the Pelli-Robson contrast sensitivity chart.» *Ophthalmic and Physiological Optics* 10 (1): 21-24. doi:10.1111/j.1475-1313.1990.tb01100.x.
- Elliott, David B, y David Whitaker. 1992. «Clinical contrast sensitivity chart evaluation». *Ophthalmic and Physiological Optics* 12 (3): 275-80. doi:10.1111/j.1475-1313.1992.tb00397.x.
- Elliot, D. B., Kathy C. H. Yang, y D. Whitaker. 1995. «Visual Acuity Changes Throughout Adulthood in Normal, Healthy Eyes: Seeing Beyond 6/6». *Optometry and Vision Science* 72 (3): 186-91. doi:10.1097/00006324-199503000-00006.
- Elliott, D B, y P Situ. 1998. «Visual acuity versus letter contrast sensitivity in early cataract.» *Vision Research* 38 (13): 2047-52. doi:10.1016/S0042-6989(97)00382-9.
- Elliott, R H. 1924. «A halometer». *The British Medical Journal* 1 (3301): 624. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2304125/>.
- Elliott, Sarah L, Stacey S Choi, Nathan Doble, Joseph L Hardy, Julia W Evans, y John S Werner. 2009. «Role of high-order aberrations in senescent changes in spatial vision.» *Journal of vision* 9 (2): 24.1-16. doi:10.1167/9.2.24.
- Farrell, J., D. J. Grierson, S. Patel, y R. D. Sturrock. 1992. «A classification for dry eyes following comparison of tear thinning time with Schirmer tear test.» *Acta ophthalmologica* 70 (3): 357-60. doi:10.1111/j.1755-3768.1992.tb08579.x.
- Flamant, F. 1955. *Etude de la répartition de lumière dans l'image rétinienne d'une fente. Revue d'Optique*. Vol. 34.
- Franssen, Luuk, Joris E. Coppens, y Thomas J T P van den Berg. 2006. «Compensation Comparison Method for Assessment of Retinal Straylight». *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 47 (2): 768. doi:10.1167/iovs.05-0690.

- Ginis, Harilaos, Iro Pentari, Dirk de Brouwere, Dimitris Bouzoukis, Irini Naoumidi, y Ioannis Pallikaris. 2009. «Narrow angle light scatter in rabbit corneas after excimer laser surface ablation.» *Ophthalmic & physiological optics* 29 (3): 357-62. doi:10.1111/j.1475-1313.2009.00649.x.
- Ginis, Harilaos, G. M. Perez, Juan M Bueno, y Pablo Artal. 2012. «The wide-angle point spread function of the human eye reconstructed by a new optical method». *Journal of Vision* 12 (3): 20-20. doi:10.1167/12.3.20.
- Ginis, Harilaos S., Guillermo M. Perez, Juan M. Bueno, Pablo Artal, Alexandros Pennos, y Pablo Artal. 2013. «Wavelength Dependence of the Ocular Straylight». *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 13-11 (5): 3702-8. doi:10.1167/iovs.13-11697.
- Ginis, Harilaos, Onurcan Sahin, Alexandros Pennos, y Pablo Artal. 2014. «Compact optical integration instrument to measure intraocular straylight». *Biomed. Opt. Express* 5 (9): 3036. doi:10.1364/BOE.5.003036.
- Goodman, Joseph W. 1996. «Introduction to Fourier Optics, Second Edition». *Optical Engineering* 35 (5): 1513. doi:10.1117/1.601121.
- Gothwal, Vijaya K, Konrad Pesudovs, Thomas A Wright, y Charles W McMonnies. 2010. «McMonnies questionnaire: enhancing screening for dry eye syndromes with Rasch analysis.» *Investigative ophthalmology & visual science* 51 (3): 1401-7. doi:10.1167/iovs.09-4180.
- Graham, Joanna E, Victoria E McGilligan, Daniel Berrar, Antonio Leccisotti, Jonathan E. Moore, Anthony J Bron, y Tara C.B. Moore. 2010. «Attitudes towards Diagnostic Tests and Therapies for Dry Eye Disease». *Ophthalmic Research* 43 (1): 11-17. doi:10.1159/000246573.
- Greenwood, P M. 2007. «Functional plasticity in cognitive aging: review and hypothesis.» *Neuropsychology* 21 (6): 657-73. doi:10.1037/0894-4105.21.6.657.
- Greeves, A L, B L Cole, y R J Jacobs. 1988. «Assessment of contrast sensitivity of patients with macular disease using reduced contrast near visual acuity charts». *Ophthalmic and Physiological Optics* 8 (4): 371-77. doi:10.1111/j.1475-1313.1988.tb01171.x.
- Grewal, Dilraj S., Gagandeep S Brar, y Satinder Pal Singh Grewal. 2009. «Correlation of Nuclear Cataract Lens Density Using Scheimpflug Images with Lens Opacities Classification System III and Visual Function». Editado por Ralf Woelfe y Petra Schubert. *Ophthalmology* 116 (8) 1436-43. doi:10.1016/j.ophtha.2009.03.002.
- Grewal, Dilraj Singh, y Satinder Pal Singh Grewal. 2012. «Clinical applications of Scheimpflug imaging in cataract surgery». *Saudi Journal of Ophthalmology* 26 (1): 25-32. doi:10.1016/j.sjopt.2011.11.001.
- Grover, S, K R Alexander, D M Choi, y G A Fishman. 1998. «Intraocular light scatter in patients with choroideremia.» *Ophthalmology* 105 (9): 1641-45. doi:10.1016/S0161-6420(98)99032-7.
- Guber, Ivo, Lucas M Bachmann, Josef Guber, Frank Bochmann, Alex P Lange, y Michael A Thiel. 2011. «Reproducibility of straylight measurement by C-Quant for assessment of retinal straylight using the compensation comparison method». *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology* 249 (9): 1367-71. doi:10.1007/s00417-011-1704-y.
- Güell, José L, Jaume Pujol, Montserrat Arjona, Fernando Diaz-Douton, y Pablo Artal. 2004. «Optical Quality Analysis System». *Journal of Cataract & Refractive Surgery* 30 (7): 1598-99. doi:10.1016/j.jcrs.2004.04.031.
- Guirao, Antonio, C González, M Redondo, E Geraghty, S Norrby, y P Artal. 1999. «Average optical performance of the human eye as a function of age in a normal population.» *Investigative ophthalmology & visual science* 40 (1): 203-13. <http://www.iovs.org/content/40/1/203.short>.
- Guirao, Antonio, Manuel Redondo, y Pablo Artal. 2000. «Optical aberrations of the human cornea as a function of age.» *Journal of the Optical Society of America. A, Optics, image science, and vision* 17 (10): 1697-1702. doi:10.1364/JOSAA.17.001697.
- Gutiérrez, Ramón, José Ramón Jiménez, César Villa, Juan Antonio Valverde, y Rosario González Anera. 2003. «Simple device for quantifying the influence of halos after lasik surgery». *Journal of Biomedical Optics* 8 (4): 663. doi:10.1117/1.1607333.

- Habay, T, S Majzoub, O Perrault, C Rousseau, y P J Pisella. 2014. «[Objective assessment of the functional impact of dry eye severity on the quality of vision by double-pass aberrometry].» *Journal français d'ophtalmologie*. doi:10.1016/j.jfo.2013.07.010.
- Haegerstrom-Portnoy, G, M E Schneck, y J A Brabyn. 1999. «Seeing into old age: vision function beyond acuity.» *Optometry and vision science*. 76 (3): 141-58. doi:10.1097/00006324-199903000-00014.
- Hemenger, Richard P. 1984. «Intraocular light scatter in normal vision loss with age». *Applied Optics* 23 (12): 1972. doi:10.1364/AO.23.001972.
- Hennelly, M L, J L Barbur, D F Edgar, y E G Woodward. 1998. «The effect of age on the light scattering characteristics of the eye.» *Ophthalmic & physiological optics*. 18 (2): 197-203. doi:10.1016/S0275-5408(97)00077-X.
- Hirsch, Ranella J, Vic Narurkar, y Jean Carruthers. 2006. «Management of injected hyaluronic acid induced Tyndall effects.» *Lasers in surgery and medicine* 38 (3): 202-4. doi:10.1002/lsm.20283.
- Hohberger, Bettina, Robert Laemmer, Werner Adler, Anselm G M Juenemann, y Folkert K. Horn. 2007. «Measuring contrast sensitivity in normal subjects with OPTEC 6500: influence of age and glare.» *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology* 245 (12): 1805-14. doi:10.1007/s00417-007-0662-x.
- Holladay, Jack T, Thomas C Prager, Jorge Trujillo, y Richard S Ruiz. 1987. «Brightness acuity test and outdoor visual acuity in cataract patients». *Journal of Cataract & Refractive Surgery* 13 (1): 67-69. doi:10.1016/S0886-3350(87)80016-0.
- Holladay, L. L. 1927. «Action of a Light-Source in the Field of View in Lowering Visibility». *Journal of the Optical Society of America* 14 (1): 1. doi:10.1364/JOSA.14.000001.
- Horvath, Helmuth. 2009. «Gustav Mie and the scattering and absorption of light by particles: Historic developments and basics». *Journal of Quantitative Spectroscopy and Radiative Transfer* 110 (11): 787-99. doi:10.1016/j.jqsrt.2009.02.022.
- Hu, Ai-Lian, Li-Ya Qiao, Ye Zhang, Xiao-Gu Cai, Lei Li, y Xiu-Hua Wan. 2015. «Reproducibility of optical quality parameters measured at objective and subjective best focuses in a double-pass system.» *International journal of ophthalmology* 8 (5): 1043-50. doi:10.3980/j.issn.2222-3959.2015.05.34.
- Iijima, Ayaka, Kimiya Shimizu, Hidenaga Kobashi, Aya Saito, y Kazutaka Kamiya. 2015. «Repeatability, Reproducibility, and Comparability of Subjective and Objective Measurements of Intraocular Forward Scattering in Healthy Subjects». *BioMed Research International* 2015: 1-6. doi:10.1155/2015/925217.
- Issolio, Luis, y Elisa M Colombo. 2006. «Brightness for different surround conditions: The effect of transient glare». *Perception & Psychophysics* 68 (4): 702-9. doi:10.3758/BF03208769.
- Jiménez, José R, Carolina Ortiz, Francisco Pérez-Ocón, y Raimundo Jiménez. 2009. «Optical Image Quality and Visual Performance for Patients With Keratitis». *Cornea* 28 (7): 783-88. doi:10.1097/ICO.0b013e318196703a.
- Jones, Sari, Lars Nyberg, Johan Sandblom, Anna Stigsdotter Neely, Martin Ingvar, Karl Magnus Petersson, y Lars Bäckman. 2006. «Cognitive and neural plasticity in aging: general and task-specific limitations.» *Neuroscience and biobehavioral reviews* 30 (6): 864-71. doi:10.1016/j.neubiorev.2006.06.012.
- Kamiya, Kazutaka, Kyoko Umeda, Hidenaga Kobashi, Kimiya Shimizu, Takushi Kawamorita, y Hiroshi Uozato. 2012a. «Effect of Aging on Optical Quality and Intraocular Scattering Using the Double-Pass Instrument». *Current Eye Research* 37 (10): 884-88. doi:10.3109/02713683.2012.688164.
- Kamiya, Kazutaka, Kimiya Shimizu, Akihito Igarashi, Hidenaga Kobashi, Rie Ishii, y Nobuyuki Sato. 2012b. «Clinical evaluation of optical quality and intraocular scattering after posterior chamber phakic intraocular lens implantation.» *Investigative ophthalmology & visual science* 53 (6): 3161-66. doi:10.1167/iovs.12-9650.
- Kamiya, Kazutaka, Kimiya Shimizu, Akihito Igarashi, y Hidenaga Kobashi. 2013. «Time course of optical quality and intraocular scattering after refractive lenticule extraction.» *PloS one* 8 (10): e76738. doi:10.1371/journal.pone.0076738.

- Karbassi, M, P M Khu, D M Singer, y L T Chylack. 1993. «Evaluation of lens opacities classification system III applied at the slitlamp.» *Optometry and vision science* 70 (11): 923-28.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8302528>.
- Kelly-Pérez, Ismael, Neil C Bruce, Luis R Berriel-Valdos, Annette Werner, y José a Delgado Atencio. 2013. «Computational model of the effect of light scattering from cataracts in the human eye.» *Journal of the Optical Society of America. A, Optics, image science, and vision* 30 (12): 2585-94.  
 doi:10.1364/JOSAA.30.002585.
- Kobashi, Hidenaga, Kazutaka Kamiya, Kyohei Yanome, Akihito Igarashi, y Kimiya Shimizu. 2013. «Longitudinal assessment of optical quality and intraocular scattering using the double-pass instrument in normal eyes and eyes with short tear breakup time». *PLoS ONE* 8 (12): e82427. doi:10.1371/journal.pone.0082427.
- Kruijt, Bastiaan, Luuk Franssen, Liesbeth J J M Prick, Johannes M J van Vliet, y Thomas J T P van den Berg. 2011. «Ocular Straylight in Albinism». *Optometry and Vision Science* 88 (5): E585-92.  
 doi:10.1097/OPX.0b013e318212071e.
- Leske, M C, L T Chylack, R Sperduto, P Khu, S.-Y. Wu, y D McCarthy. 1988. «Evaluation of a Lens Opacities Classification System». *Archives of Ophthalmology* 106 (3): 327-29.  
 doi:10.1001/archopht.1988.01060130353019.
- Liang, Junzhong, Bernhard Grimm, Stefan Goelz, y Josef F Bille. 1994. «Objective measurement of wave aberrations of the human eye with the use of a Hartmann–Shack wave-front sensor». *Journal of the Optical Society of America A* 11 (7): 1949. doi:10.1364/JOSAA.11.001949.
- Lim, Sung A, Jehyung Hwang, Kyu-Yeon Hwang, y So-Hyang Chung. 2014. «Objective assessment of nuclear cataract: comparison of double-pass and Scheimpflug systems.» *Journal of cataract and refractive surgery* 40 (5): 716-21. doi:10.1016/j.jcrs.2013.10.032.
- López-Gil, Norberto, y Pablo Artal. 1997. «Comparison of Double-Pass Estimates of the Retinal-Image Quality Obtained with Green and near-Infrared Light.» *Journal of the Optical Society of America A* 14 (5): 961.  
 doi:10.1364/JOSAA.14.000961.
- Mäntyjärvi, Maija, y Tarja Laitinen. 2001. «Normal values for the Pelli-Robson contrast sensitivity test». *Journal of Cataract & Refractive Surgery* 27 (2): 261-66. doi:10.1016/S0886-3350(00)00562-9.
- Marcos, Susana. 2003. «Image quality of the human eye.» *International ophthalmology clinics* 43 (2): 43-62.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22056687>.
- Martínez-Roda, Joan A., Meritxell Vilaseca, Juan C Ondategui, Anna Giner, Francisco J Burgos, Genís Cardona, y Jaume Pujol. 2011. «Optical quality and intraocular scattering in a healthy young population». *Clinical and Experimental Optometry* 94 (2): 223-29. doi:10.1111/j.1444-0938.2010.00535.x.
- Martínez-Roda, Joan A., Meritxell Vilaseca, Juan C Ondategui, Montserrat Aguirre, y Jaume Pujol. 2016. «Effects of aging on optical quality and visual function». *Clinical and Experimental Optometry* 99 (6): 518-25.  
 doi:10.1111/cxo.12369.
- Martínez-Roda, Juan A., Meritxell Vilaseca, Juan C. Ondategui, Lorena Almudí, Moafak Asaad, Lorena Mateos-Pena, Montserrat Arjona, y Jaume Pujol. 2016. «Double-pass technique and compensation-comparison method in eyes with cataract». *Journal of Cataract & Refractive Surgery* 42 (10): 1461-69.  
 doi:10.1016/j.jcrs.2016.08.015.
- Mengher, L S., K. S. Pandher, y A. J. Bron. 1986. «Non-invasive tear film break-up time: sensitivity and specificity.» *Acta ophthalmologica* 64 (4): 441-44. doi:10.1111/j.1755-3768.1986.tb06950.x.
- Miao, Huamao, Mi Tian, Li He, Jing Zhao, Xiaofen Mo, y Xingtao Zhou. 2014. «Objective optical quality and intraocular scattering in myopic adults.» *Investigative ophthalmology & visual science* 55 (9): 5582-87.  
 doi:10.1167/iovs.14-14362.

- Mihashi, Toshifumi, Yoko Hirohara, Kenichiro Bessho, Naoyuki Maeda, Tetsuro Oshika, y Takashi Fujikado. 2006. «Intensity analysis of Hartmann-Shack images in cataractous, keratoconic, and normal eyes to investigate light scattering.» *Japanese journal of ophthalmology* 50 (4): 323-33. doi:10.1007/s10384-006-0336-y.
- Moreno, Luis J, David P Piñero, Jorge L Alió, Antonio Fimia, y Ana B Plaza. 2010. «Double-pass system analysis of the visual outcomes and optical performance of an apodized diffractive multifocal intraocular lens.» *Journal of cataract and refractive surgery* 36 (12): 2048-55. doi:10.1016/j.jcrs.2010.07.021.
- Nanavaty, Mayank A, Miles R Stanford, Rohit Sharma, Anish Dhital, David J Spalton, y John Marshall. 2011. «Use of the Double-Pass Technique to Quantify Ocular Scatter in Patients with Uveitis: A Pilot Study».  
*Ophthalmologica* 225 (1): 61-66. doi:10.1159/000316690.
- Navarro, Rafael. 1985. «Incorporation of intraocular scattering in schematic eye models». *Journal of the Optical Society of America A* 2 (11): 1891. doi:10.1364/JOSAA.2.001891.
- Navarro, R, J a Méndez-Morales, y J Santamaría. 1986. «Optical quality of the eye lens surfaces from roughness and diffusion measurements». *Journal of the Optical Society of America A* 3 (2): 228. doi:10.1364/JOSAA.3.000228.
- Navarro, Rafael, David R Williams, y Pablo Artal. 1993. «Modulation transfer of the human eye as a function of retinal eccentricity». *Journal of the Optical Society of America A* 10 (2): 201. doi:10.1364/JOSAA.10.000201.
- Navarro, R, y M A Losada. 1997. «Aberrations and relative efficiency of light pencils in the living human eye.» *Optometry and vision science* 74 (7): 540-47. doi:10.1097/00006324-199707000-00023.
- Navarro, Rafael, Esther Moreno, y Carlos Dorronsoro. 1998. «Monochromatic aberrations and point-spread functions of the human eye across the visual field». *Journal of the Optical Society of America A* 15 (9): 2522. doi:10.1364/JOSAA.15.002522.
- Norton, Thomas T, David A Corliss, y James E Bailey. 2002. *The Psychophysical Measurement of Visual Function*. Editado por Thomas T Norton, David A Corliss, y James E Bailey. *Tinnitus*. Butterworth-Heinemann. <https://books.google.es/books?id=N-CbQgAACAAJ>.
- Ondategui, Meritxell Vilaseca, Montserrat Arjona, Ana Montasell, Genís Cardona, José L Güell, y Jaume Pujol. 2012a. «Optical quality after myopic photorefractive keratectomy and laser in situ keratomileusis: comparison using a double-pass system.» *Journal of cataract and refractive surgery* 38 (1): 16-27. doi:10.1016/j.jcrs.2011.07.037.
- Ondategui, Joan A. Martínez-Roda, M. Vilaseca, F. Sanabria, y J. Pujol. 2012b. «Use the Double-Pass Technique to Quantify Optical Quality and Intraocular Scattering in Amblyopic Eyes: A Pilot Study». En *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 53:E-Absract 3063. <http://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2354642>.
- ORACLE. s. f. «<http://www.oracle.com/technetwork/java>». <http://www.oracle.com/technetwork/java/index.html>.
- Ortega, Lorelei, Enrique Machado, María Carmen Benitez, y Cristina Lantigua. 2010. «Queratitis lamelar difusa después del Lasik Diffuse lamellar keratitis after LASIK». *Revista Cubana de Oftalmología* 23 (2): 249-59. <http://scielo.sld.cu>.
- Oshika, T, M Mori, y M Araie. 1990. «A new approach to the study of aqueous humor dynamics by measuring the intensity of Tyndall's effect.» *Journal français d'ophtalmologie* 13 (10): 471-80. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2081836>.
- Owsley, Cynthia. 2011. «Aging and vision.» *Vision research* 51 (13): 1610-22. doi:10.1016/j.visres.2010.10.020.
- Patel, A S. 1966. «Spatial Resolution by the Human Visual System The Effect of Mean Retinal Illuminance\*». *Journal of the Optical Society of America* 56 (5): 689. doi:10.1364/JOSA.56.000689.
- Paulsson, L.E., y J Sjöstrand. 1980. «Contrast sensitivity in the presence of a glare light». *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 19 (4): 401-6.

- Pelli, D G, J G Robson, y A J Wilkins. 1988. «The design of a new letter chart for measuring contrast sensitivity». *Clin Vis Sci* 2 (3): 187-99.
- Pérez, Guillermo M, Salomé Abenza, Alvaro De Casas, Jose M Marín, y Pablo Artal. 2010. «Cause of Monocular Diplopia Diagnosed by Combining Double-pass Retinal Image Assessment and Hartmann-Shack Aberrometry». *Journal of Refractive Surgery* 26 (4): 301-4. doi:10.3928/1081597X-20100218-05.
- Pircher, Niklas, Mojtaba Pachala, Franz Prager, Stefan Pieh, y Gerald Schmidinger. 2015. «Changes in straylight and densitometry values after corneal collagen crosslinking.» *Journal of cataract and refractive surgery* 41 (5): 1038-43. doi:10.1016/j.jcrs.2014.07.043.
- Porter, Jason, Antonio Guirao, Ian G. Cox, y David R. Williams. 2001. «Monochromatic Aberrations of the Human Eye in a Large Population». *Journal of the Optical Society of America A* 18 (8): 1793. doi:10.1364/JOSAA.18.001793.
- Potvin, Richard, Sarah Makari, y Christopher J Rapuano. 2015. «Tear film osmolarity and dry eye disease: a review of the literature.» *Clinical ophthalmology (Auckland, N.Z.)* 9 (enero): 2039-47. doi:10.2147/OPHTH.S95242.
- Prieto, Pedro M., Fernando Vargas-Martín, Stefan Goelz, y Pablo Artal. 2000. «Analysis of the Performance of the Hartmann–Shack Sensor in the Human Eye». *Journal of the Optical Society of America A* 17 (8): 1388. doi:10.1364/JOSAA.17.001388.
- Puell, María Cinta, Catalina Palomo, Celia Sánchez-Ramos, y Consuelo Villena. 2004. «Normal values for photopic and mesopic letter contrast sensitivity.» *Journal of refractive surgery (Thorofare, N.J. : 1995)* 20 (5): 484-88. doi:10.3928/1081-597X-20040901-12.
- Rabin, J. 1994. «Luminance effects on visual acuity and small letter contrast sensitivity.» *Optometry and Vision Science* 71 (11): 685-88. doi:10.1097/00006324-199411000-00003.
- Regan, D. 1991. «Do letter charts measure contrast sensitivity?» *Clinical Vision Sciences* 6 (5): 401-8.
- Rozema, Jos J, Thomas J T P Van den Berg, y Marie-José Tassignon. 2010. «Retinal straylight as a function of age and ocular biometry in healthy eyes.» *Investigative ophthalmology & visual science* 51 (5): 2795-99. doi:10.1167/iovs.09-4056.
- Saad, Alain, Marc Saab, y Damien Gatinel. 2010. «Repeatability of measurements with a double-pass system.» *Journal of cataract and refractive surgery* 36 (1): 28-33. doi:10.1016/j.jcrs.2009.07.033.
- Santamaría, J, P Artal, y J Bescós. 1987. «Determination of the point-spread function of human eyes using a hybrid optical-digital method». *Journal of the Optical Society of America A* 4 (6): 1109. <http://dx.doi.org/10.1364/JOSAA.4.001109>.
- Saunders, Luke J., Haogang Zhu, Catey Bunce, Caroline J Doré, y Nick Freemantle. 2015. «Ophthalmic statistics note 5: diagnostic tests—sensitivity and specificity». *British Journal of Ophthalmology* 99 (9): 1168-70. doi:10.1136/bjophthalmol-2014-306055.
- Schade, Otto H. 1956. «Optical and Photoelectric Analog of the Eye». *Journal of the Optical Society of America* 46 (9): 721. doi:10.1364/JOSA.46.000721.
- Sekuler, R, C Owsley, y L Hutman. 1982. «Assessing spatial vision of older people.» *American journal of optometry and physiological optics* 59 (12): 961-68. doi:10.1097/00006324-198212000-00005.
- Singh, Daljit. 2012. «Fuchs Endothelial Dystrophy». *emedicine*. <https://www.willseye.org/health-library/fuchs'-endothelial-dystrophy>.
- Stifter, Eva, Stefan Sacu, y Herbert Weghaupt. 2004. «Functional vision with cataracts of different morphologies: Comparative study». *Journal of Cataract & Refractive Surgery* 30 (9): 1883-91. doi:10.1016/j.jcrs.2004.01.038.
- Stiles, W. S. 1929. «The Scattering Theory of the Effect of Glare on the Brightness Difference Threshold». *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences* 105 (735): 131-46. doi:10.1098/rspb.1929.0033.

- Stiles, W. S., y B. H. Crawford. 1937. «Luminous Efficiency of Rays entering the Eye Pupil at Different Points». *Nature* 139 (3510): 246-246. doi:10.1038/139246a0.
- Stockmayer, W. H. 1950. «Light Scattering». *Physics Today* 3 (2): 35. doi:10.1063/1.3066797.
- Stonecipher, Karl G, y Guy M Kezirian. 2008. «Wavefront-optimized versus wavefront-guided LASIK for myopic astigmatism with the ALLEGRETTO WAVE: three-month results of a prospective FDA trial.» *Journal of refractive surgery (Thorofare, N.J. : 1995)* 24 (4): S424-30. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18500097>.
- Tan, Anna C, Seng Chee Loon, Harold Choi, y Lennard Thean. 2008. «Lens Opacities Classification System III: cataract grading variability between junior and senior staff at a Singapore hospital.» *Journal of cataract and refractive surgery* 34 (11): 1948-52. doi:10.1016/j.jcrs.2008.06.037.
- Thibos, Larry N, David L Still, y Arthur Bradley. 1996. «Characterization of spatial aliasing and contrast sensitivity in peripheral vision». *Vision Research* 36 (2): 249-58. doi:10.1016/0042-6989(95)00109-D.
- Thibos, L N, y X Hong. 1999. «Clinical applications of the Shack-Hartmann aberrometer.» *Optometry and Vision Science* 76 (12): 817-25. doi:10.1097/00006324-199912000-00016.
- Thibos, Larry N, Raymond A Applegate, James T Schwiegerling, Robert Webb, y VSIA Standards Taskforce Members. Vision science and its applications. 2000. «Standards for reporting the optical aberrations of eyes.» *Journal of refractive surgery (Thorofare, N.J. : 1995)* 18 (5): S652-60. doi:10.3928/1081-597X-20020901-30.
- Thibos, Larry N., Xin Hong, Arthur Bradley, y Xu Cheng. 2002. «Statistical Variation of Aberration Structure and Image Quality in a Normal Population of Healthy Eyes». *Journal of the Optical Society of America A* 19 (12): 2329. doi:10.1364/JOSAA.19.002329.
- Thibos, Larry N, Xin Hong, Arthur Bradley, y Raymond A Applegate. 2004. «Accuracy and precision of objective refraction from wavefront aberrations.» *Journal of vision* 4 (4): 329-51. doi:10.1167/4.4.9.
- Tomlinson, Alan, Santosh Khanal, Kanna Ramaesh, Charles Diaper, y Angus McFadyen. 2006. «Tear Film Osmolarity: Determination of a Referent for Dry Eye Diagnosis». *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 47 (10): 4309. doi:10.1167/iovs.05-1504.
- van Blokland, G.J., y D Van Norren. 1986. «Intensity and polarization of light scattered at small angles from the human fovea». *Vision Research* 26 (3): 485-94. doi:10.1016/0042-6989(86)90191-4.
- van den Berg, T.J.T.P., J.K. Ijspeert, y P.W.T. de Waard. 1991. «Dependence of intraocular straylight on pigmentation and light transmission through the ocular wall». *Vision Research* 31 (7-8): 1361-67. doi:10.1016/0042-6989(91)90057-C.
- van den Berg, Thomas J T P, y Jan Kees Ijspeert. 1992. «Clinical assessment of intraocular stray light». *Applied Optics* 31 (19): 3694. doi:10.1364/AO.31.003694.
- van den Berg, T J. 1995. «Analysis of intraocular straylight, especially in relation to age.» *Optometry and vision science* 72 (2): 52-59. doi:10.1097/00006324-199502000-00003.
- van den Berg, Thomas J T P, L J René Van Rijn, Ralph Michael, Christian Heine, Tanja Coeckelbergh, Christian Nischler, Helmuth Wilhelm, et al. 2007. «Straylight effects with aging and lens extraction.» *American journal of ophthalmology* 144 (3): 358-63. doi:10.1016/j.ajo.2007.05.037.
- van den Berg, Thomas J T P, Luuk Franssen, y Joris E Coppens. 2009. «Straylight in the human eye: testing objectivity and optical character of the psychophysical measurement.» *Ophthalmic & physiological optics* 29 (3): 345-50. doi:10.1111/j.1475-1313.2009.00638.x.
- van den Berg, Thomas J T P, Joris E Coppens, y L Franssen. 2010. «Ocular media clarity and straylight». En *Encyclopedia of the Eye*, editado por D.A. Dartt, J.C. Besharse, y R Dana, 173-83. London: Oxford: Academic Press. <http://www.nin.knaw.nl/Portals/0/Department/Berg/Documents/vdBergA2010EncyclEye00230.pdf>.

- van den Berg, Thomas J T P. 2011. «Problem of double pass recording using infrared light.» *Clinical & experimental optometry* 94 (4): 393; author reply 393-5. doi:10.1111/j.1444-0938.2011.00633.x.
- van den Berg, Thomas J T P, Luuk Franssen, Bastiaan Kruijt, y Joris E Coppens. 2013. «History of ocular straylight measurement: A review.» *Zeitschrift für medizinische Physik* 23 (1): 6-20. doi:10.1016/j.zemedi.2012.10.009.
- van der Meulen, Ivanka J E, Leonore A Engelbrecht, Johannes M J Van Vliet, Ruth Lapid-Gortzak, Carla P Nieuwendaal, Maarten P Mourits, Reinier O Schlingemann, y Thomas J T P van den Berg. 2010. «Straylight measurements in contact lens wear.» *Cornea* 29 (5): 516-22. doi:10.1097/ICO.0b013e3181c11e29.
- van Rijn, L J, C Nischler, D Gamer, L Franssen, G de Wit, R Kaper, D Vonhoff, et al. 2005. «Measurement of stray light and glare: comparison of Nyktotest, Mesotest, stray light meter, and computer implemented stray light meter.» *The British journal of ophthalmology* 89 (3): 345-51. doi:10.1136/bjo.2004.044990.
- Vilaseca, Meritxell, Montserrat Arjona, Jaume Pujol, Luis Issolio, y José L Güell. 2009a. «Optical quality of foldable monofocal intraocular lenses before and after injection: comparative evaluation using a double-pass system.» *Journal of cataract and refractive surgery* 35 (8): 1415-23. doi:10.1016/j.jcrs.2009.03.022.
- Vilaseca, Meritxell, Adenay Padilla, Jaume Pujol, Ondategui, Pablo Artal, y Jose L. Güell. 2009b. «Optical quality one month after verisyse and Veriflex phakic IOL implantation and Zeiss MEL 80 LASIK for myopia from 5.00 to 16.50 diopters.» *Journal of refractive surgery (Thorofare, N.J. : 1995)* 25 (8): 689-98. doi:10.3928/1081597X-20090707-03.
- Vilaseca, Meritxell, Adenay Padilla, Joan C. Ondategui, Montserrat Arjona, José L. Güell, y Jaume Pujol. 2010a. «Effect of laser in situ keratomileusis on vision analyzed using preoperative optical quality.» *Journal of cataract and refractive surgery* 36 (11): 1945-53. doi:10.1016/j.jcrs.2010.05.029.
- Vilaseca, Meritxell, Elvira Peris, Jaume Pujol, Rosa Borrás, y Montserrat Arjona. 2010b. «Intra- and intersession repeatability of a double-pass instrument.» *Optometry and vision science* 87 (9): 675-81. doi:10.1097/OPX.0b013e3181ea1ad3.
- Vilaseca, Meritxell, Maria José Romero, Montserrat Arjona, Sergio Oscar Luque, Ondategui, Antoni Salvador, José L Güell, Pablo Artal, y Jaume Pujol. 2012. «Grading nuclear, cortical and posterior subcapsular cataracts using an objective scatter index measured with a double-pass system.» *The British journal of ophthalmology* 96 (9): 1204-10. doi:10.1136/bjophthalmol-2011-301055.
- Vivino, M A, S Chintalagiri, B Trus, y M Datiles. 1993. «Development of a Scheimpflug slit lamp camera system for quantitative densitometric analysis.» *Eye* 7 (6): 791-98. doi:10.1038/eye.1993.186.
- Vos, J J. 1984. «Disability Glare - A State of the Art Report.» *CIE Journal* 3 (2): 39-53.
- Vos, Johannes J. 2003a. «Reflections on glare.» *Lighting Research and Technology* 35 (2): 163-76. doi:10.1191/1477153503li083oa.
- Vos, Johannes J. 2003b. «On the cause of disability glare and its dependence on glare angle, age and ocular pigmentation.» *Clinical and Experimental Optometry* 86 (6): 363-70. doi:10.1111/j.1444-0938.2003.tb03080.x.
- Wachler, B S, y R R Krueger. 2009. «Normalized contrast sensitivity values.» *Journal of refractive surgery (Thorofare, N.J. : 1995)* 14 (4): 463-66. doi:10.3928/1081-597X-1998070114.
- Walraven, J. 1973. «Spatial characteristics of chromatic induction; the segregation of lateral effects from straylight artefacts.» *Vision research* 13 (9): 1739-53. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4724083>.
- Wang, Yan, Jianjiang Xu, Xinghuai Sun, Renyuan Chu, Hong Zhuang, y Ji C He. 2009. «Dynamic wavefront aberrations and visual acuity in normal and dry eyes.» *Clinical and Experimental Optometry* 92 (3): 267-73. doi:10.1111/j.1444-0938.2009.00354.x.
- Wang, Yan, Jing Li, Yangchen Liu, y Lili Xie. 2013. «Intraocular Straylight After Thin-Flap LASIK With a Femtosecond Laser Versus a Mechanical Microkeratome.» *Journal of Refractive Surgery* 29 (8): 534-39. doi:10.3928/1081597X-20130719-03.

- Watson, Andrew B. 2013. «A formula for the mean human optical modulation transfer function as a function of pupil size.» *Journal of vision* 13 (6): 18. doi:10.1167/13.6.18.
- Weale, R A. 1988. «Age and the transmittance of the human crystalline lens.» *The Journal of Physiology* 395 (1): 577-87. doi:10.1113/jphysiol.1988.sp016935.
- Westheimer, Gerald, y Fergus W Campbell. 1962. «Light Distribution in the Image Formed by the Living Human Eye\*». *Journal of the Optical Society of America* 52 (9): 1040. doi:10.1364/JOSA.52.001040.
- Whitaker, D, D B Elliott, y R Steen. 1994. «Confirmation of the validity of the psychophysical light scattering factor.» *Investigative ophthalmology & visual science* 35 (1): 317-21. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8300360>.
- Williams, David R, David H Brainard, Matthew J McMahon, y Rafael Navarro. 1994. «Double-pass and interferometric measures of the optical quality of the eye». *Journal of the Optical Society of America A* 11 (12): 3123. doi:10.1364/JOSAA.11.003123.
- Wilson, Hugh R. 1991. *Psychophysical Models of Spatial Vision and Hyperacuity*. Editado por D Regan. London: MacMillan.
- Woods, Russell L, Mbco Faa, y Joanne M Wood. 1995. «The role of contrast sensitivity charts and contrast letter charts in clinical practice». *Clinical and Experimental Optometry* 78 (2): 43-57. doi:10.1111/j.1444-0938.1995.tb00787.x.
- Wormstone, I. Michael, Lixin Wang, y Christopher S C Liu. 2009. «Posterior capsule opacification.» *Experimental eye research* 88 (2): 257-69. doi:10.1016/j.exer.2008.10.016.
- Wu, Yonghua, Shuki Chaw, Barry Gross, Fred Moshary, y Sam Ahmed. 2009. «Low and optically thin cloud measurements using a Raman-Mie lidar». *Applied Optics*. doi:10.1364/AO.48.001218.
- Xu, Renliang. 2002. «Light Scattering - The Background Information». *En Particle Characterization: Light Scattering Methods*, 56-110. Particle Technology Series. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers. doi:10.1007/0-306-47124-8.
- Yager, D, R Yuan, y S Mathews. 1992. «What is the utility of the psychophysical “light scattering factor”?» *Investigative ophthalmology & visual science* 33 (3): 688-90. <http://www.iovs.org/content/33/3/688.short>.
- Yam, Gary Hin Fai, Kaijie Wang, Vishal Jhanji, Kwong Wai Choy, Larry Baum, y Chi Pui Pang. 2012. «In vitro amyloid aggregate forming ability of TGFBI mutants that cause corneal dystrophies». *Investigative Ophthalmology and Visual Science* 53 (9) 5890-98. doi:10.1167/iovs.11-9068.
- Youden, W J. 1950. «Index for rating diagnostic tests». *Cancer* 3 (1): 32-35. doi:10.1002/1097-0142(1950)3:1<32::AID-CNCR2820030106>3.0.CO;2-3.
- Yuan, R, D Yager, M Guethlein, G Oliver, N Kapoor, y R Zhong. 1993. «Controlling unwanted sources of threshold change in disability glare studies: a prototype apparatus and procedure.» *Optometry and vision science* 70 (11): 976-81. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8302535>.
- Zhao, Junlei, Fei Xiao, Jian Kang, Haoxin Zhao, Yun Dai, y Yudong Zhang. 2016. «Quantifying intraocular scatter with near diffraction-limited double-pass point spread function». *Biomed. Opt. Express* 7 (11): 4595-4604. doi:10.1364/BOE.7.004595.
- Zweig, M. H., y G. Campbell. 1993. «Receiver-operating characteristic (ROC) plots: a fundamental evaluation tool in clinical medicine.» *Clinical chemistry* 39 (4): 561-77. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8472349>.

---

# Acrónimos

---

AO	
Optica Adaptativa.....	53
AV	
Agudeza Visual .....	10
BMP	
Black Pro Mist, BMP1, BMP2, Filtros difusores que simulan cataratas de Tiffen USA. El mayor índice indica mayor difusión.....	89
CCD	
Charge Coupled Device .....	29
CD6	
Centro de Desarrollo de Sensores, Instrumentación y Sistemas.....	83
CIE	
Comission Internationale de l'Éclairage .....	22
cpg	
Ciclos por Grado .....	15
C-Quant	
Instrumento de medida psicofísica de la difusión de Oculus Gmbh .....	24
CUV	
Centre Universitari de la Visió .....	48
DE	
Desviación Estandar .....	25
DF	
Factor de Difusión. Parámetro basado en el tiempo de reacción con deslumbramiento.....	21
DI	
Disturbance Index. Parámetro basado en el halometro .....	23
DLS	
Difusión Dinámica de la Luz del inglés Dynamic Light Scattering.....	7
DMAE	
Degeneración Macular Asociada a la Edad .....	13
EMCCD	
Electron Multipliyng Charge Coupled Device .....	79
EMP	
Exposición Máxima Permisible.....	80
FDA	
Food and Drugs Asociation.....	51
FSC	
Función de Sensibilidad al Contraste .....	16
FSI	
Frecuency Scatter Index. Parámetro normalizado .....	101

FSI <sub>3</sub>	92
Frequency Scattering Index. Parámetro para 780 nm .....	92
HDA	36
Instrumento HD Analyzer, anteriormente con nombre OQASII de Visiometrics, Spain .....	36
HS	29
Hartmann-Shack, tipo de sensor utilizado en aberrometría .....	29
IR	77
Infrarrojo .....	77
L <sub>eq</sub>	22
Luminancia de fondo Equivalente .....	22
LIO	12
Lente Intraocular .....	12
LOCS	26
Sistema de Clasificación de Cataratas del inglés Lens Opacities Classification System .....	26
LOCS III	26
Versión vigente del sistema de clasificación LOCS .....	26
log(s)	25
Logaritmo del coeficiente de difusión S basado en la luminancia de fondo equivalente .....	25
MTF	10
Función de Modulación de Transferencia del inglés <i>Modulation Transfer Function</i> .....	10
MTF <sub>cutoff</sub>	37
Frecuencia en la que la función MTF se hace 0 .....	37
MTF <sub>f</sub> ( $\nu$ )	89
Respuesta espectral del fondo, función en el dominio frecuencial .....	89
NLD	28
Nuclear Lens Density (Scheimpflug) .....	28
OCP	12
Opacidad de la Capsula Posterior .....	12
OQAS II	36
Optical Quality Analysis System, anterior nombre del instrumento HDA .....	36
OSI	39
Objective Scatter Index .....	39
OTF	33
Optical Transfer Function .....	33
OV	38
OQAS Value .....	38
PE	32
Pupila de Entrada .....	32
POS	45
Parameter of Scattering, Parámetro basado en las imágenes de Purkinje .....	45
PS	32
Pupila de Salida .....	32
PSF	30
Point Spread Function .....	30
PTF	33
Phase Transfer Function .....	33
RS	35
Razón de Strehl .....	35
S	43
Straylight parameter, Parámetro basado en la intensidad velo .....	43

SC	
Sensibilidad al Contraste .....	15
Sn	
Sensibilidad Estadística .....	55
Sp	
Especificidad Estadística .....	55
TF	
Transformada de Fourier.....	88
TFDP <sub>rx</sub>	
Transformada de Fourier de la imagen de doble paso en la que toda la intensidad se circunscribe en un radio rx .....	87
TR	
Tiempo de reacción .....	21
UPC	
Universitat Politècnica de Catalunya.....	48
UV	
Ultravioleta.....	9
U <sub>cutoff</sub>	
Frecuencia de corte.....	81



---

# APÉNDICE

---

*Información Cámara EMCCD Luca<sup>EM</sup> R de Andor Technology<sup>TM</sup>*

*Información Cámara UI-1226LE-M de IDS GmbH*

*Información Láseres Monocrom*

*Información Control Fibras Ópticas Monocrom*



# Luca<sup>EM</sup> R 604



low-light imaging

## Features & benefits

### EMCCD Technology

Ultimate in sensitivity from EMCCD gain. Even single photons are amplified above the noise. Full QE of the sensor is harnessed (visit [www.emccd.com](http://www.emccd.com))

### Megapixel sensor

High resolution over a large field of view.

### Extended red response

Significantly higher sensitivity to red-emitting dyes such as CY5, mCherry, dsRed and Alexa680. Bose Einstein Condensation in NIR.

### RealGain™

Linear and quantitative EM gain scale. The EM gain you ask for is the gain you get!

### iCam

Unique innovation that empowers the EMCCD to operate with market-leading acquisition efficiency through live cell microscopy software.

### Small pixel size

8 x 8 μm pixels for fine resolution in microscopy.

### Application Flexibility

Operate 'gain off' for conventional CCD operation under brighter conditions - apply EM gain when the photons become scarce!

### Baseline Clamp

Essential for quantitative accuracy of dynamic measurements.

### Rapid frame rates

Follow dynamic low-light processes at rapid frame rates. Full sub-array and binning flexibility.

### USB 2.0



Universal 'Plug and play' connectivity \*1.

### Visual Acquisition

Follow events in real time during data acquisition.

### Auto Dynamic Range

Pre-amplifier gains are automatically tuned to enable maximum dynamic range with EM gain on or off.

### Fan Control

Turn off fan for zero vibration during acquisition periods of up to several minutes! Ideal for combined optical/AFM set-ups.

### Extremely compact

The most compact scientific digital EMCCD on the market. 'Extreme-compact' OEM version available also.

### Multiple camera

Operate multiple Luca<sup>EM</sup> cameras, synchronized in parallel.

"Upgrade to Andor's high-resolution Luca<sup>EM</sup> R EMCCD; the new price/performance benchmark."

Andor's Luca family represents the latest Electron Multiplying CCD innovation, a highly cost-effective yet powerful camera making EMCCD available to every laboratory. Luca represents a new performance standard in 'workhorse' cameras.

Operate EM gain off for conventional CCD operation under brighter conditions – turn on the EM gain when the photons become scarce.

Luca<sup>EM</sup> R utilizes a monochrome megapixel frame transfer EMCCD sensor, providing single photon detection sensitivity and unrestrained QE (65% max), in a TE cooled, USB 2.0 camera platform.

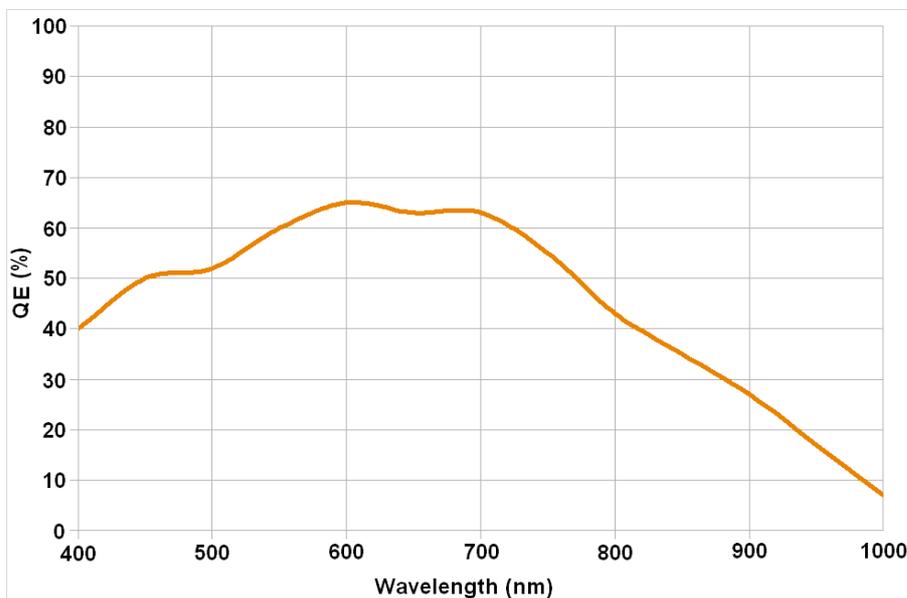
Andor's exclusive RealGain™ EM gain control offers enhanced user-friendliness and quantitative reproducibility, setting a new precedent in day-to-day EMCCD use. The megapixel EMCCD sensor with 8x8μm pixel size is ideally suited to high-resolution fluorescence microscopy, particularly of photo-sensitive living cells. The extended red QE response of Luca<sup>EM</sup> R is optimally matched to popular red-emitting fluorophores.



### Camera overview

Active Pixels	1004(H) x 1002(V)
Pixel Size (W x H; μm)	8 x 8
Image Area (mm)	8 x 8
Active Area pixel well depth (e <sup>-</sup> , typical)	30,000
Gain Register pixel well depth (e <sup>-</sup> , typical)	80,000
Max Readout Rate (MHz)	13.5
Frame Rate (frames per sec)	12.4
Read Noise (e <sup>-</sup> )	<1 to 18 @ 13.5 MHz

### Quantum efficiency\*2



### Peak Quantum Efficiency \*2

VP Type CCD 65% @ 600nm

## Technical specifications

### System characteristics

Pixel Readout Rate (MHz)	13.5
Linearity (% maximum) <sup>*3</sup>	1
Vertical Clock Speed ( $\mu$ s)	0.9
Electron Multiplier Gain - RealGain™ <sup>*4</sup>	1 - x1000 linear scale. Simple pre-defined selections for 'max dynamic range' and 'max sensitivity'.
Digitization	14 bit
Auto pre-amplifier gains <sup>*5</sup>	Auto-selects to deliver optimal dynamic range for 'EM on' or 'EM off'.

### System Readout Noise (e<sup>-</sup>)<sup>\*6</sup>

Typical	With Electron Multiplication
18	<1

### Minimum Temperature

Air cooled (ambient air at 20°C)	-20°C
----------------------------------	-------

### Dark current<sup>\*7</sup>

Dark Current @ -20°C (e<sup>-</sup>/pix/sec): 0.17

### Maximum frames per second<sup>\*8</sup>

Binning	Array Size			
	Full Frame	512 x 512	256 x 256	128 x 128
1 x 1	12.4	23.8	45.8	85.0
2 x 2	24.2	45.5	84.6	148.2
4 x 4	46.1	83.8	146.8	235.9

### Power requirements

- 0.22A @ +9V
- 0.089A @ -9V
- 2.12A @ +5V

### Operating & storage conditions

Operating Temperature	0°C to 30°C ambient
Relative Humidity	< 70% (non-condensing)
Storage Temperature	-25°C to 55°C

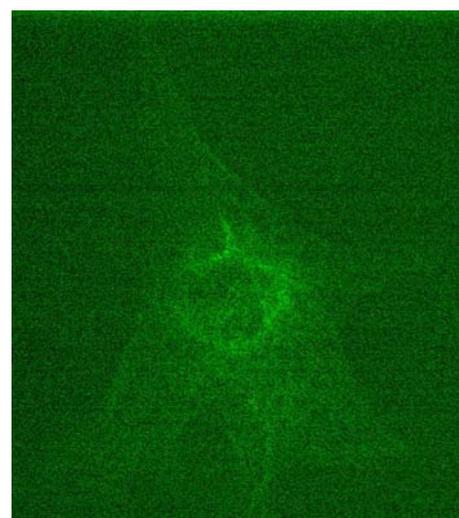
### Computer requirements

To handle data transfer rates of 13.5 MHz readout over extended kinetic series, a powerful computer is recommended, e.g.:

- 3 GHz Pentium (or better)
- $\geq$ 1GB RAM
- Minimum of SATA 7200rpm hard drive (for operating system) and SATA 10,000rpm hard drive preferred for extended kinetic series
- 32 Mbytes free hard disc space

### Need more information? Please contact us at:

International Office	US Office
Phone: +44 28 9023 7126	Phone: 800.296.1579
Fax: +44 28 9031 0792	Fax: 860.290.9566
Japanese Office	Chinese Office
Phone: +81 3 3511 0659	Phone: +86-10-5129-4977
Fax: +81 3 3511 0662	Fax: +86-10-6445-5401



Low light image from camera incorporating a 1.3 Megapixel Interline CCD sensor (6.45 $\mu$ m pixel size; 5.5 e<sup>-</sup> rms read noise)

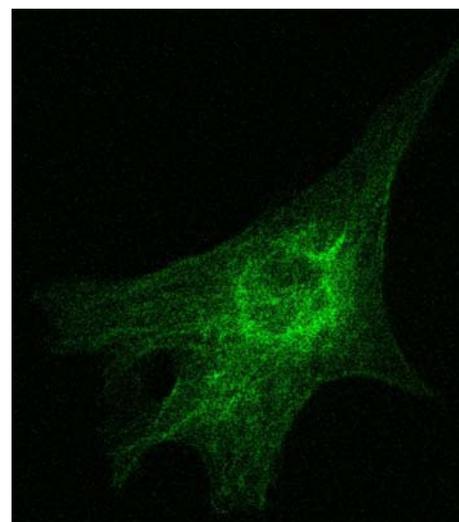


Image from Luca R under the same conditions of laser power and exposure time

## Ordering information & notes

To order the camera you require, please quote one of the following model numbers:

<b>DL-604M#VP</b>	Megapixel frame-transfer EMCCD
<b>DL-604M-OEM</b>	Megapixel frame-transfer EMCCD in 'Extreme Compact' OEM housing

The Luca<sup>EM</sup> R 604 also requires one of the following software options:

<b>Andor Solis (i)</b>	A ready-to-run Windows 2000 or XP-based package with rich functionality for data acquisition and processing.
<b>Andor SDK</b>	A ready-to-run Windows 2000 or XP-based package with rich functionality for data acquisition and processing. Available for Windows 2000 or XP and Linux.
<b>Third party software compatibility</b>	Drivers are available so that the Luca <sup>EM</sup> range can be operated through popular third party imaging packages



Figure 1: Rear view (Standard housing)

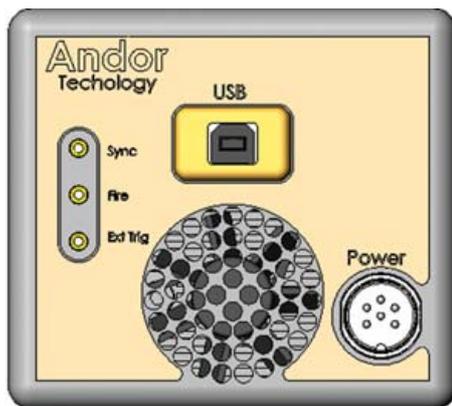


Figure 2: Rear view (OEM housing)

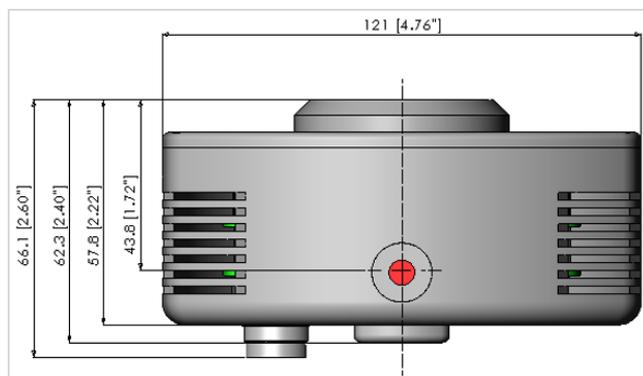
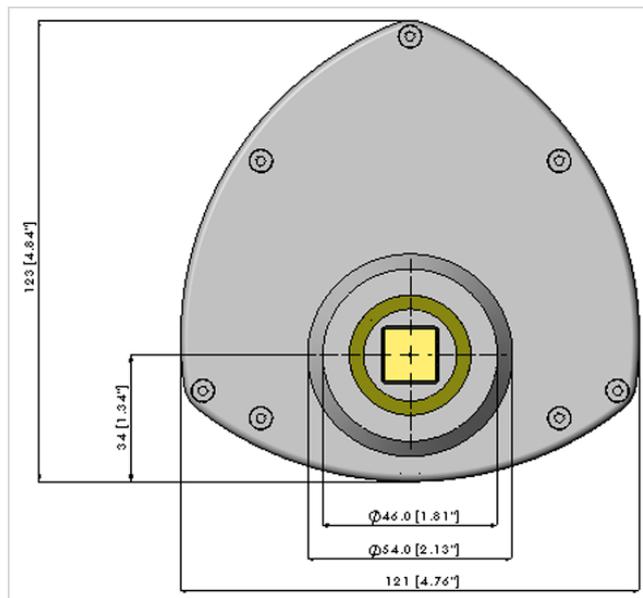
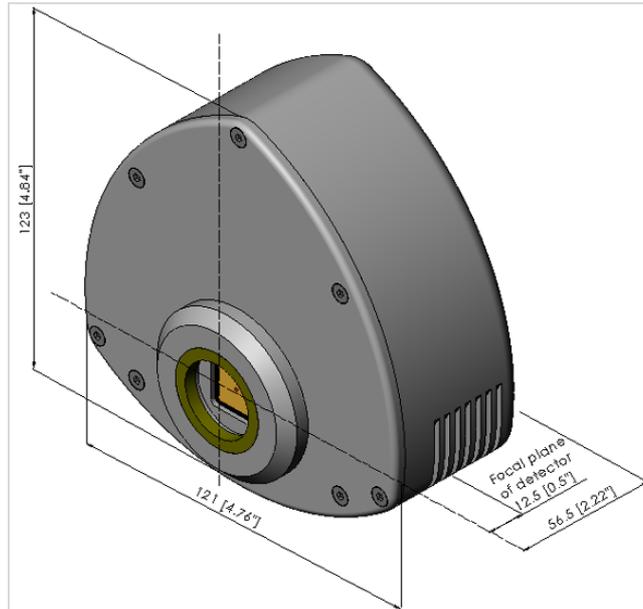
Specifications are subject to change without notice

- ◆1 USB 2.0 is truly universal to all PCs, in contrast to a Firewire interface which often requires an internal interface card for PC compatibility.
- ◆2 Quantum efficiency of the CCD sensor as measured by the CCD Manufacturer.
- ◆3 Linearity is measured from a plot of Signal vs. Exposure Time over the 14 bit dynamic range. Linearity is expressed as a percentage deviation from a straight line fit. This value is not measured on individual systems.
- ◆4 Whilst a RealGain calibration up to x1000 EM gain is available, we do not recommend operating under such high EM gain values as dynamic range of the measurement is severely compromised. For the vast majority of applications, optimal S/N is obtained at no greater than x200 EM gain. Extending EM gain beyond this value has negligible further impact on S/N.
- ◆5 EMCCD sensors have gain register well depths (where the signal amplification occurs) which are greater than the well depth of the light capturing pixels of the sensor. As such, different pre-amplifier settings are required to match the A/D capacity to well depth, depending on whether or not EM gain is ON or OFF, thus maximising the available dynamic range in each mode of operation. Luca<sup>EM</sup> R automatically selects the optimal pre-amp gain for each mode. Note that when EM gain is first turned on, this auto pre-amp switch will manifest as a slight lowering of counts in the signal (which does NOT mean the actual absolute signal strength is reduced) which is overcome as EM gain is subsequently increased.
- ◆6 System Readout noise is for the entire system. It is a combination of CCD readout noise and A/D noise. Measurement is for Single Pixel readout with the CCD at a temperature of 20°C and minimum exposure time under dark conditions. Under Electron Multiplying conditions, the effective system readout noise is reduced to sub 1e<sup>-</sup> levels.
- ◆7 This value is obtained using the traditional method of measuring dark current, as for any CCD camera, i.e. taking a long integration time (with no EM gain applied) to get a dark signal that is well above the read noise. The dark current measurement is averaged over the CCD area excluding any regions of blemishes.
- ◆8 The max frames/second for the Luca<sup>EM</sup> R is the maximum speed at which the device can acquire images in a standard system. Shown are the frame rates at 13.5 MHz digitization rates for a range of binning or array size combinations. It also assumes internal trigger mode of operation.

## Standard Housing

### Dimensions

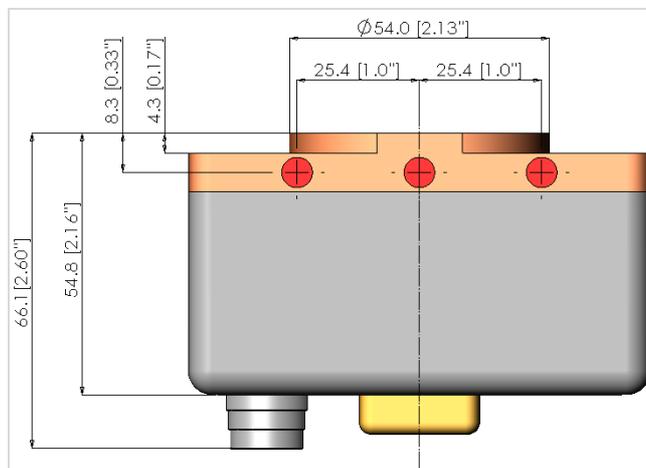
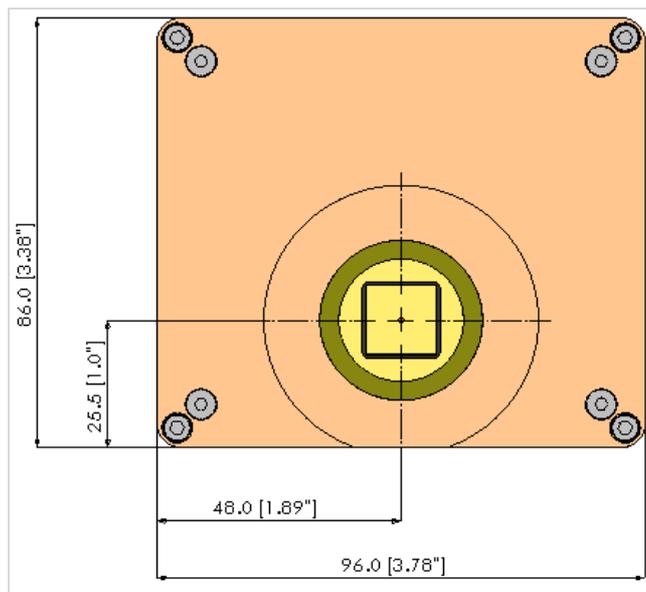
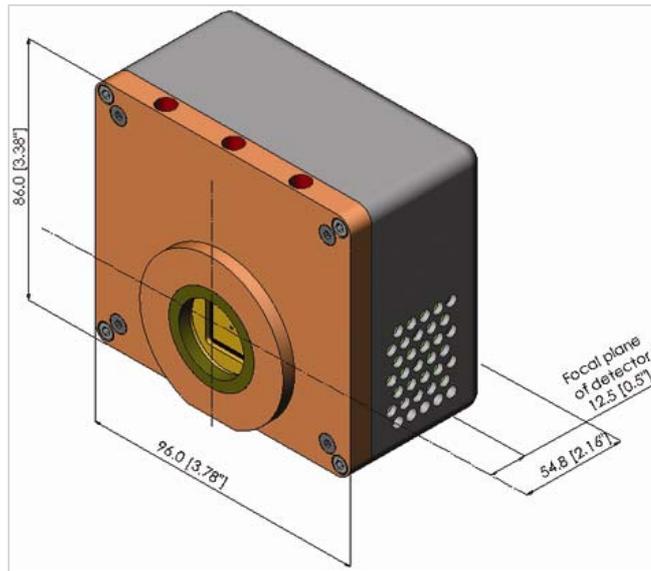
Weight: 610g (1lb 5oz)



## 'Extreme-Compact' OEM Housing

### Dimensions

Weight: 610g (1lb 5oz)





USB UI-1226LE

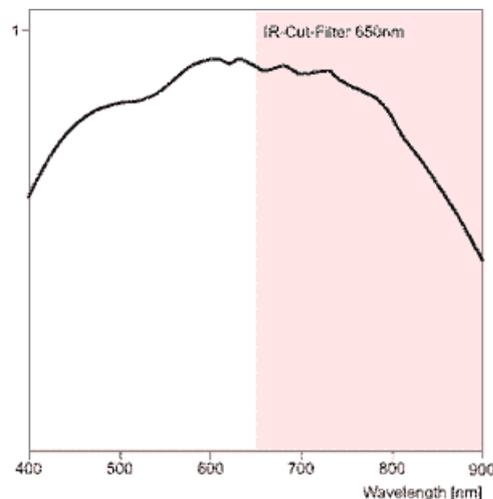
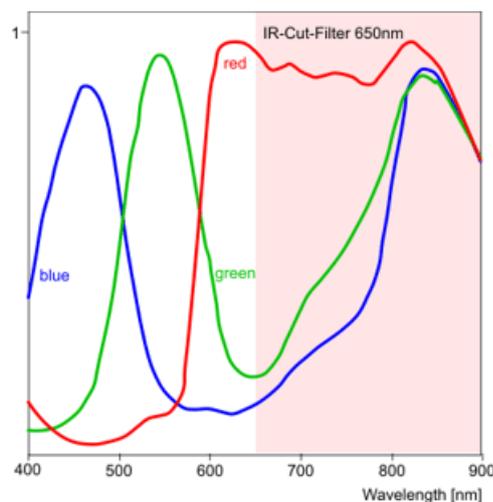
The UI-1226LE is an extremely compact board-level camera with modern Aptina CMOS sensor in Wide VGA resolution (752x480 pixel). Through the use of the widespread USB 2.0 technology the camera can be interfaced with a vast variety of systems without problems. The UI-1226LE features an S-mount lens holder with M12 thread and integrated filter glass.



Specification

The characteristics at a glance

Interface	USB
Lens Mount	S-Mount
Sensor Technology	CMOS (Aptina)
Model Description (color)	UI-1226LE-C
Model Description (mono)	UI-1226LE-M
Resolution (h x v)	752 x 480
Resolution Depth	8bit (10bit ADC)
Resolution Category / Pixel Class	Wide VGA
Sensor Size	1/3"
Shutter	Global
max. fps in Freerun Mode	87 fps
Exposure Time in Freerun Mode	80µs-5.5s
Exposure Time in Trigger Mode	80µs-5,5s
AOI Modes	horizontal + vertical
Binning Modes	horizontal + vertical
Subsampling Modes	---
I/O - Strobe	1
I/O - Trigger	1
I/O - RS-232	-
I/O - GPIO	2
I/O - I2C	✓
Sensor Model (m/c)	MT9V032STM / MT9V032STC
Pixelpitch in µm	6,00
Optical Size	4,512 x 2,880 mm
Dimensions H/W/L	36,00 mm, 36,00 mm, 20,00 mm
Mass	12,00 g
Power Supply	USB





ISO 9001:2008



Updated on 3 July 2012 by COF / Checked by GVM

info@monocrom.com

C. Vilanoveta, 6  
08800 Vilanova i la Geltrú  
Barcelona | Spain

Tel.: +34 938 149 450  
Fax.: +34 938 143 767  
**www.monocrom.com**

Product Division	
Product	<h2>C- Series NIR</h2>
Description	<h3>Fibre Coupled Laser Diode Module</h3>
Main Features	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SM fibre coupled for NIR.</li> <li>• Collimator ended available.</li> <li>• Circular beam after SM fibre.</li> <li>• Compact design.</li> <li>• High quality lens and excellent beam performance.</li> <li>• Wide range of wavelengths available.</li> </ul>
Some Applications	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Automatics &amp; Robotics.</li> <li>• Metrology.</li> <li>• Guidance.</li> <li>• Bio-medics.</li> <li>• Lighting &amp; Imaging.</li> <li>• Fibre check.</li> </ul>
Picture	
Outline	

## FIBER COUPLED LASER DIODE MODULE

## C-SERIES

ORDERING LDM STANDARD PART NUMBER CODE		MC-WW PP H-A LLL
<b>MC:</b> Standard basic LDM	<b>WW:</b> Wavelength	<b>PP:</b> Optical power
<b>H:</b> Housing <b>C</b>	<b>-Fxxx:</b> Patchcord	<b>-Txxxx:</b> Focusable optic

GENERAL SPECIFICATIONS FOR STANDARD DIODE LASER MODULES								
Model: MCxxxxC	7850	80200	8340	83150	8505	9005	9830	1010
Wavelength [nm]	785±10	808±5	830±10	830±10	850±10	905±5	980±5	1064±10
Po. [mW] (at FC connector)	40 to 47,5	160 to 190	40 to 47,5	120 to 140	4 to 4,7	4 to 4,7	24 to 28,5	8 to 9,5
Op. current [mA] typ	160	300	80	200	60	60	60	70
Op. temp. [°C]	-10 to 70		-10 to 60		-10 to 50		-10 to 50	-10 to 40
Storage temp. [°C]	-40 to 85							
Thermal stab. (optionally)	Optionally by TEC or heated.							
Polarisation ratio	>50:1							
Output power stability	<0,5%RMS							
Reverse voltage prot. circuit	Built in							
Op. voltage for cw operation	4,5 (-0,2/+1,0) Vdc Available on 24V DC with external Regulator along the cable							
Expected lifetime	>10.000 Hours							
Wires	200mm Flying leads or 200mm cable+standard connector							
Laser product class	According with the radiant flux and EN-60825 classification, duly identified by labels.							
Housing	C type : Diam.14 x 45mm length / Nickel and Brass / FC port							

Conditions @ 25°C while not specified. Specifications could change depending on LD used.

FIBER PATCH-CORDS Types (to add at module p.n.)	-004S	-04SP	-005S	-006S	-010S	-050S
Operating wavelength for single mode transmission	600-800	620-820	780-970*	970-1650	1260-1620	Multimode
Polarization maintaining	No	Yes	No	No	No	No
Coupling efficiency (% of Po), typical	30-50%	30-50%	30-50%	30-50%	60-80%	40-60%
Connector repeatability, typical	85%	85%	85%	85%	95%	90%
Mode field diameter [µm]	4.3 @ 633 nm 4.6 @ 680 nm	4.5	5 @ 850 nm *	5.8 @ 980 nm 6.2 @ 1064 nm 10.4 @ 1550 nm	9.5 @ 1550nm	50
Numerical aperture, typical	0,12	0,12	0,12	0,14	0,14	0,22
Cladding [µm]	125±2	125	125±2	125±2	125	150±2
Jacket [µm] / Protec slip [mm]	250 / 3	250 / 3	250	250 / 3	250/3	250 / 3
Min. bend diameter [mm]	25	25	25	25	25	31
Connector type, typical	FC-PC					
Length, typical	2m					
Armored Ø 5mm	Under request					

\* Special patch-cord for 830nm (5,6 µm) also available

FOCUSABLE COLLIMATORS HEADS FC CONNECTORIZED							
OPTICS HEADS	Focal Length	Max. CA Effective. Do[x]	Lens type	N.A. max	Eff Typ	Focusing Range, typ. [mm]	Housing [mm] dimensions
-TxA10	10mm @ 670nm	from 2 to 6 mm	Glass aspheric lens	0.33	60 %	60±40 to infinite	diam.14x55
-TxA15	15mm @ 670nm	6 mm	Glass aspheric lens	0,30	50 %	250±50 to infinite	diam.14x55
-TxG25	25 mm @ 635 nm	6 mm	N/A	N/A	90%	500±50 to infinite	diam.14x60
TLxx	Full angle aperture: 5,10,20,50 & 99°		Glass asph.+ cylind.	-	50 %	60±40 to infinite	diam.14x60

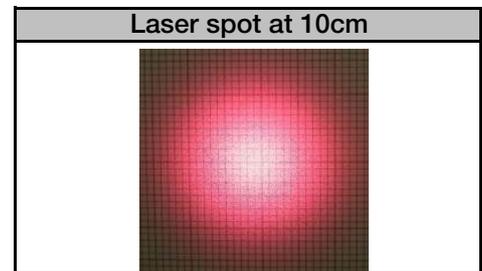


**LDM TEST**

<b>Model.:</b>	MC6320CPWR -004S
----------------	---------------------



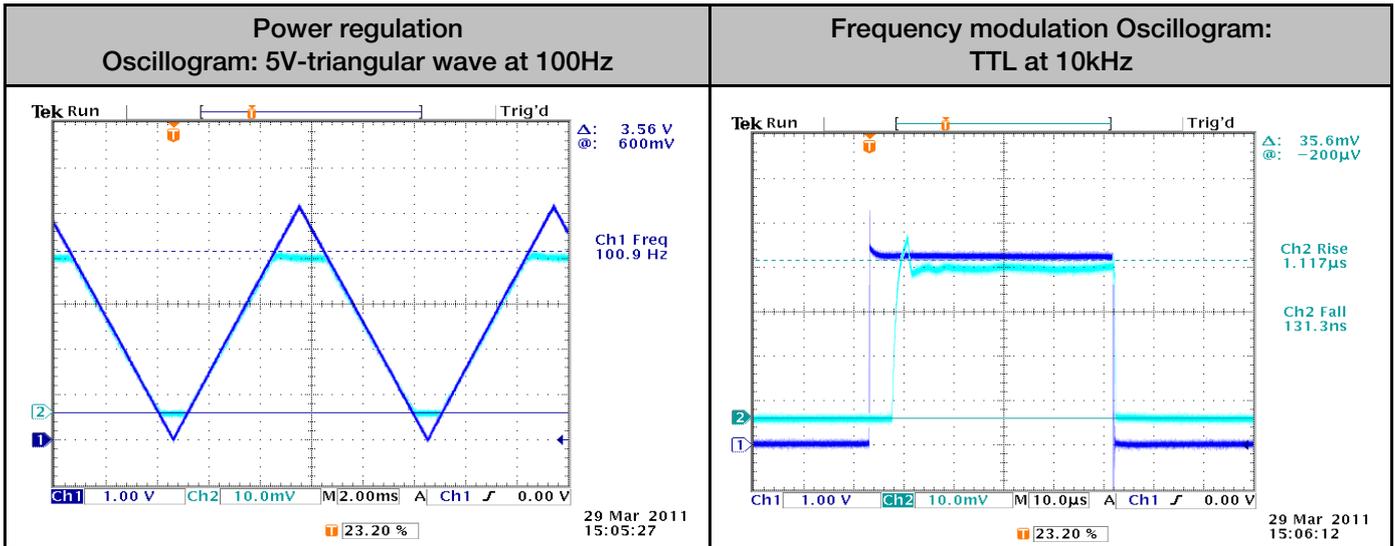
Date :	29/03/11
Customer:	UPC
Yr.Order:	J0139_1453
Acknow:	AC110050
n°PR:	PR100031
Quantity:	1



**TEST CONDITIONS**

Vcc :		5
Ambient temp.:		23
Burn in [hr] :		2
Power Control:		VCP
Wires:	(1)+Vcc	(2) GND
	A male connector is included	
	(3) PWC	

Serial nº	Po MAX CW	Iop@ Po MAX CW	Po MIN CW @ 0V	Po Without MOD	Po MAX TTL 10kHz-50%DC
	[mW]	[mA]	[mW]	[mW]	[mW]
M-2K801210	10	115,0	0	0	4,3
	Rise time	Fall time			
	[µs]	[µs]			
	1,1	0,131			



CH1: FUNCTION GENERATOR  
 CH3: PHD

Tested by :	JM 29/03/2011
Inspected by:	JM 29/03/2011
Revised by:	GVM 29/03/2011

**NOTAS :**

El módulo está conectorizado pero no se ha pegado el conector, por tanto puede ser desmontado por el cliente.

**Advertencia:** La repetibilidad en los módulos conectorizados monomodo es muy crítica. El posible que si se saca la fibra y se vuelve a insertar el módulo pierda potencia.

Se recomienda no extraer la fibra con el láser encendido, a parte de ser peligroso, es posible romperlo, ya que la potencia del LD salida puede exceder la potencia máxima

**NOTES :**

*Image taken on regular milimetric paper*

This product is made in accordance with its tech specifications. Anyhow, in order to comply with our quality standards, we kindly ask you to send us your conformity prior to the shipment. If no answer is received within 3 days after the date of this Control sheet, the goods will be dispatched as usually.