



UNIVERSIDAD DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

Desarrollo de un método para la determinación de la refracción objetiva de un paciente basado en la respuesta pupilar

D^a Consuelo Robles García

2022



DEPARTAMENTO DE FÍSICA

LABORATORIO DE ÓPTICA

VOPTICA SL



Desarrollo de un método para la determinación de la refracción objetiva de un paciente basado en la respuesta pupilar

Tesis presentada por:

Consuelo Robles García

Para aspirar al grado de Doctor por la Universidad de Murcia

Doctorado en Ciencias de la Visión. Laboratorio de Óptica. Departamento de Física.

Universidad de Murcia.

Septiembre de 2022

*A mi tío Antonio, allá donde esté. A
mi marido Raúl, sin ti no habría sido posible.*

*Investigar significa que no sabes algo,
pero estás dispuesto a averiguarlo.*

Charles F. Kettering

Índice

Resumen.....	11
Abstract	13
CAPÍTULO 1: Introducción.....	15
1.1. Partes del ojo.....	17
1.1.1. Córnea	17
1.1.2. Iris	18
1.1.3. Cristalino.....	18
1.1.4. Retina	19
1.2. Agudeza visual.....	20
1.3. Ametropías y refracción	22
1.3.1. Métodos de refracción subjetiva	27
1.3.2. Métodos de refracción objetiva	28
1.3.3. Método de referencia	33
1.4. Movimientos oculares.....	34
1.5. Respuesta pupilar.....	37
1.6. Justificación y Objetivos	39
CAPÍTULO 2: Medida de la agudeza visual basada en el tamaño pupilar	41
2.1. Introducción	43
2.2. Métodos	45
2.2.1. Instrumento de medida.....	45
2.2.2. Estímulo visual.....	47
2.3. Diseño del experimento y pruebas de concepto	54
2.3.1. Primera prueba de concepto.....	55
2.3.2. Sensibilidad de la respuesta al tamaño de escaque.....	61
2.3.3. Optimización de la secuencia de estímulos	63
2.3.4. Factores que afectan a la agudeza visual.....	65
2.4. Criterio objetivo de respuesta pupilar	75
2.4.1. Umbral de caída	76
2.4.2. Red neuronal.....	83
2.4.3. Comparativa entre el criterio objetivo numérico y la red neuronal	93
2.5. Obtención de la agudeza visual de forma objetiva	96

2.5.1.	Criterio visual.....	97
2.5.2.	Criterio numérico objetivo	100
2.6.	Discusión	103
CAPÍTULO 3: Refracción basada en la posición de la pupila		105
3.1.	Prueba de concepto	107
3.1.1.	Introducción	107
3.1.2.	Métodos	108
3.1.3.	Resultados	110
3.1.4.	Discusión	117
3.2.	Aberrómetro de campo abierto adaptado.....	118
3.2.1.	Introducción	118
3.2.2.	Métodos	119
3.2.3.	Experimento 1: Medida de la AV de tablero de ajedrez	129
3.2.4.	Experimento 2: Refracción objetiva	156
3.3.	Prueba de concepto: refracción objetiva en el Simulador Visual de Óptica Adaptativa VAO	166
3.3.1.	Introducción	166
3.3.2.	Métodos	173
3.3.3.	Resultados	176
3.3.4.	Discusión de la prueba de concepto en VAO	179
CAPÍTULO 4: Conclusiones		185
Bibliografía		189
Agradecimientos		205

Resumen

La refracción subjetiva se basa en una interacción de preguntas y respuestas con el paciente para evaluar su calidad visual mientras se le añaden lentes de distinta potencia. Actualmente la refracción subjetiva se considera el método de referencia para prescribir la corrección que necesita el paciente. Sin embargo, se trata de un proceso tedioso, por lo que ha habido muchos intentos que de desarrollar métodos objetivos que no involucren la participación activa del sujeto, es decir, sin necesidad de que responda a una pregunta o realice una tarea consciente. Los métodos objetivos actuales simplifican el proceso en la mayoría de los casos, pero generalmente no tienen la precisión suficiente como para basar en ellos la prescripción, por lo que suelen emplearse como punto de partida para posteriormente realizar un ajuste subjetivo.

En este trabajo se han evaluado dos métodos basados en el comportamiento de la pupila para determinar la calidad de visión del paciente sin requerir de su respuesta consciente, con el propósito de desarrollar un protocolo de refracción objetiva que pueda implementarse en un instrumento comercial para uso clínico.

El primer método se basa en el cambio de tamaño de pupila cuando el sujeto detecta un estímulo visual. Para estas medidas se ha empleado un sistema de registro de pupila comercial. Los resultados obtenidos con este método sugieren que el tamaño pupilar puede ser un indicador de si un sujeto ha sido capaz de percibir un estímulo. Sin embargo, presenta varias limitaciones para su implementación en un sistema comercial, como la necesidad de invertir mucho tiempo en el protocolo de medida para obtener unos resultados fiables o la dificultad de aislar el cambio de tamaño pupilar por detección de un estímulo visual de otras variaciones producidas por diversos factores ambientales o psicológicos.

El segundo método estudiado se basa en el cambio de posición de la pupila cuando el sujeto detecta un estímulo visual desplazado y modifica de forma instintiva

su dirección de mirada para fijarla en él. Tras una prueba de concepto con un sistema de registro de pupila comercial que presentó algunas limitaciones de uso, se realizó una batería de experimentos con un prototipo desarrollado en el Laboratorio de Óptica de la Universidad de Murcia. En ellos se confirmó la validez del método para detectar los estímulos visuales que el sujeto era capaz de distinguir, y se optimizó esta técnica para conseguir la refracción del sujeto de forma objetiva, obteniéndose una buena correlación con la refracción subjetiva obtenida con el método de referencia.

Por último, se estudió la viabilidad de este método para ser implementado en el simulador de óptica adaptativa VAO, un instrumento comercial desarrollado por Voptica SL con el que se puede realizar refracción objetiva mediante aberrometría y subjetiva con diferentes pruebas visuales. Empleando una versión simplificada del protocolo se demostró la posibilidad de incluir este método, una vez optimizado, en futuras versiones del instrumento.

Abstract

Subjective refraction is based on a question-and-answer interaction with the patient to evaluate their visual quality through lenses of varying power. Subjective refraction is currently considered the gold standard for optical correction prescription. However, it is a tedious process and there is an ongoing endeavor to develop an objective method not involving the active participation of the subject, that is, without their answering a question or performing a conscious task. Most current objective methods simplify the process but are not accurate enough to be the basis for correction prescription and, therefore, are usually taken as a starting point for subsequent subjective adjustment.

In this work, two methods based on pupil monitoring have been evaluated to assess the patient's quality of vision without requiring his conscious response, with the aim of developing a protocol for objective refraction that could be incorporated into a commercial instrument for clinical use.

The first method is based on the change of pupil size when the subject detects a visual stimulus. A commercial pupil recording system has been used for these measurements. The results obtained with this method suggest that pupil size can be an indicator of whether a subject has been able to perceive a stimulus. However, it has several limitations for its implementation in a commercial system, such as the need to invest a long time in the measurement protocol to obtain reliable results or the difficulty in isolating the change in pupil size triggered by detection of the visual stimulus from other fluctuations due to a series of environmental or psychological factors.

The second method studied is based on the change of pupil position when the subject detects a decentered visual stimulus and instinctively modifies the line of sight to fixate it. After a proof of concept with a commercial pupil recording system, which

presented some limitations, a series of experiments were carried out using a prototype developed by the Laboratorio de Óptica at University of Murcia. These experiments confirmed the validity of the method for detecting which visual stimuli the subject was able to distinguish, and this technique was optimized to achieve the subject's objective refraction, which was well correlated to the subjective refraction obtained with the *gold standard*.

Finally, we studied the feasibility of this method to be implemented in the adaptive optics simulator VAO, a commercial instrument developed by Voptica SL with which it is possible to perform objective refraction by aberrometry and subjective refraction with a range of visual tests. Using a simplified version of the protocol the possibility of including this method, once optimized, in future versions of the instrument was demonstrated.

CAPÍTULO 1: Introducción

1.1. Partes del ojo

El ojo es un sistema formador de imágenes y el órgano encargado de la visión. Está compuesto por diferentes estructuras que acaban formando imagen en la retina. La Fig. 1 muestra una sección horizontal esquemática del ojo humano.

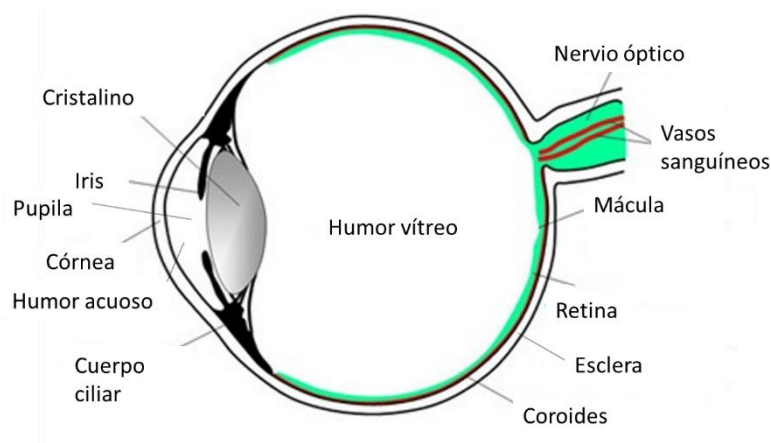


Figura 1. Sección horizontal esquemática del ojo humano, adaptada de (Coelho e Silva, 2013).

1.1.1. Córnea

La córnea y la esclera son las estructuras más externas del ojo. La función de la esclera es proteger al ojo y darle forma (Sridhar, 2018). La esclera tiene un color blanquecino y se encuentra perforada en su parte posterior por el nervio óptico. La unión de la esclera y la córnea es el limbo esclero-corneal. La córnea se encuentra en la zona externa central del ojo. A diferencia de la esclera, la córnea es transparente para permitir el paso de la luz y la formación de imágenes. Está compuesta por seis capas y ricamente inervada. La córnea carece de vascularización pero la película lagrimal que baña su cara anterior y el humor acuoso en su cara posterior, junto con los capilares presentes en el limbo, son los responsables de mantener sus requerimientos fisiológicos. La córnea es el primer elemento refractivo del ojo con una potencia óptica de aproximadamente 43 dioptrías para el promedio de la población (Atchison et al., 2000), siendo responsable de dos terceras partes de la potencia refractiva del ojo.

1.1.2. Iris

El iris es un diafragma circular pigmentado con una abertura central llamada pupila. La pupila es la encargada de controlar la cantidad de luz que entra en el ojo. Suele tener un tamaño que oscila entre 2 y 8 mm aproximadamente (Walker et al., 1990). El iris dispone de dos músculos que son los encargados de controlar el tamaño pupilar. El músculo esfínter del iris es el que disminuye el tamaño de pupila, acción conocida como miosis. El músculo dilatador del iris es el encargado de que la pupila aumente su tamaño, lo que se conoce como midriasis.

El tamaño pupilar se ve afectado por múltiples factores, tanto fisiológicos como psicológicos (Ferencova et al., 2021). En apartados posteriores se estudiará este aspecto con mayor detalle.

1.1.3. Cristalino

El cristalino es el segundo elemento refractivo del ojo, siendo responsable de un tercio de su potencia con unas 20 dioptrías en estado desacomodado (Smith & Atchison, 1997). El cristalino tiene forma de lente biconvexa y al igual que la córnea es avascular, por lo que su nutrición depende principalmente del humor acuoso. Se encuentra rodeado por una cápsula transparente que se une al músculo ciliar por medio de la zónula. El cristalino está formado por fibras que se van produciendo durante toda la vida. En consecuencia, el cristalino aumenta de espesor con la edad, cambia su índice de refracción (Hemenger et al., 1995) y pierde transparencia (Boettner & Wolter, 1962). Esta pérdida de transparencia puede desembocar en una opacidad que dificulta la visión, conocida como catarata.

Una de las características más importantes del cristalino es que es capaz de cambiar su forma para enfocar objetos cercanos. Esta capacidad se conoce como acomodación. Durante la acomodación, el cristalino aumenta su potencia óptica. La capacidad de acomodación va disminuyendo a lo largo de los años. En torno a los 45 años de edad,

esta pérdida de acomodación dificulta notablemente la capacidad de enfocar objetos cercanos, lo que se conoce como presbicia.

1.1.4. Retina

La retina es un tejido fotosensible que se encuentra en la parte posterior del globo ocular y es la encargada de captar las imágenes que se han formado a través de la óptica del ojo. Es una estructura muy estratificada, ya que consta de diez capas con diferentes funciones. Dentro de la variedad de células que forman la retina, podemos destacar los fotorreceptores, que son los encargados de la convertir la luz en impulsos nerviosos. Este proceso se conoce como fototransducción. Existen dos tipos de fotorreceptores: los conos y los bastones. En la fóvea se encuentra la mayor concentración de conos, mientras que esta zona no presenta bastones. Los conos son los responsables de la visión fotópica (alta luminosidad), mientras que los bastones se encargan de la visión escotópica (baja luminosidad). Dentro de los conos, podemos distinguir tres tipos: conos S, M y L. Cada cono es sensible a un rango de longitudes de onda distinto cuya superposición comprende el espectro de luz visible para el ser humano. La combinación de las señales de estos tres tipos de cono produce la visión tricromática de los humanos.

Una vez que se forma la imagen en la retina, los fotorreceptores son los encargados de captar la luz. A continuación la información llega a las células bipolares y de éstas a las células ganglionares. Los axones de las células ganglionares se unen formando el nervio óptico en una zona conocida como papila o disco óptico. Esta zona carece de fotorreceptores. Las imágenes en la retina se encuentran invertidas y es el cerebro el que se encarga de procesarlas e interpretarlas para darnos una visión del mundo con la orientación correcta.

La distancia intercelular en la retina impone un límite de resolución, es decir, determina el detalle más pequeño que puede distinguir una persona. En la retina central, este límite lo establece la separación entre conos y en la retina más periférica viene limitado por la separación entre las células ganglionares (Rossi & Roorda, 2010).

1.2. Agudeza visual

La agudeza visual se relaciona con el detalle más pequeño que es capaz de distinguir el ojo. Matemáticamente se define como la inversa del ángulo más pequeño que es capaz de discernir el sujeto (mínimo ángulo de resolución, MAR), expresado en minutos de arco (arcmin) a una cierta distancia (Jackson & Bailey, 2004). Se considera una agudeza visual adecuada cuando el sujeto llega a la unidad, siguiendo el sistema decimal (AV_{dec}), aunque es frecuente que se alcancen valores superiores.

Existen diversos factores que afectan o limitan la agudeza visual. La densidad de fotorreceptores impone un límite anatómico, aunque este límite es mayor de lo que suele alcanzar un sujeto. La difracción se debe al tamaño limitado de la pupila, que recorta el frente de onda e impone el límite óptico (límite difraccional), como en cualquier sistema formador de imagen. La difracción produce un ensanchamiento de la imagen de un punto inversamente proporcional al tamaño de la abertura, lo que limita la resolución del ojo. Queda sin efecto, y entra el juego el límite anatómico, para pupilas en torno a 8 mm de diámetro. Por otro lado, tampoco suele ser el límite real, salvo para pupilas muy pequeñas y sujetos emétopes.

Otro factor que limita la agudeza visual es el esparcimiento o *scattering*. El esparcimiento desvía parte de la luz fuera de la imagen geométrica, reduciendo su contraste. Se debe a inhomogeneidades microscópicas y turbiedad en los medios oculares, que se incrementan con la edad y en su caso extremo resultan en cataratas (Arias et al., 2018) (Benito et al., 2016).

Las aberraciones, que se explicarán en más detalle posteriormente, producen un emborronamiento que sí suele marcar el límite de resolución, especialmente si hay ametropías, pero también los niveles normales de aberraciones de alto orden para pupilas medianas/grandes.

Por último, pueden existir otros factores que afecten a la agudeza visual como los problemas de fijación o las patologías retinianas o de otras partes del sistema visual.

Existen varios sistemas de expresar la agudeza visual (Fracción, Snellen, LogMAR), aunque todos están matemáticamente relacionados entre sí. En la Tabla 1 se pueden ver las equivalencias entre escalas. Durante este trabajo expresaremos la agudeza visual tanto en decimal como en LogMAR, que se calcula haciendo el logaritmo de la inversa de la agudeza visual decimal.

Decimal	LogMAR	Fracción	Snellen (6 metros)	Snellen (20 pies)
0.10	1.0	1/10	6/60	20/200
0.12	0.9	1/8	6/48	20/160
0.16	0.8	4/25	6/37.5	20/125
0.20	0.7	1/5	6/30	20/100
0.25	0.6	1/4	6/24	20/80
0.32	0.5	1/3	6/19	20/63
0.40	0.4	2/5	6/15	20/50
0.50	0.3	1/2	6/12	20/40
0.63	0.2	2/3.2	6/9.5	20/32
0.80	0.1	4/5	6/7.5	20/25
1.00	0.0	1/1	6/6	20/20
1.25	-0.1	5/4	6/4.8	20/16

Tabla 1. Agudeza visual en diferentes notaciones.

Finalmente, el valor de agudeza visual de un sujeto puede variar ligeramente según el test empleado durante el examen visual (T. Wang et al., 2021). En la actualidad las cartas ETDRS se consideran el protocolo de referencia (Kinyoun et al., 1989). A lo largo de esta tesis emplearemos el término agudeza visual de tablero de ajedrez, obtenida al emplear como estímulo un damero de cuadrados blancos y negros. De esta forma, la diferenciaremos de la agudeza visual estándar obtenida con el ETDRS.

1.3. Ametropías y refracción

Un ojo emétrope es aquel cuyo poder dióptrico y longitud axial están proporcionados de forma que las imágenes de objetos lejanos se forman en la retina cuando el ojo está desacomodado. Sin embargo, es frecuente que exista cierta descompensación entre ambos parámetros, lo que se conoce como ametropía. Entre las ametropías encontramos la miopía, la hipermetropía y el astigmatismo.

La miopía es un exceso de poder refractivo del ojo. La principal causa de la miopía es tener un ojo demasiado largo, aunque también puede venir de un exceso de poder óptico en la córnea o el cristalino. En términos clínicos se traduce en una incapacidad para enfocar objetos lejanos, pues la imagen se forma delante de la retina en estado desacomodado, por lo que el ojo no cuenta con ningún mecanismo para enfocar estas imágenes. La incidencia de miopía está aumentando drásticamente (Marsack et al., 2004) (Hashemi et al., 2018), especialmente en Asia (Morgan et al., 2018) (Dolgin, 2015), por lo que los avances en su caracterización y corrección están adquiriendo una gran importancia en los últimos años. Si la incidencia de miopía sigue incrementándose al ritmo actual, se estima que la mitad de la población mundial será miope en 2050 (Holden et al., 2016). Además del inconveniente visual que produce, la miopía, especialmente la magna (por encima de 6 D) aumenta el riesgo de sufrir glaucoma, cataratas, neovascularización y daño retiniano (Frcophth & Craig, 2004) (Liu et al., 2010) (Praveen et al., 2008) (Dragoumis et al., 2017) (Li, 2003).

La hipermetropía es una carencia de poder refractivo. En este caso las imágenes de objetos lejanos se forman detrás de la retina en estado desacomodado. En sujetos

jóvenes esto no suele ser un gran problema para valores moderados porque pueden acomodar para enfocar las imágenes, pero a costa de perder rango de distancias cercanas a las que pueden acomodar. En estos casos la hipermetropía puede ser difícil de detectar.

El astigmatismo viene dado por un ojo con poder refractivo distinto en dos meridianos. Esto significa que el foco para líneas perpendiculares entre sí es diferente, por lo que el ojo con capacidad para acomodar puede fluctuar entre estados de acomodación o buscar un punto medio en el que todo se ve ligeramente desenfocado. Generalmente esta asimetría viene de la córnea.

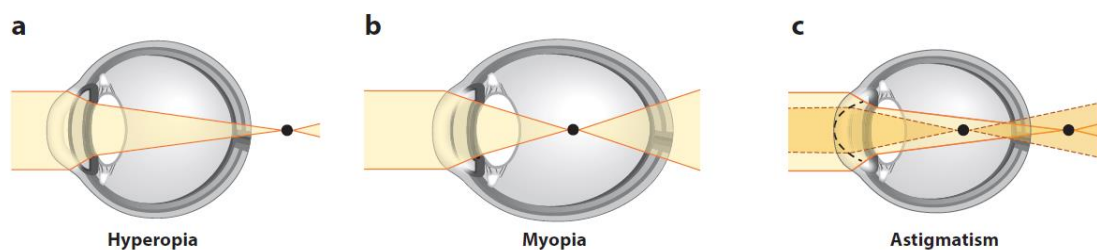


Figura 2. Esquema de los errores refractivos (Harb & Wildsoet, 2019)

Las ametropías pueden corregirse con facilidad mediante soluciones ópticas como gafas y lentes de contacto. También pueden emplearse lentes fáquicas o la cirugía refractiva. El proceso por el cual se determina la corrección que necesita el paciente para compensar su ametropía se denomina refracción. Existen distintos métodos para medir la ametropía de un paciente, procedimientos que se definirán con más detalle en los siguientes apartados.

Las ametropías son los errores refractivos más importantes, pero existen otras imperfecciones que afectan a la calidad de la imagen retiniana. Vienen de irregularidades presentes en la córnea y el cristalino, así como de pequeños desalineamientos de las superficies oculares con respecto al eje óptico (Lombardo & Lombardo, 2010) e inhomogeneidades en los índices de refracción de los medios

oculares. Una manera habitual de describir todas estas imperfecciones es mediante la función aberración de onda, que describe las diferencias entre el frente de onda real y un frente ideal que produciría la mejor imagen posible sobre la retina. La aberración de onda se suele describir mediante un desarrollo en una base funcional, típicamente los polinomios de Zernike.

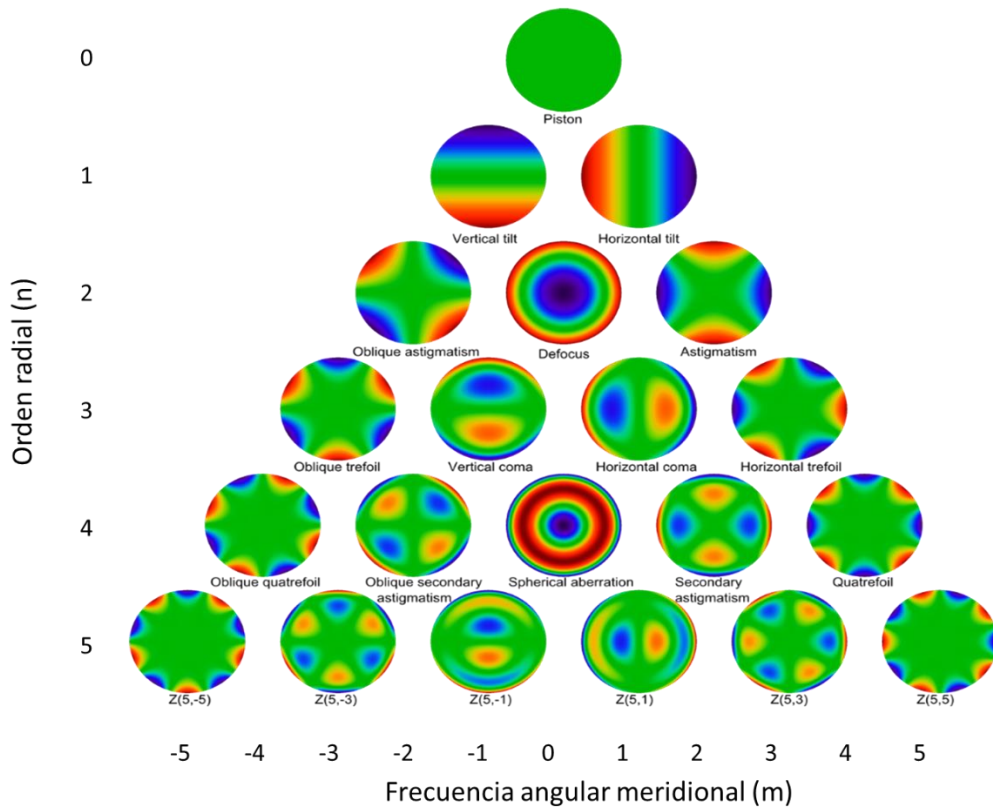


Figura 3. Pirámide de coeficientes de Zernike hasta quinto orden.

La aberración de onda se puede expresar como combinación lineal de los polinomios de Zernike.

$$W(\rho, \theta) = \sum_{n=0}^{\infty} \sum_{m=-n}^n c_n^m z_n^m(\rho, \theta), \quad (1)$$

Donde ρ es la distancia radial normalizada, θ es el ángulo radial, c_n^m son los coeficientes de Zernike y z_n^m son los polinomios de Zernike, siendo $n= 0, 1, 2, \dots, n$ el orden y $m = -n, -n +2, -n +4, \dots, n$ el número azimutal.

Podemos dividir las aberraciones en bajo orden ($n = 2$) y de alto orden ($n \geq 3$), según el grado del polinomio. Los órdenes 0 y 1 no se consideran ya que no afectan a la calidad óptica y no se pueden medir en el ojo con aberrometría convencional.

Las aberraciones de segundo orden tienen una relación directa con el desenfoque y el astigmatismo presentes en el sistema, es decir, con las ametropías. Estas aberraciones de bajo orden son las más comunes en el ojo humano y por tanto son las que presentan una mayor relevancia. La refracción, es decir, la lente necesaria para corregir la ametropía de un sujeto, se puede calcular, en primer orden de aproximación, a partir de los polinomios de Zernike de segundo orden empleando las siguientes fórmulas:

$$Esfera = \frac{4\sqrt{3} c_2^0}{r^2} - Cilindro/2 \quad (2)$$

$$Cilindro = - \frac{4\sqrt{6} \sqrt{c_3^2 + c_5^2}}{r^2} \quad (3)$$

$$Eje = \frac{1}{2} \tan^{-1} \left(\frac{c_3}{c_5} \right) \quad (4)$$

O bien:

$$M = \frac{-c_2^0 4\sqrt{3}}{r^2} \quad (5)$$

$$J_0 = \frac{-c_2^2 2\sqrt{6}}{r^2} \quad (6)$$

$$J_{45} = \frac{-c_2^{-2} 2\sqrt{6}}{r^2} \quad (7)$$

Donde los coeficientes se expresan en micras, r es el radio pupilar en milímetros y la esfera, el cilindro y los vectores de potencia se obtienen de dioptrías.

La notación esfera/cilindro/eje es la más empleada en clínica, mientras que los vectores de potencia se utilizan con frecuencia en trabajos de investigación, siendo M el equivalente esférico (esfera + ½ cilindro), J_0 la potencia en el eje 90° y J_{45} la potencia en el eje de 45° (Thibos et al., 1997).

Dependiendo del signo del desenfoque, podemos diferenciar miopía o hipermetropía. La convención es emplear el signo que corrige la aberración, por lo que la miopía tiene signo negativo y la hipermetropía, positivo.

Las fórmulas mencionadas anteriormente buscan representar la lente que produciría la mejor calidad óptica sobre la retina, pero se tratan de un primer orden de aproximación, ya que las aberraciones de alto orden (HOA) pueden tener alguna influencia dependiendo del criterio de calidad visual empleado.

Además de los polinomios de Zernike, existen otros métodos para cuantificar la calidad óptica del ojo. La función de dispersión de puntos, (PSF, del inglés *Point Spread Function*) describe la distribución de luz de una fuente puntual situada en el espacio objeto tras atravesar un sistema óptico. La cantidad de luz dispersada se relaciona con la calidad del sistema óptico. En el ojo el tamaño de la PSF marca un límite de resolución.

La función de pupila sigue la siguiente ecuación para una apertura uniformemente iluminada:

$$p(x', y') * e^{-i\left(\frac{2\pi}{\lambda}\right) * W(x', y')} \quad (8)$$

La PSF es proporcional al módulo cuadrado de la transformada de Fourier de la función compleja de la pupila.

$$PSF(x_i, y_i) = |[FT p(x', y') * e^{-i\left(\frac{2\pi}{\lambda}\right) * W(x', y')}]|^2 \quad (9)$$

Donde,

(x_i, y_i) son las coordenadas en el plano de pupila

(x', y') son las coordenadas en el plano de la pupila de salida del sistema

λ es la longitud de onda de la luz incidente

A partir de la PSF, podemos obtener la función de transferencia de modulación (MTF). La MTF indica el contenido de frecuencias que se transmite de un objeto a la imagen. La MTF es el módulo de la transformada de Fourier de la PSF.

$$MTF(s_x, s_y) = \left| \frac{FT[PSF(\theta_x, \theta_y)]}{FT[PSF(\theta_x, \theta_y)]_{s_x=0, s_y=0}} \right| \quad (10)$$

Donde,

(s_x, s_y) son las coordenadas en el espacio de frecuencias medidas en ciclos por radianes.

El área bajo la curva de la MTF se usa como un parámetro para determinar la calidad óptica de un sistema (Marsack et al., 2004).

En cuanto a las aberraciones de alto orden, existen distintos tipos, pero la mayoría aparecen en el ojo en cantidades muy pequeñas, salvo que haya alguna patología ocular (Artal et al., 2006). Sin embargo, la que tiene mayor relevancia desde el punto de vista clínico es la aberración esférica, pues se ha usado como método de corrección de la presbicia tanto en lentes de contacto como en lentes intraoculares. En esta investigación no vamos a trabajar con las aberraciones de alto orden.

Existen distintas formas de cuantificar las aberraciones del ojo. Algunos métodos permiten medir todas las aberraciones y otros se centran únicamente en las de bajo orden. A continuación se detallan algunos de estos métodos.

1.3.1. Métodos de refracción subjetiva

La refracción subjetiva se basa una interacción de preguntas y respuestas con el paciente. De este modo, requiere de colaboración por parte del paciente debido a que implica una respuesta consciente. Consiste en preguntar al sujeto por la calidad de su visión o pedirle que realice alguna tarea visual mientras se le van colocando lentes

esféricas y/o cilíndricas de distinta potencia y orientación hasta que se determina la combinación que produce el mejor resultado visual.

El criterio clínico establece que conviene prescribir la potencia esférica más positiva que proporcione una mayor agudeza visual. Con ello se pretende evitar que el sujeto acomode si tiene la capacidad de hacerlo. Para ello, el paciente se sitúa a una distancia de 4 a 6 metros para que la acomodación se mantenga relajada. Generalmente el clínico le pide al paciente que identifique una serie de objetos de cierto tamaño, de forma que va modificando la corrección visual basándose en sus respuestas hasta que se encuentra la potencia esfero-cilíndrica con la que se distingue el menor tamaño posible.

Existen distintos tipos de test visuales para adecuarse a las características de cada paciente, aunque principalmente pueden distinguirse tres categorías dependiendo del estímulo empleado: detección, resolución y reconocimiento (van Hof-van Duin, 1989). Un ejemplo de estímulo de detección son las bolas graduadas de Stycar (Sheridan, 1973). Los estímulos de resolución se usan en los métodos de mirada preferencial. Los que se usan principalmente para obtener la refracción de forma subjetiva son los tests de reconocimiento, como los de reconocimiento de letras. Ejemplos de estos tests son el ETDRS y la carta multilettras de Snellen.

Actualmente la refracción subjetiva se considera el método de referencia. Sin embargo, como es un proceso tedioso, hay muchos intentos de desarrollar un método objetivo que no involucre la participación activa del sujeto. Hasta ahora los resultados de estos métodos no son perfectos, por lo que no se usan directamente para la prescripción sino como punto de partida para un ajuste subjetivo de manera que se reduce el rango de lentes que hay que probar y se acelera el proceso.

1.3.2. Métodos de refracción objetiva

Los métodos objetivos son aquellos que obtienen la refracción sin necesidad de preguntar al paciente. Como se ha comentado anteriormente, en la mayoría de los

casos suelen emplearse como punto de partida para posteriormente realizar un ajuste subjetivo.

Dentro de los métodos objetivos, distinguimos los de tipo óptico y los de tipo fisiológico.

1.3.2.1. Métodos objetivos de tipo óptico:

Estos métodos se basan exclusivamente en la optimización de la calidad de la imagen retiniana, es decir, son métodos puramente físicos y no visuales, por lo que no requieren ningún tipo de colaboración por parte del paciente.

Refracción objetiva por frente de onda – HS

La aberración de onda caracteriza ópticamente el sistema, por lo que en principio puede emplearse para determinar la lente esferocilíndrica que producirá la mejor imagen retiniana. Esta tarea se complica cuando hay aberraciones de alto orden presentes. Una forma de calcularlo es usar únicamente las aberraciones de segundo orden, pero también pueden usarse aberraciones de alto orden que tienen términos de segundo orden en su expresión polinómica (Navarro, 2009).

El método más conocido para caracterizar el frente de onda es el sensor de Hartmann-Shack (Hartmann, 1900) (Shack & Platt, 1971). Este método consiste en un detector de imagen y una matriz de microlentes conjugada con la pupila del ojo. La fuente de iluminación es el reflejo en la retina de un punto formado por un haz incidente, con lo que el frente de onda se mide en el paso de salida del ojo. Cada microlente muestrea un área de la pupila y produce un punto sobre el detector de imagen, cuya posición depende de la inclinación local del frente de onda. Por lo tanto, la serie de desplazamientos de los *spots* proporcionan una estimación de la inclinación, es decir de la derivada local, del frente de onda. A partir de este conjunto de datos se

puede reconstruir la forma del frente de onda que sale del ojo, y con ello estimar las aberraciones.

Método de doble paso

La técnica de doble paso (Artal, 2000) consiste en proyectar un punto sobre la retina y registrar desde fuera la imagen retiniana que así se forma. Dado que la imagen de doble paso es la imagen de la imagen de un punto, puede demostrarse que es la autocorrelación de la función de esparcimiento del ojo (PSF) consigo misma (Artal et al., 1995). En cualquier caso, la extensión de la imagen de doble paso es mínima cuando la imagen sobre la retina está enfocada. El sistema comercial OQAS (OQAS, Visiometrics, España) emplea un sistema Badal para registrar series de imágenes. La potencia que produce la imagen de doble paso más compacta se toma como estimación del equivalente esférico del ojo. El cilindro y el eje se estiman a partir de la extensión e inclinación de las imágenes de doble paso fuera del mejor foco.

Retinoscopía

La retinoscopía (Klein, 1944) es un procedimiento clínico que se basa en la neutralización del reflejo luminoso pupilar cuando el ojo se ilumina con una fuente móvil. La retinoscopía puede tener dos configuraciones: en espejo plano y en espejo convexo. En la configuración de espejo plano con el paciente mirando a un punto lejano, si la luz reflejada se mueve en el mismo sentido al movimiento de la fuente luminosa (reflejo directo) el paciente presenta hipermetropía. Si el reflejo se mueve en sentido contrario a la fuente de luz, se trata de un paciente miope. En la configuración de espejo convexo el reflejo de la luz para hipermétropes y miopes es el contrario a la configuración de espejo plano. Durante este procedimiento se van añadiendo lentes de prueba hasta conseguir que el reflejo se neutralice. La retinoscopía es una técnica basada en el principio de Foucault, aunque el principio de la técnica fue descrito por Landolt en 1886 (W. Furlan et al., 2000). El instrumento comercial OPD Scan III (OPD Scan III, NIDEK, Japón) se basa en retinoscopía (Asgari et al., 2016).

Fotorrefractómetro

Los fotorrefractómetros siguen un principio muy similar al de la retinoscopía. El sistema envía un haz de luz al ojo que, tras su reflexión en la retina, produce un reflejo pupilar que depende de distintos factores: el tamaño pupilar, la posición excéntrica de la fuente de luz con respecto al eje óptico de la cámara, la distancia de la cámara que recoge la imagen del ojo y el grado de desenfoque del sujeto. El instrumento comercial PowerRefractor (PowerRefractor, Multichannel Systems, Alemania) emplea esta técnica (Choi et al., 2000).

Autorrefractómetro

El autorrefractómetro (W. D. Furlan et al., 1998) se compone de una fuente de luz infrarroja, un estímulo de fijación y un optómetro de Badal. Fundamentalmente existen tres tipos de autorrefractómetros según el principio óptico en el que se basan:

1. Análisis de la calidad de imagen
2. Principio de desdoblamiento de Scheiner
3. Retinoscopía

La mayoría de autorrefractómetros emplean actualmente el principio de Scheiner (Gurnani & Kaur, 2022). Estos instrumentos son muy rápidos y no requieren de un operador muy especializado, por lo que su uso está muy extendido en la práctica diaria, con numerosos instrumentos comercializados por distintas compañías.

1.3.2.2. Métodos objetivos de tipo fisiológico:

Estos métodos se basan en una respuesta inconsciente por parte del paciente. Suelen emplearse principalmente en niños o en pacientes poco colaboradores.

Método de potenciales evocados

Los potenciales evocados consisten en cambios estereotipados de actividad eléctrica evocados por estímulos sensoriales y medidos en el cuero cabelludo (Norcia et al., 2015). Este método registra la respuesta cerebral a una estimulación sensorial. Los potenciales evocados se emplean para cuantificar la integridad funcional del nervio óptico, el córtex visual y el córtex occipital. Dentro de los potenciales evocados existen diferentes métodos. En niños mayores de tres años se suelen emplear patrones de estímulos. En pacientes sedados y en bebés suelen emplearse destellos de luz con LEDs o flashes estroboscópicos para estimular el ojo. También existen los potenciales evocados multifocales que extienden la medida hasta 40 grados del campo visual.

Entre los factores que han limitado su uso se encuentran la dificultad que supone el proceso de colocar y estandarizar los electrodos, el tiempo requerido para las pruebas, los estímulos relativamente monótonos y la complejidad de las ondas generadas (Simon et al., 2004).

Método de mirada preferencial

También conocido como test de Teller (Spierer et al., 1999), este método se utiliza principalmente en bebés y niños que aún no hablan (Fulton et al., 1978). Se basa en la premisa de que un niño prefiere mirar antes a un patrón con estímulos que a uno uniforme. De esta forma, se le presentan una serie de tarjetas que presentan una parte con líneas y la otra gris uniforme. Existen varias tarjetas con distintas frecuencias espaciales, que se van mostrando de forma decreciente. Este test también se ha usado en adultos con discapacidad intelectual, aunque los autores encontraron que sobreestimaba la agudeza visual y no era capaz de detectar pequeñas diferencias en refracción (Woodhouse et al., 2007).

Este método no es del todo objetivo, puesto que el examinador debe interpretar la mirada del niño. Además, debido a la formación requerida para realizar esta prueba y al tiempo necesario para completarla, este método no se emplea de forma

generalizada o como método de cribado en grandes grupos de niños (Ohlsson et al., 2002).

1.3.3. Método de referencia

Existe controversia sobre qué método debería emplearse como referencia. Actualmente, la refracción subjetiva suele considerarse la más acertada debido a que se basa en la respuesta del paciente y tiene en cuenta los factores neuronales que afectan a la visión. Sin embargo, algunos estudios muestran que los tests subjetivos tienen más variabilidad que los objetivos (Pesudovs et al., 2007).

Los métodos basados en frente de onda en el plano de pupila no son muy fiables (Guirao & Williams, 2003). Una alternativa que produce mejores resultados es trabajar en el plano de imagen, por ejemplo determinando la lente que produce mejor razón de Strehl. Estos métodos proporcionan estimaciones más cercanas a la refracción subjetiva pero tienen el inconveniente de que dependen del tamaño pupilar del sujeto, por lo que tampoco son totalmente fiables y no se utilizan para la prescripción directa.

Por otro lado, los métodos objetivos de tipo óptico se ven afectados por varios factores que hacen que sea necesario un ajuste subjetivo posterior. En el caso de aquellos que emplean un láser infrarrojo para la medida, se ven afectados por la menor potencia del ojo comparados con la luz visible. Aunque existen métodos para medir y compensar la aberración cromática (Thibos et al., 2004) (Fernández et al., 2005), no está claro a qué longitud de onda debería realizarse ese ajuste. Además, se demostró que existe gran variabilidad de aberración cromática entre sujetos (Fernández & Artal, 2008), por lo que el ajuste debería ser personalizado.

Por otro lado, Walline (Walline et al., 1999) encontró que en la retinoscopia produce mucha variabilidad en la medida del eje del astigmatismo, lo que desaconseja su uso como referencia.

Finalmente, los métodos de tipo fisiológico suelen emplearse en pacientes poco colaborativos en los que es inviable otro procedimiento. El principal motivo es que

estas pruebas requieren de mucho tiempo y en algunos casos de equipo costoso y personal muy especializado para llevarlas a cabo (Ohlsson et al., 2002) (Simon et al., 2004).

Teniendo en cuenta todos estos factores, en este trabajo vamos a tomar como referencia la refracción subjetiva y más concretamente, la medida con el test ETDRS. En la práctica clínica el ETDRS es el método más empleado para la medida de la agudeza visual en adultos (Bailey & Lovie-Kitchin, 2013). Principalmente los motivos que llevan a esta decisión son los siguientes: a) tiene el mismo número de letras por fila (5 letras), lo que facilita estandarización entre líneas de agudeza visual; b) espaciado igual de las filas en escala logarítmica (0.1 LogMAR); c) las filas individuales tienen una dificultad equilibrada de las letras (se hizo una puntuación individual de la dificultad para resolver cada letra de forma que unas líneas no fuesen más difíciles que otras); d) el espacio entre las letras es igual que el tamaño de la letra.

1.4. Movimientos oculares

El ojo humano está dotado de doce músculos que le permiten moverse en las distintas direcciones (Fig. 4). El ojo tiene la necesidad de moverse principalmente por tres motivos: para minimizar el emborronamiento debido a la velocidad, para dirigir la posición de la fóvea y para expandir el límite del campo visual del ojo. En términos generales distinguimos los movimientos automáticos de compensación, los voluntarios de desplazamiento y los de fijación ocular.

El deslizamiento retiniano es la diferencia entre la velocidad angular del ojo y la velocidad angular del objeto (Hildreth, 1973). Este deslizamiento es equivalente a la velocidad angular de la imagen en la retina (Murphy, 1977). Es causado principalmente por el movimiento de los objetos y por el movimiento del cuerpo y cabeza del sujeto. Cuando hablamos de movimientos automáticos de compensación encontramos los reflejos vestíbulo-oculares, que son aquellos que se realizan para compensar los movimientos de la cabeza. Dentro de este grupo también encontramos los reflejos optocinéticos, que se encargan de estabilizar el entorno visual de forma que se

obtenga una imagen retiniana estable (Rademaker & ter Braak, 1948). Sin embargo, cuando la imagen retiniana se estabiliza completamente a su vez se desvanece debido a la saturación de los fotorreceptores, fenómeno conocido como *fading* (McCamy et al., 2013). Para evitar este fenómeno, existe una diferencia de alrededor de $0.15^\circ/s$ (Kelly, 1979).

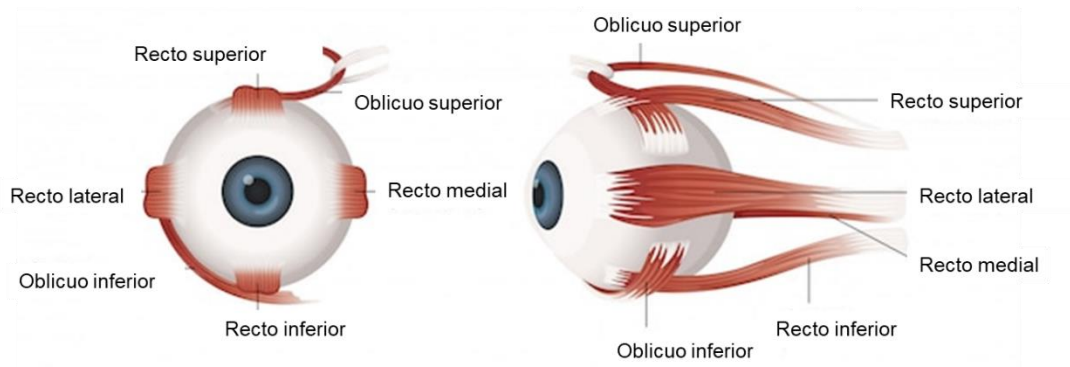


Figura 4. Vista frontal y lateral de los músculos del ojo. Traducción de la imagen tomada de freepik (Freepik, n.d.).

Los movimientos vestibulo-oculares no dependen de retroalimentación visual, sino que usan señales del aparato vestibular presente en el oído interno. Aunque compensan en su totalidad los movimientos de cabeza horizontales y verticales, no ocurre lo mismo con los torsionales (Jampel & Shi, 2002).

Los movimientos optocinéticos tienen dos fases. La primera fase es la fase lenta, en la que el ojo se mueve en la misma dirección que el entorno de forma que se reduce el deslizamiento retiniano y se estabiliza la imagen en la retina. La fase rápida es un movimiento sacádico reflejo, en dirección contraria al entorno y que evita que el ojo alcance una posición de mirada demasiado extrema. Los reflejos vestibulo-ocular y optocinético son complementarios entre sí (Artal, 2017).

El grupo de movimientos voluntarios de desplazamiento abarca principalmente tres tipos: los de seguimiento, los de vergencia y los sacádicos.

Los movimientos de seguimiento se encargan de seguir un objeto en movimiento. Son movimientos conjugados de ambos ojos que se desplazan lentamente por el campo visual. La velocidad de movimiento se adapta a la velocidad del objeto, de forma que la imagen foveal se mantiene estable (Meyer et al., 1985). La velocidad máxima es de 90°/s aproximadamente, con una latencia de 80 ms (Lisberger & Westbrook, 1985).

En los movimientos de vergencia se produce un movimiento coordinado en direcciones opuestas de forma que el objeto a fijar quede en las fóveas de ambos ojos y se obtenga una única imagen fusionada. Cuando ambos ojos se dirigen hacia adentro, es decir, en dirección nasal, para enfocar un objeto cercano se habla de convergencia. La situación contraria, en la que los ojos rotan hacia afuera (dirección temporal) para pasar de un objeto cercano a uno lejano se conoce como divergencia. Ambos movimientos alcanzan velocidades de unos 15° por segundo para 5° de disparidad. Aisladamente tienen una latencia de 160 ms (Rashbass & Westheimer, 1961), pero bajo condiciones más naturales, como escenas con pistas de profundidad, la latencia disminuye (Erkelens et al., 1989).

Los movimientos sacádicos (Carpenter, 1988) permiten que nuestros ojos vayan de un objeto a otro. Se trata de un movimiento coordinado de ambos ojos en la misma dirección. La mayoría de sacádicos se realizan para desplazar el punto de interés a un objeto situado fuera del campo de visión central y por lo tanto percibido con poco nivel de detalle. Son movimientos muy rápidos, en torno a 700°/s, aunque esta velocidad depende de la amplitud del movimiento (Bahill et al., 1975). Tienen una latencia de unos 200 ms (Sparks, 1986).

También podemos encontrar movimientos mixtos, que son la combinación de un movimiento sacádico más uno de vergencia. Un ejemplo sería el cambio de fijación de un objeto lejano situado en el lado derecho a uno cercano situado en el lado izquierdo. Los movimientos mixtos constan de un primer movimiento rápido seguido de uno más lento (Robles et al., 2017).

Además de los anteriores, existen otros movimientos de menor amplitud: deriva, microsacádicos y tremor. Los movimientos de deriva son pequeños movimientos con

una velocidad aproximada de 4'/s y una amplitud entre 2 y 5' (Carpenter, 1988). Se cree que estos movimientos reflejan inestabilidades del sistema oculomotor (Cornsweet, 1956). Algunos estudios parecen indicar que los movimientos de deriva son coordinados en ambos ojos (Riggs & Ratliff, 1951), aunque otros trabajos sugieren que no están correlacionados (Krauskopft et al., 1960).

Los microsacádicos son pequeños movimientos sacádicos, normalmente de menos de un grado de amplitud (Schulz, 1984). Son movimientos binoculares (Schulz, 1984) y con un pico de velocidad en torno a 70°/s (Engbert & Kliegl, 2003). Algunos autores afirman que la distinción entre sacádicos y microsacádicos es arbitraria (Otero-Millan et al., 2008). La función de los microsacádicos no está clara. Se ha sugerido que sirven para corregir los movimientos de deriva (Cornsweet, 1956), pero otros autores sostienen que hay otros mecanismos que se encargan de esa tarea (Kowler & Steinman, 1980). Mientras que algunos estudios sugieren que los microsacádicos se suprimen durante las tareas visuales finas (Kowler & Steinman, 1980), otros trabajos indican que la frecuencia de microsacádicos se incrementa con la demanda de la tarea visual (Otero-Millan et al., 2008) y sirven para llevar la imagen a regiones de interés en tareas espacialmente detalladas (Ko et al., 2010). También se especula que su función principal sería mejorar la sensibilidad del ojo a las frecuencias espaciales bajas (Carpenter, 1996). Por último, se ha sugerido que contribuyen a evitar el deslizamiento retiniano (McCamy et al., 2013), si bien no faltan las opiniones contrarias a esta hipótesis (Kowler, 2011).

Los movimientos de temblor son pequeños movimientos que parecen reflejar la actividad neural en el tronco encefálico (Spauschus et al., 1999). Son oscilaciones no periódicas con una amplitud inferior a 0.5 arcmin. Estos movimientos son independientes en cada ojo (Riggs & Ratliff, 1951).

1.5. Respuesta pupilar

La pupila es la encargada de controlar la cantidad de luz que entra en el ojo mediante dos músculos del iris: el esfínter y el dilatador. El tamaño pupilar es variable,

y su tamaño cambia por varios motivos. Si hay poca luz, conviene que el tamaño pupilar sea mayor, pero si hay luz suficiente se tiene mejor calidad de imagen y profundidad de campo con pupila pequeña. Si el ojo fuese un sistema óptico perfecto la calidad de imagen aumentaría con el tamaño pupilar. Sin embargo, el ojo presenta aberraciones que empeoran la calidad de imagen al aumentar el tamaño pupilar. Por el contrario, en pupilas pequeñas la calidad de imagen depende de la difracción, por lo que el impacto de las aberraciones es pequeño. En contraposición, la resolución espacial es baja. El tamaño pupilar promedio que proporciona una mayor calidad óptica suele estar en torno a 3 milímetros. El diámetro pupilar también influye en la profundidad de foco, definida como el rango de distancias en el que se ve nítidamente. Un diámetro pupilar menor nos proporcionará una mayor profundidad de foco.

El tamaño pupilar se controla mediante la actividad equilibrada entre las vías simpáticas y parasimpáticas (C. A. Wang & Munoz, 2015). En el sistema parasimpático, las células ganglionares de la retina se proyectan directamente al núcleo olivar pretectal que a su vez se proyecta bilateralmente al núcleo de Edinger-Westphal (Gamlin, 2006). Por su parte, las neuronas preganglionares parasimpáticas del núcleo de Edinger-Westphal se proyectan al ganglio ciliar para controlar los músculos de constricción del iris (Kowler, 2011). El tamaño pupilar también está controlado por el músculo dilatador que se inerva por el sistema simpático (Beatty, 1982). Aunque la relación entre el estado cognitivo y la dilatación pupilar no está clara del todo, sí se conoce que el sistema locus coeruleus-norepinefrina está implicado (Aston-Jones & Cohen, 2005), al igual que el colículo superior (Netser et al., 2014).

Existen distintos factores que desatan una respuesta pupilar y por tanto modifican su tamaño. Uno de los factores principales es la luminancia. Cuando la iluminación disminuye, la pupila se dilata, aumentando la cantidad de luz que capta el ojo. Cuando aumenta la iluminación, la pupila disminuye de tamaño.

Otro de los mecanismos principales que desata un cambio de tamaño pupilar es la acomodación. Cuando se quiere enfocar a un objeto cercano, el cristalino cambia de forma aumentando su potencia dióptrica, los ojos convergen y las pupilas se contraen. Esta combinación de respuestas al cambio de distancia de fijación se denomina triada

acomodativa. De los tres procesos, el que tiene un objetivo menos claro es la miosis acomodativa. Posiblemente al disminuir la pupila aumenta la profundidad de foco y el ojo requiere de menos acomodación para ver el objeto cercano.

La dinámica pupilar es compleja y multifactorial. Además de los desencadenantes mencionados previamente, existen otros factores que cambian el tamaño de la pupila. Por ejemplo, en la respuesta pupilar influyen factores psicológicos, como la atención (Mathôt & van der Stigchel, 2015), el esfuerzo invertido en una tarea (Zénon et al., 2014) y la realización simultánea de múltiples tareas (Katidioti et al., 2014). En los estudios citados, los autores encontraron que la pupila se dilata cuando la tarea requiere concentración. También se ha observado que la pupila puede disminuir su tamaño en torno a 0.1 mm cuando el sujeto observa fotografías del sol (Binda et al., 2013), lo que implica que los análisis visuales de alto nivel también median en el cambio de tamaño pupilar. Además se ha estudiado su relación con los ritmos circadianos y problemas del sueño (Gaddy et al., 1993). Por otro lado se ha encontrado respuesta pupilar como preparación antes de un movimiento sacádico (Mathôt et al., 2015) y cuando se detecta un estímulo (Privitera, 2010).

El tamaño pupilar también se ve afectado por agentes químicos como el alcohol ingerido (L. L. Lobato-Rincón et al., 2013), la cafeína (Wilhelm et al., 2014), algunos medicamentos (Hou et al., 2006) (Ba-Ali et al., 2015) y drogas (Tress & El-sobky, 1979) (Higgins et al., 1985) (Bramness et al., 2010).

Y por último, el tamaño pupilar y su dinámica cambian con la edad y con el color del estímulo (L. Lobato-Rincón et al., 2014).

1.6. Justificación y Objetivos

El protocolo tradicional y clínicamente aceptado para la prescripción de correcciones ópticas para compensar ametropías se basa en último extremo en la refracción subjetiva del paciente, un procedimiento tedioso y que puede presentar dificultades en sujetos indecisos o poco colaborativos. Intentando eliminar la

componente subjetiva de la prueba para acelerar el proceso y lograr mayor fiabilidad, en las últimas décadas se han desarrollado diversos métodos de refracción objetiva basados en distintos conceptos. Sin embargo, estos métodos pueden tener sesgo por distintas razones que causan discrepancias y no han logrado sustituir a la refracción subjetiva como prueba diagnóstica final para la prescripción de correcciones ópticas.

En esta tesis se estudian dos procedimientos objetivos, ambos basados en el comportamiento de la pupila, para determinar de forma automática si un sujeto ha visto o no un estímulo, sin necesidad de solicitarle una respuesta consciente. Con ellos se pretende desarrollar un método de refracción objetiva que pueda utilizarse para la prescripción de correcciones ópticas sin necesidad de un ajuste subjetivo posterior, de manera que sea más rápido y cómodo para el clínico y para el paciente. El objetivo final, dentro del carácter industrial de esta tesis, es el desarrollo de un método simple, rápido y fiable para obtener la refracción de forma objetiva, que pueda implementarse en el simulador visual VAO, comercializado por Voptica SL, un instrumento clínico de fácil manejo, cómodo y compacto.

CAPÍTULO 2: Medida de la agudeza visual basada en el tamaño pupilar

2.1. Introducción

Como se ha sugerido anteriormente, una hipótesis de partida de esta tesis doctoral ha sido que pueden existir métodos basados en el comportamiento de la pupila que permitan determinar si la imagen de un objeto se ha formado sobre la retina con la suficiente calidad en términos de resolución y contraste para producir una sensación visual, sin necesidad de solicitar una respuesta consciente por del sujeto. De ser así, se podrían desarrollar métodos objetivos para medir parámetros de calidad visual, en particular la agudeza visual con el objetivo final de determinar la refracción, al sustituir las respuestas conscientes (y subjetivas) del paciente por respuestas o reacciones inconscientes y automáticas.

La primera de las posibilidades que hemos explorado es la reacción pupilar ante la presentación de un estímulo con una distribución heterogénea de luminancias (en nuestro caso, dameros) con una resolución espacial suficiente como para que la imagen retiniana mantenga cierto nivel de irregularidades en su iluminación. Este fenómeno ya se reportó en los años 70 del siglo pasado (van der Kraats et al., 1977) y se exploró la posibilidad de emplearlo para medir objetivamente la agudeza visual (Slooter & van Norren, 1980) (Slooter, 1981) pero no se llegó a implementar en un método clínico y quedó en desuso. Nosotros hemos revisitado la idea intentando sacar partido al avance de las tecnologías en las décadas transcurridas desde entonces.

En el presente capítulo se describirá en detalle el concepto, así como los métodos que hemos empleado para intentar implementarlo y los resultados obtenidos en nuestras pruebas de concepto. El resultado final ha sido poco satisfactorio: aunque hemos reproducido el efecto, la complejidad y variabilidad de la respuesta pupilar hace que el método sea poco preciso o incluso inviable con un número de medidas razonable. Incluso si se pudiera optimizar el proceso para mejorar la precisión, no cabe esperar que se pueda acelerar notablemente, por lo que siempre se trataría de un método lento. Por estas razones, tras las pruebas iniciales decidimos descartar esta vía en favor de otra posibilidad más prometedora que se describirá en el último bloque de esta tesis. Al final de este capítulo se discuten con mayor detalle los motivos de este descarte.

Previamente se han descrito diferentes estímulos que desatan una respuesta pupilar. Ya en la bibliografía aparece la miosis como respuesta a cambios en la composición de la frecuencia espacial de un estímulo, como ocurre al presentar un damero a un sujeto (Slooter & Van Norren, 1980). La respuesta pupilar depende del tamaño de escaque, desapareciendo cuando el sujeto deja de percibir el damero. Los autores midieron la agudeza visual de los sujetos mediante la respuesta pupilar a un tablero de ajedrez. Para comprobar si había respuesta calcularon la diferencia en el promedio del tamaño pupilar durante un periodo de 200 milisegundos antes de que fuese visible la respuesta pupilar (con una latencia de 100 ms) y un intervalo de 200 ms cuando la miosis pupilar era máxima (latencia de 700 a 800 ms).

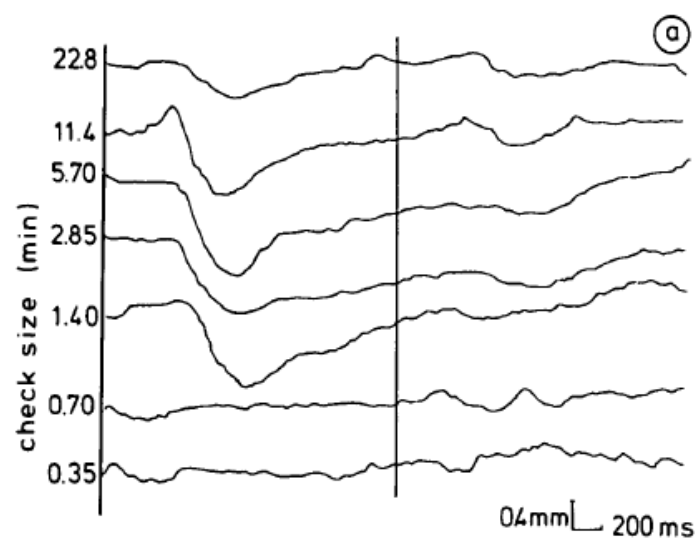


Figura 5. Reacciones pupilares de un sujeto (distancia al monitor 5.7 m) ante la aparición (extremo izquierdo) y desaparición (línea vertical central) de tableros de ajedrez con distinta resolución (Slooter & Van Norren, 1980).

En la Fig. 5, tomada del artículo original, se puede observar que solo aparece miosis pupilar tras la presentación de dameros con tamaño de escaque por encima de cierto umbral. Según los autores, la respuesta a elementos retinianos locales, modificada mediante un mecanismo de diferenciación, juega un papel en la respuesta

pupilmotora. Por otro lado, encontraron que existe una correlación en torno a 0.86 entre la agudeza visual de Snellen y de tablero de ajedrez, calculada como el inverso del mínimo tamaño angular de escaque que produce respuesta pupilar.

Aunque en su momento la técnica no llegó a implementarse como procedimiento de uso clínico, consideramos interesante estudiar su viabilidad como método refractivo en el marco de esta tesis.

Un procedimiento basado en la respuesta pupilar tendría múltiples ventajas. En primer lugar, la miosis es una respuesta inconsciente, por lo que la técnica se podría emplear en pacientes no colaborativos. Además, la respuesta pupilar está ligada a la percepción del paciente, de manera que conceptualmente se asemejaría a la refracción subjetiva que se usa actualmente como referencia. Por último, a diferencia de otros métodos objetivos, este sistema emplearía un equipo de bajo coste y por lo tanto podría utilizarse en la mayoría de entornos clínicos.

2.2. Métodos

2.2.1. Instrumento de medida

Para monitorizar la pupila a lo largo de los experimentos se empleó un sistema de seguimiento de pupila binocular comercial (Pupil core, PupilLabs). Consta de dos cámaras que funcionan a 200 Hz y tienen una precisión de 0.60°. Las cámaras se encuentran en un ángulo inferior respecto al ojo, y su posición se puede ajustar manualmente. Cada cámara tiene un sistema de iluminación infrarroja uniforme que evita sombras de modo que se facilita la detección pupilar. El instrumento muestra los datos en píxeles de la cámara siguiendo un modelo de ojo 3D (*Pupil Core Tech- Specs*, n.d.). En la Fig. 6 se muestra una foto del sistema empleado.

Para el registro de datos, se utiliza el programa del fabricante (PupilCapture). En la Fig. 7 se muestra una captura de pantalla de este programa.



Figura 6. Sistema de seguimiento de pupila binocular (Pupil core, Pupillabs).

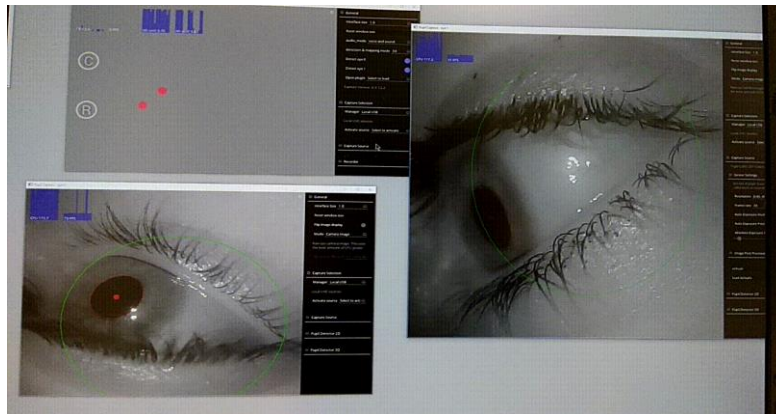


Figura 7. Captura del programa PupilCapture para la recogida de datos.

En algunos experimentos fue necesario emplear lentes de prueba. Para que las lentes se mantuviesen a una distancia fija respecto al ojo sin que interfiriese en la toma de imágenes se creó un soporte que se acoplaba al sistema de seguimiento de pupila (coloreado en azul en la figura). Este soporte permitía además desplazar las lentes de prueba lateralmente y en altura para centrarlas en la pupila del sujeto. Constaba de una pieza horizontal que unía el soporte al sistema de seguimiento comercial, una pieza vertical que permitía regular la altura a la que se situaban las lentes de prueba, dos soportes para lentes y un carril para cada lente que permitía su desplazamiento horizontal. El soporte se diseñó en el programa FreeCAD y se imprimió en material PLA con una impresora 3D situada en el Laboratorio de Óptica de la Universidad de Murcia.



Figura 8. Sistema de soporte de lentes impreso (coloreado en azul) y acoplado al sistema de seguimiento de pupila comercial (coloreado en negro).

2.2.2. Estímulo visual

Como generador de estímulos, se empleó una pantalla de resolución 4k (LG 24UD58-B 24" 4K UHD LED) situada a 4.5 metros del paciente. Esta pantalla tiene un tamaño de píxel de 0.1369 mm (0.1 arcmin a 4.5 m), lo que permite realizar experimentos en un amplio rango de agudezas visuales.

Para la presentación de los estímulos, se utilizó un programa desarrollado en el Laboratorio de Óptica de la Universidad de Murcia (ver Fig. 9) que permite configurar distintos parámetros como el tiempo de presentación, los tamaños mostrados o el número de repeticiones de cada tamaño.

Como estímulo visual se emplearon dameros de $2^{\circ} \times 2^{\circ}$ compuestos por cuadrados claros y oscuros de distinta resolución. La hipótesis tras la elección de este tipo de estímulo es que para tamaños de escaque por encima del límite de resolución del sujeto la convolución del damero con la PSF debe producir una imagen sobre la retina que mantiene desigualdades de intensidad entre zonas claras y oscuras, por lo que el sujeto percibirá el estímulo. Por el contrario, si los cuadros tienen un tamaño demasiado pequeño sus imágenes se fundirán para producir una distribución de intensidad uniforme en la retina, indistinguible de un fondo gris constante. De este modo, debería de existir un umbral de tamaño de escaque que determine si el damero

es visible o no. Este umbral estaría relacionado con la resolución del sujeto y por lo tanto con su agudeza visual.

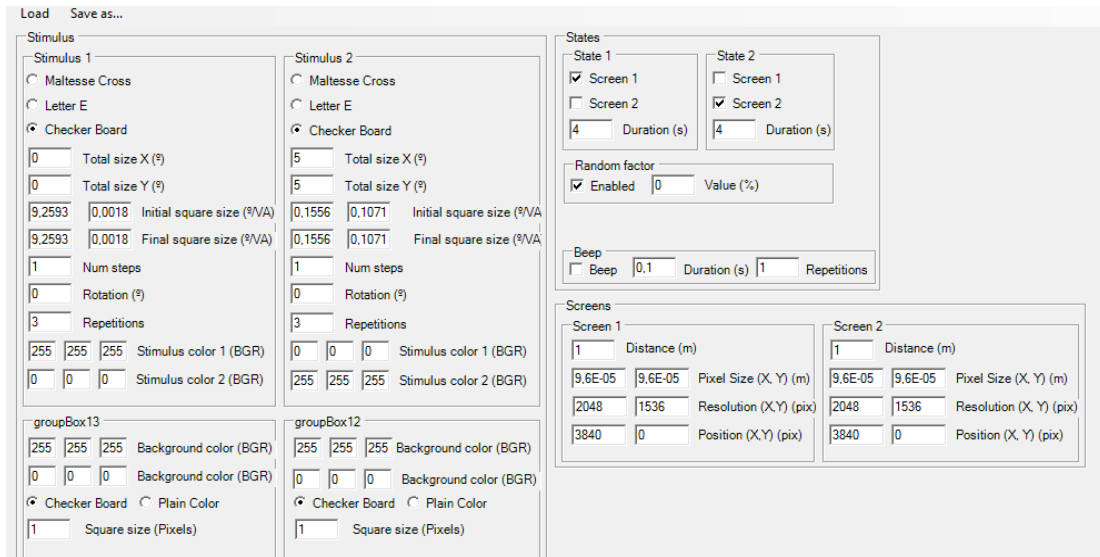


Figura 9. Interfaz del programa desarrollado por el Laboratorio para configurar la presentación de los estímulos.

2.2.2.1. Calibrado de la pantalla

El contraste del damero viene marcado por la luminancia de los cuadrados claros y oscuros. Es un parámetro importante porque afecta a la calidad visual y es frecuente combinar medidas en alto y bajo contraste. El contraste (C) se define como:

$$C = \frac{L_{max} - L_{min}}{L_{max} + L_{min}} \quad (11)$$

Siendo L_{max} la luminancia máxima de la imagen (teselas claras) y L_{min} la luminancia mínima de la imagen (teselas oscuras).

A la inversa, fijada la luminancia media, los cuadrados claros y oscuros deben tener luminancias:

$$L_{max} = (1 + C) * \bar{L} \quad (12)$$

$$L_{min} = (1 - C) * \bar{L} \quad (13)$$

Siendo \bar{L} la luminancia promedio.

Por otro lado, el damero se presenta sobre un fondo uniforme y es importante que la luminancia promedio del damero coincida con la luminancia del fondo para evitar que se produzcan respuestas pupilares debidas al cambio de brillo o que el sujeto perciba el estímulo como un cuadrado claro u oscuro sobre el fondo gris incluso cuando no es capaz de resolver los escaques.

Si la respuesta del monitor fuera lineal, sería muy sencillo calcular los niveles de gris necesarios en cada caso. Considerando una escala de 256 niveles, bastaría emplear el nivel 128 para el fondo y calcular los niveles de gris de las zonas claras y oscuras con las fórmulas (12) y (13) sustituyendo la luminancia promedio \bar{L} por 128.

Sin embargo, típicamente la respuesta de los monitores y otros métodos de mostrar imágenes no es lineal sino que tiene una corrección *gamma*, es decir, una relación potencial entre el nivel de gris y la luminancia (L):

$$L = L_0 + L_1 * g^\gamma \quad (14)$$

Siendo L_0 la luminancia para el nivel de gris 0, L_1 el rango de variación, g el nivel de gris normalizado y γ la *gamma* del monitor / software (exponente de la ley potencial).

La *gamma* no solo afecta al nivel de gris de fondo, también a las luminancias máxima y mínima para obtener un determinado contraste. Una *gamma* alta aumenta el contraste en las zonas claras, mientras que una *gamma* baja aumenta el contraste en las zonas oscuras. $\gamma = 1$ implicaría una relación lineal, que sería la situación deseable en nuestro caso.

El monitor que utilizado en este experimento tiene un parámetro de configuración llamado “gamma” y uno de los *settings* es gamma OFF. Sin embargo, en las medidas iniciales de calibración comprobamos que la respuesta no era lineal ni siquiera con esta configuración (ver Fig. 10). Para realizar dicho calibrado, se mostraron en la pantalla una serie de imágenes color gris uniforme, con niveles de 0 a 255 y se midió la

luminancia en la zona central con un luminancímetro (LS-100, Konica Minolta, Japón). Como ninguna configuración del parámetro gamma produjo una relación lineal, las medidas de luminancia en función del nivel de gris se ajustaron en Matlab para obtener la curva de respuesta de la pantalla.

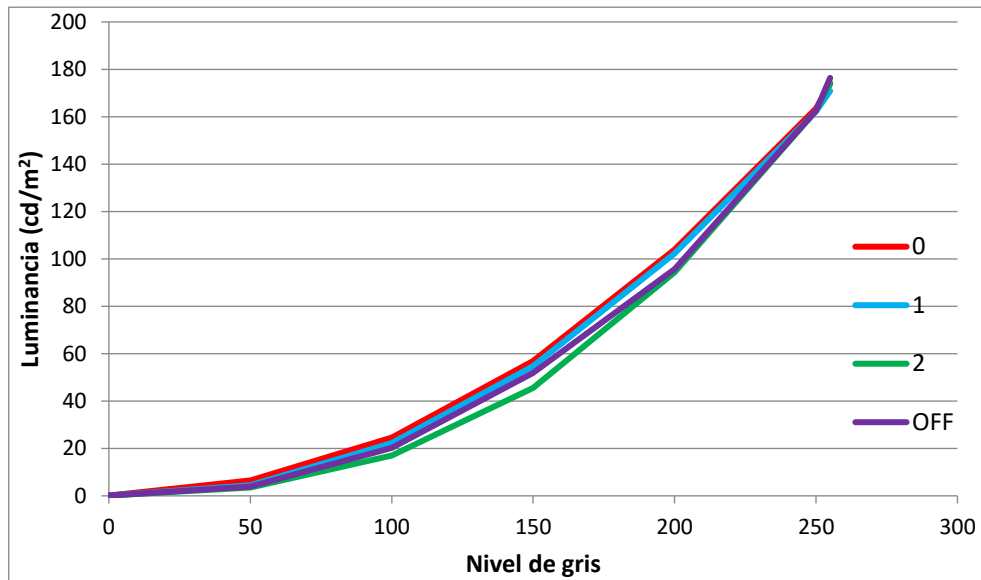


Figura 10. Curvas de luminancia gamma=0 (línea roja), gamma=1 (azul), gamma=2 (verde) y gamma OFF (morada).

Como podemos comprobar en la Fig. 10, los resultados son muy similares para todas las combinaciones. Finalmente se escogió emplear gamma 0 porque es ligeramente más lineal.

El monitor también permite ajustar el brillo y el contraste. Aunque la elección de estos parámetros no debería afectar a la gamma de la pantalla, sí afectará a los valores de luminancia obtenidos. Previo al experimento, se probaron diferentes valores de contraste. En la Fig. 11 vemos ejemplos de respuestas medidas con tres niveles de contraste distintos.

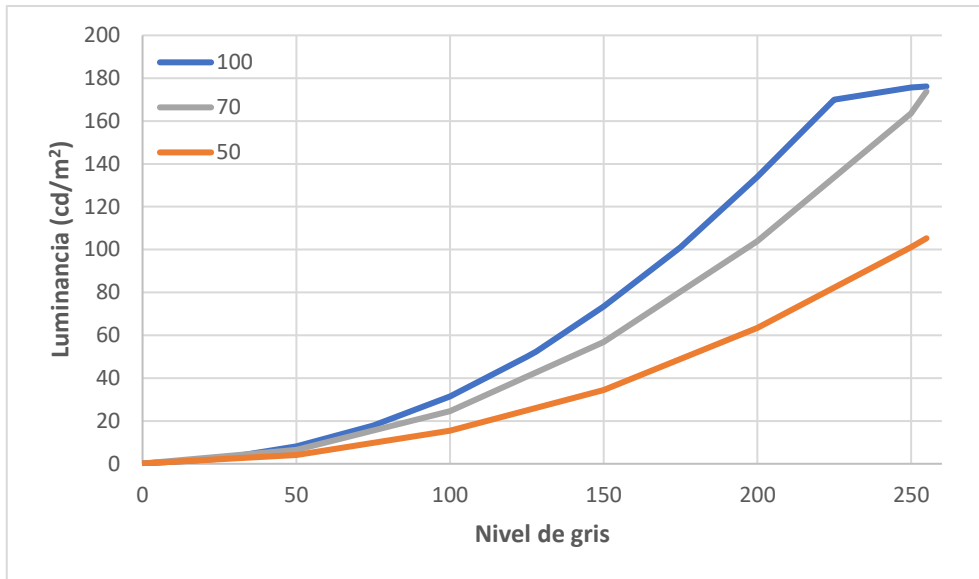


Figura 11. Medidas de luminancia para la configuración de pantalla gamma = 0 con contraste de pantalla al 100% (línea azul), al 70% (línea gris) y al 50% (línea naranja).

Finalmente, se tomaron valores de la zona media alta de contraste (contraste = 70), sin que llegase a saturar en los niveles de gris superiores. El brillo se mantuvo en 50. Un valor de brillo más alto causaba que los colores oscuros fuesen demasiado luminosos. Aunque este problema se podía solucionar ajustando el contraste, preferimos dejar el brillo en el valor de fábrica. Por último, la pantalla permite modificar el balance entre los canales RGB. En este caso, mantuvimos la configuración de fábrica 50/50/50 que otorgaba a la pantalla un aspecto blanco para el mayor nivel de gris, sin tonalidad aparente.

Con esos datos realizamos el ajuste y obtenemos los siguientes coeficientes: $L_0 = 0.3986$, $L_1 = 172.3$ y $\gamma = 2.088$, con un $R^2 = 0.9999$.

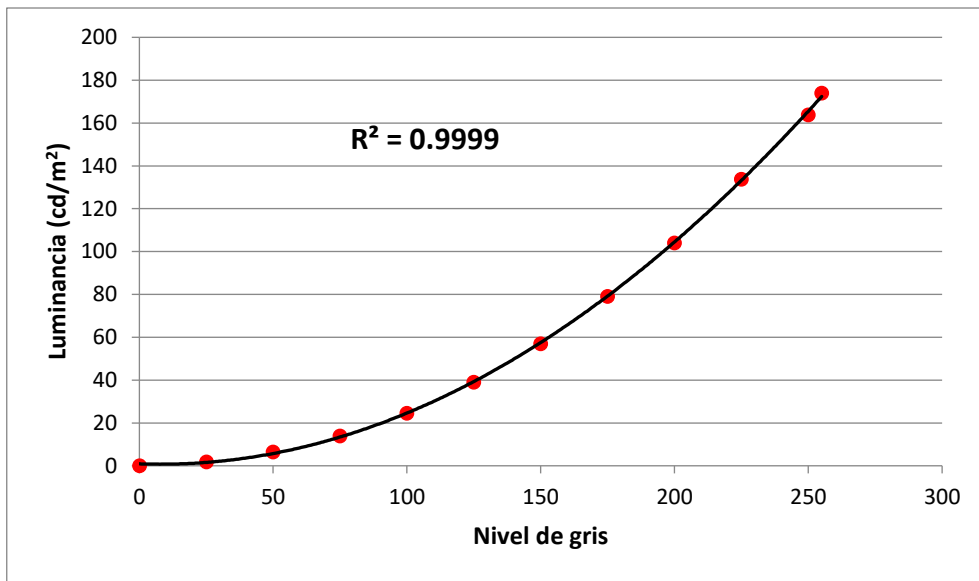


Figura 12. Medidas de luminancia obtenidas para la configuración de pantalla empleada en el experimento (gamma=0, contraste=70).

Los coeficientes obtenidos nos permiten calcular los niveles de gris que debemos enviar a la pantalla para conseguir los valores de contraste del estímulo deseado manteniendo una luminancia promedio ajustada. Por otro lado, comprobamos si el contraste medido correspondía con el contraste teórico. Para ello, hicimos medidas de luminancia para varios niveles de gris (204 y 159, 210 y 151, 222 y 131, 239 y 94 y 0 y 255). Estas parejas de niveles de gris nos dan un contraste teórico de 0.25, 0.33, 0.50, 0.75 y 1.0, respectivamente. Tal y como puede observarse en la Fig. 13, los contrastes teóricos y medidos son muy similares.

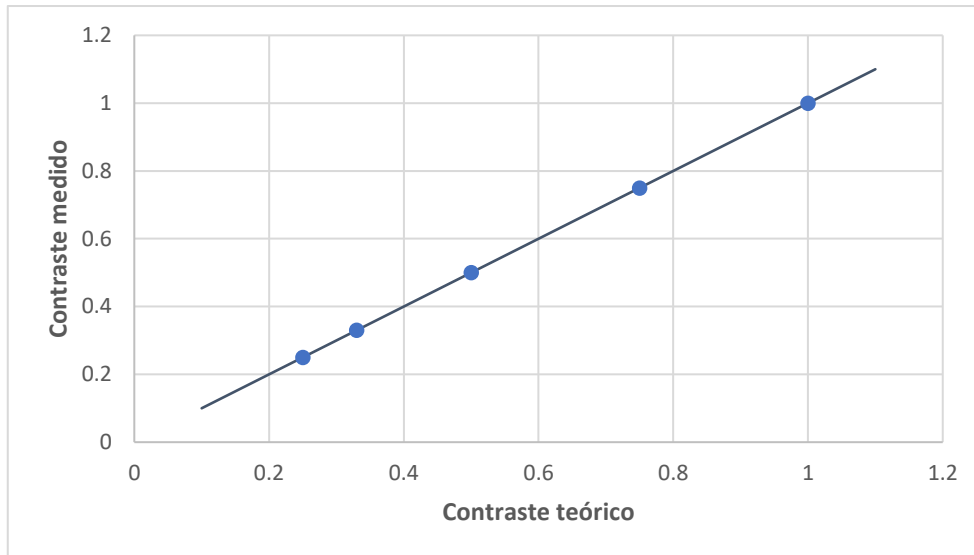


Figura 13. El eje de abscisas se muestra el contraste teórico y el eje de ordenadas el contraste medido. La línea negra indica el caso ideal en el que contraste teórico y medido coinciden.

2.2.2.2. Luminancia promedio en función del tamaño de escaque

Durante los experimentos se mostraban diferentes tamaños de escaque. Para comprobar que la luminancia media permanecía constante, medimos la luminancia de un damero cambiando el tamaño del cuadrado interno. Esta medida es importante porque en algunos monitores la estructura de imagen afecta a la intensidad de los píxeles o en los que la relación de gris y luminancia en un píxel depende del brillo de los píxeles contiguos. Realizamos las medidas de luminancia para cinco niveles de contraste y cinco tamaños distintos.

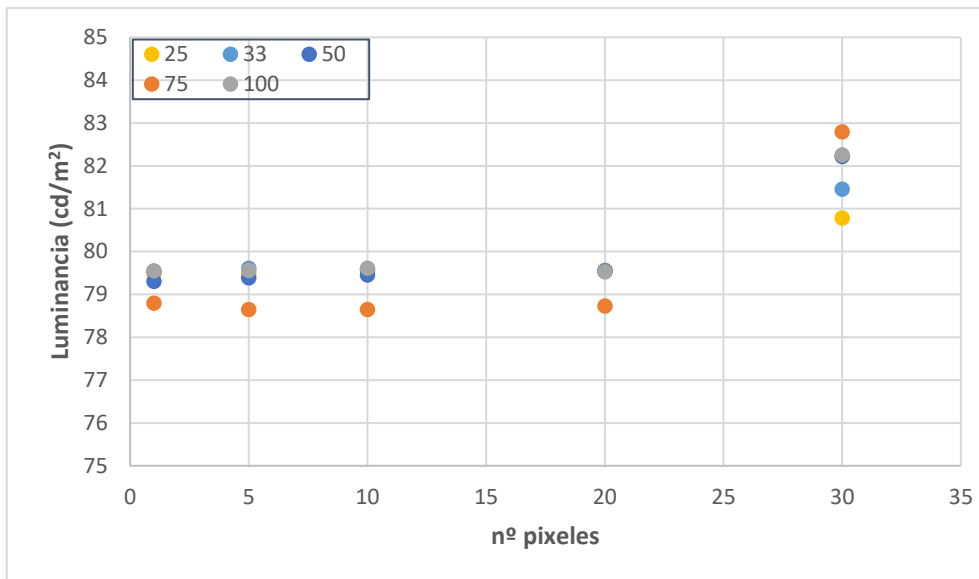


Figura 14. La figura muestra la luminancia media en función del número de píxeles del escaque. Los datos en amarillo son para contraste al 25%, en azul claro al 33%, en azul oscuro al 50%, los naranjas al 75% y los grises al 100%.

El rango de luminancias va desde 78.61 hasta 82.93 cd/m^2 , aunque los valores más dispares se encuentran en las medidas de 30 píxeles. Un tamaño grande puede ocasionar que las medidas con el luminancímetro estén ligeramente descentradas y la medida no incluya la misma proporción de cuadrado blanco y negro. Si eliminamos estas últimas el rango va desde 78.61 hasta 79.62 cd/m^2 , por lo que las medidas de luminancia son estables. Esta situación es ideal ya que evita recalcular los niveles de gris de los escaques en función de la resolución del damero para mantener el equilibrio con el fondo.

2.3. Diseño del experimento y pruebas de concepto

A lo largo de este apartado se describen diferentes experimentos y pruebas de concepto que se realizaron para explorar distintas condiciones que podían afectar a nuestro método objetivo.

En primer lugar, se realizó un primer experimento para ver comprobar si encontrábamos respuesta pupilar ante la visualización de un estímulo, tal y como indicaron los experimentos de Slooter y Van Norren (Slooter & van Norren, 1980). De forma adicional, se estudió la magnitud de la respuesta pupilar frente a la resolución del estímulo.

Como se ha mencionado previamente, en esta tesis doctoral hemos pretendido encontrar un método objetivo que pueda ser implementado en la clínica. Para ello, tras la primera prueba de concepto se realizó un pequeño experimento para ver el tiempo de exposición del damero suficiente para observar respuesta, con el objeto de no alargar la prueba de forma excesiva.

A continuación, se estudió si la respuesta pupilar cambia de forma consistente en los sujetos al empeorar su agudeza visual por algún motivo, en este caso al reducir el contraste. De igual modo, se analizó si la respuesta pupilar cambia con el desenfoque, lo que significaría que podría usarse este método para hacer refracción. Dentro de este apartado, se estudió el efecto de desenfoques grandes y de desenfoques pequeños, para ver si contábamos con la sensibilidad requerida en la práctica clínica.

2.3.1. Primera prueba de concepto

Como prueba de concepto, realizamos un primer experimento el que registramos el tamaño pupilar con el sistema comercial mencionado en el apartado 2.2.1 mientras se mostraban dameros de escaques blancos y negros de distintos tamaños (10.00, 3.33, 2.00, 1.00 y 0.67 arcmin) sobre un fondo de apariencia gris uniforme, formado por píxeles blancos y negros en alternancia (0.1 arcmin). Cada tamaño se presentó 12 veces en total, distribuidas en 4 series separadas. En cada serie se alternó el fondo en todo el campo y un estímulo de cierta resolución a intervalos de 4 s. Las 20 series se aleatorizaron en tamaños.

Tras las medidas se realizó un filtrado de los datos para eliminar parpadeos o posibles pérdidas de fijación. También se descartaron los eventos en los que el

software del sistema de seguimiento asignó baja fiabilidad a la medida (confianza < 80%).

En este experimento participaron siete sujetos jóvenes (promedio de edad: 26.4 ± 3.4) sin patología ocular conocida. Los sujetos portaban su corrección habitual durante las medidas, que se realizaron de manera binocular.

En la Fig. 15 se muestra un ejemplo de los datos obtenidos en la presentación de un damero con un tamaño de escaque (10 arcmin) claramente visible para el sujeto JR. Se representa la serie temporal de tamaños pupilares desde el inicio de la secuencia con la presentación del fondo uniforme durante 4 s. El cambio de color de azul a rojo marca la aparición del damero que desaparece pasados 4 s para ser reemplazado por un fondo uniforme en todo el campo. Puede verse la miosis inducida. El tamaño pupilar se muestra en las unidades arbitrarias que emplea el instrumento como datos en bruto. El software ofrece la posibilidad de conversión a milímetros, pero esta depende de la distancia y orientación de las cámaras, por lo que se requiere un calibrado específico cada vez que se colocan las gafas. Dado que para medir la respuesta pupilar es suficiente con el cambio relativo en el tamaño de la pupila y no se requiere el tamaño absoluto de la misma, hemos optado por conservar las unidades arbitrarias en esta gráfica y siguientes, para evitar esos calibrados.

En la Fig. 16 se muestran las secuencias completas de las 4 series de 3 presentaciones para el mismo sujeto y tamaño de escaque (la Fig. 16 corresponde a la primera presentación de la primera serie). El damero mostrado tiene un tamaño de 10 arcmin y el sujeto fue capaz de identificarlo en todas las ocasiones. Sin embargo, puede observarse que el patrón de respuesta pupilar varía en cada una de las presentaciones.

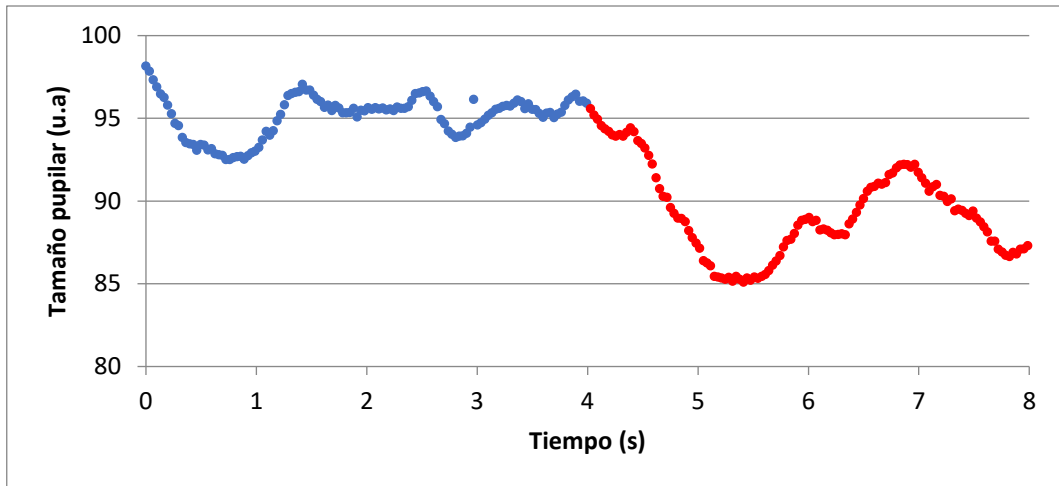


Figura 15. Ejemplo de resultados para una presentación de estímulo. Tamaño pupilar del sujeto JR mientras visualiza un fondo uniforme (azul) y cuando se le presenta un damero de escaques de 10 arcmin (rojo).

Dada la naturaleza multifactorial de la respuesta pupilar, es difícil en ocasiones distinguir la disminución de tamaño a causa del estímulo visual de las variaciones debidas a otros motivos ajenos al experimento. Para intentar nivelar estas fluctuaciones de tamaño pupilar espurias y resaltar la reacción pupilar debida a la aparición del damero, se promediaron las 12 presentaciones para cada tamaño de escaque, tomando como origen de tiempo el instante de aparición del estímulo. De esta forma los valores de tamaño pupilar registrados antes de la presentación del estímulo corresponden a tiempos negativos. En la Fig. 17 se muestra la respuesta promedio correspondiente al ejemplo anterior.

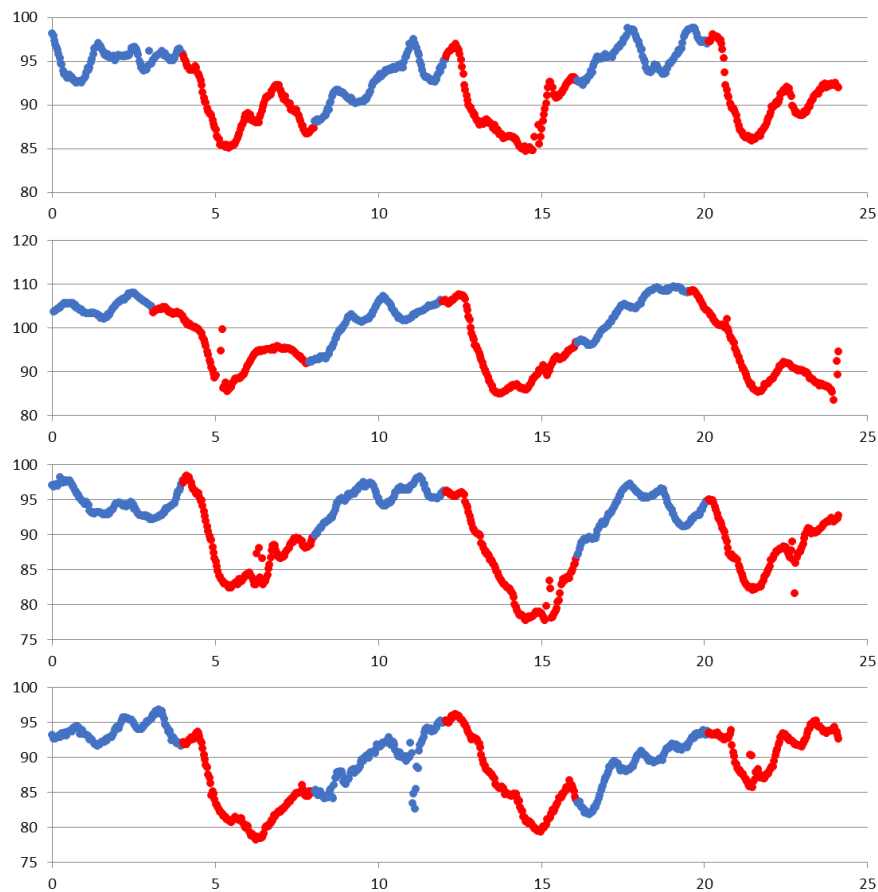


Figura 16. Ejemplo de resultados. Tamaño pupilar del sujeto JR mientras visualiza un fondo uniforme (azul) y cuando se le presenta un damero de escaques de 10 arcmin (rojo). Cada gráfica corresponde a una serie de 3 presentaciones.

Descartando el primer tramo de la gráfica cuya tendencia ascendente está influida por los periodos de recuperación cuando ha habido un estímulo anterior, el tamaño pupilar promedio se mantiene en un nivel aproximadamente constante en presencia del fondo uniforme y disminuye al presentarse el damero, aunque puede apreciarse que la reacción se demora unas décimas de segundo, como era de esperar.

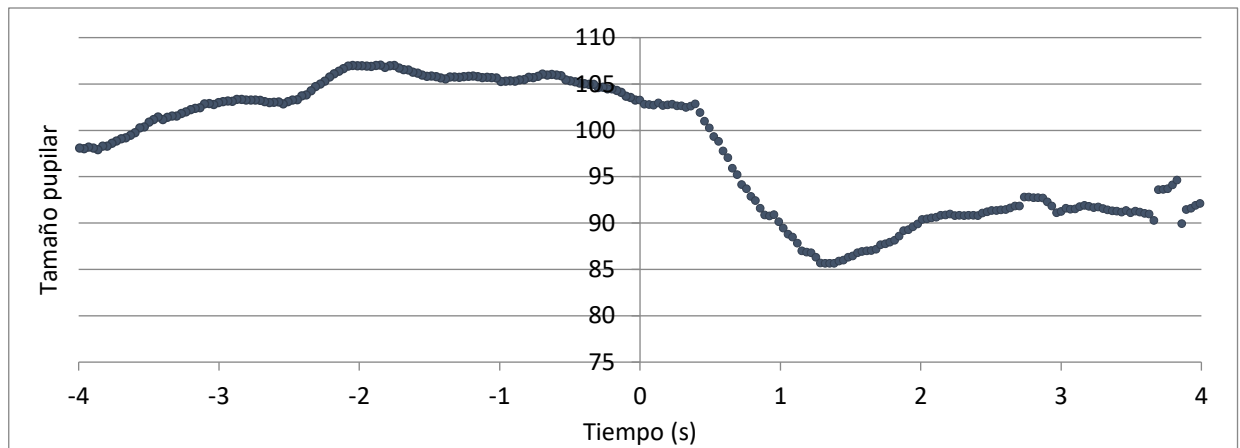


Figura 17. Promedio de la respuesta pupilar del sujeto JR para las doce presentaciones correspondientes a tamaño de escaque de 10 arcmin. El origen de tiempo es la presentación del estímulo en cada repetición.

Para poder desarrollar un método para evaluar la visión del sujeto basado en su respuesta pupilar, es necesario comprobar que dicha respuesta depende de la resolución del estímulo, es decir, del tamaño de escaque. Las Fig. 18 y 19 muestran promedios de respuesta pupilar para dos sujetos con todos los tamaños de escaque utilizados en este experimento. Para poder apilar las gráficas, cada una se representa en una escala que cubre $\pm 10\%$ del valor promedio del tamaño de la pupila en los 8 segundos representados.

En ambas vemos una tendencia similar para los tres mayores escaques. Los sujetos mantienen un tamaño pupilar bastante estable durante la presentación del fondo y los primeros momentos tras la aparición del estímulo, pero se observa una respuesta clara en forma de miosis tras un tiempo de reacción de alrededor de 0.3-0.5 s.

Para los dos tamaños más pequeños el sujeto NE (Fig. 18) muestra un comportamiento consistente. Para 1 arcmin se observa un comportamiento similar a los tamaños anteriores aunque menos marcado, mientras que para 0.67 arcmin la pupila mantiene su tamaño relativamente estable en todo el intervalo, lo que sugiere que el sujeto puede tener una agudeza visual decimal entre 1 y 1.33

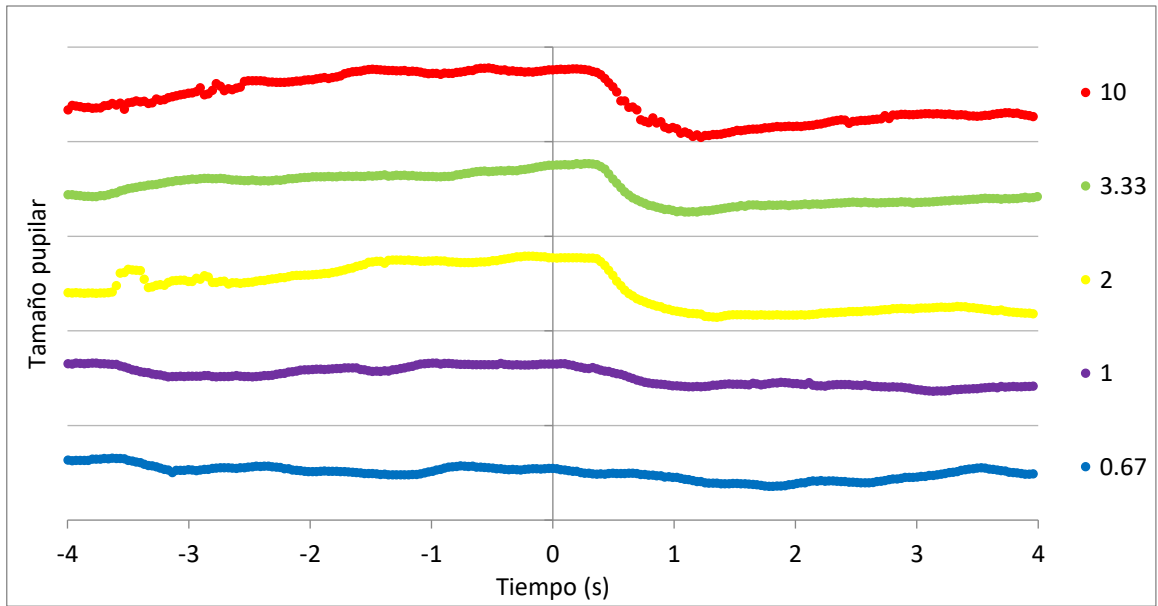


Figura 18. Respuesta pupilar promedio del sujeto NE, para tamaño de escaque 10.00 (rojo), 3.33 (verde), 2.00 (amarillo), 1.00 (morados) y 0.67 (azul) arcmin. Las líneas de separación corresponden a $\pm 10\%$ del tamaño pupilar promedio durante los 8 s representados.

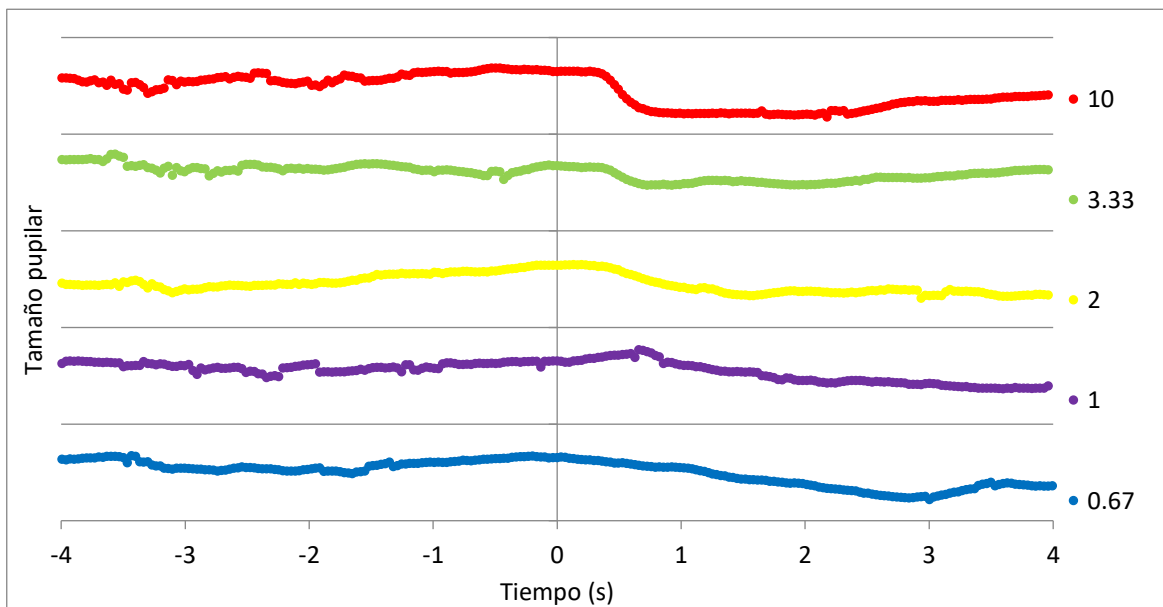


Figura 19. Id. Fig. 18 para sujeto CR.

El comportamiento del sujeto CR (Fig. 19) es menos ortodoxo. Para 1 arcmin el tamaño pupilar aumenta paulatinamente durante 0.7 s y a partir de ese momento empieza a disminuir. Este cambio podría corresponder a una respuesta pupilar, pero el tiempo de reacción sería más largo que para el resto de tamaños. Para 0.67 arcmin se produce una disminución progresiva del tamaño pupilar desde la aparición del damero, sin tener ningún tiempo de reacción. En ambos casos es difícil identificar si el sujeto ha visto el damero o no basándonos en su reacción pupilar. Además, debemos tener en cuenta que estamos empleando un criterio subjetivo, por lo que en algunos casos podría variar el resultado según el experimentador.

En esta prueba de concepto se han replicado los hallazgos de Slooter y van Norren (Slooter & van Norren, 1980), comprobándose que la pupila reduce su tamaño ante la presentación de tableros de ajedrez con tamaños de escaque suficientemente grandes y que esta respuesta disminuye hasta desaparecer para tamaños más pequeños. A pesar de que puede existir cierta duda en algunos casos debido a la variabilidad de la respuesta y a la complejidad de la dinámica pupilar, en líneas generales parece posible emplear este comportamiento para discernir si el sujeto ha visto un estímulo o no, lo que sugiere que se podría emplear para estimar la agudeza visual y como figura de mérito para realizar una refracción objetiva, que es el objetivo primario de esta tesis.

2.3.2. Sensibilidad de la respuesta al tamaño de escaque

Para estudiar la sensibilidad de la respuesta pupilar frente a la resolución del estímulo tomamos medidas en dos sujetos jóvenes (27 y 31 años), emétopes y sin patología ocular, utilizando un rango de tamaños de escaque más finamente distribuido. Concretamente se presentaron dameros de 1.43, 1.25, 1.11, 1.0, 0.91, 0.83 y 0.67 arcmin durante dos segundos, que corresponden a agudezas visuales decimales 0.7, 0.8, 0.9, 1.0, 1.1, 1.2 y 1.5, respectivamente. Cada estímulo se presentó durante 2 s alternándose con un fondo uniforme durante otros 2 s, un total de 30 veces divididas en 10 series con 3 repeticiones cada una.

El criterio empleado para considerar que el sujeto muestra respuesta pupilar al estímulo presentado es que la pupila disminuyese su tamaño de forma apreciable visualmente tras un periodo de entre 0.3 y 0.5 s que corresponde al tiempo de reacción pupilar. Sin embargo, este criterio es subjetivo por lo que en algunos casos podría variar el resultado según el experimentador.

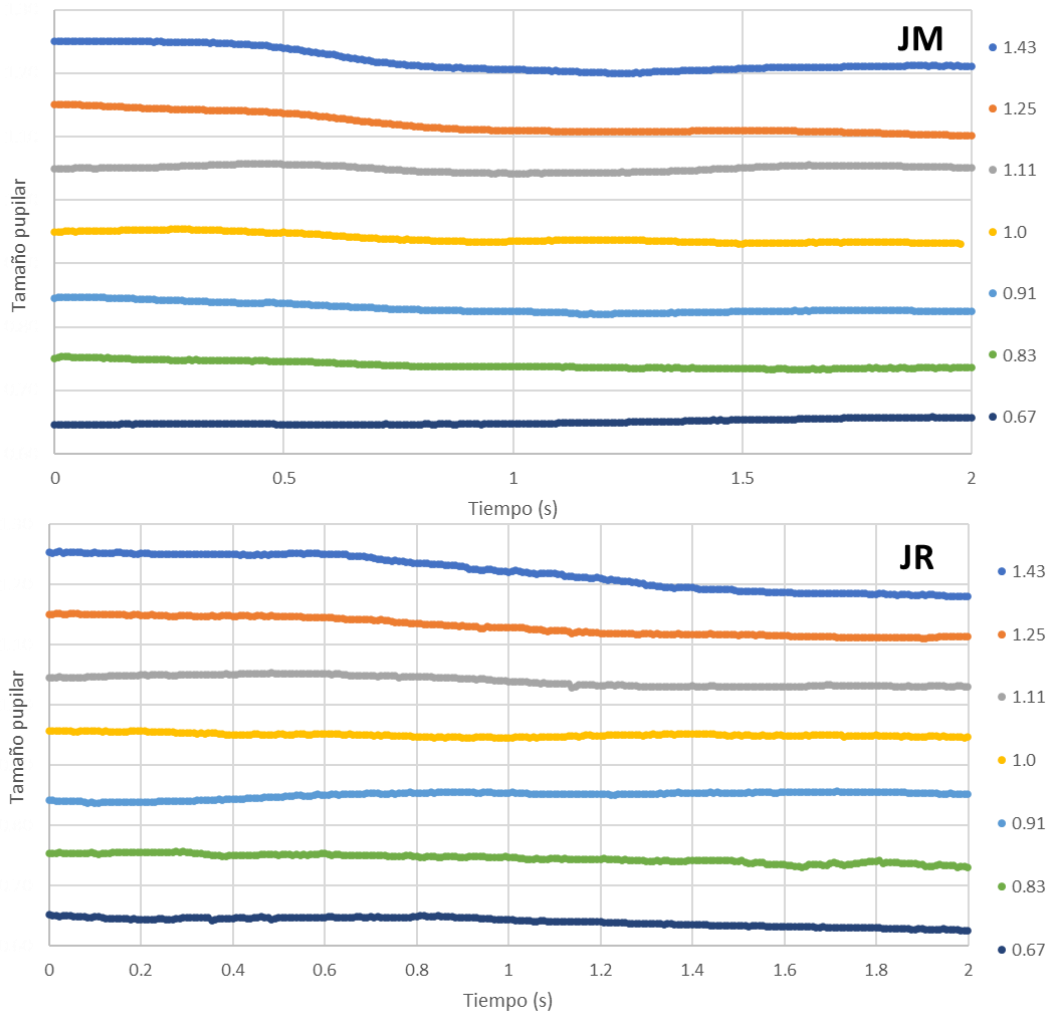


Figura 20. Respuesta pupilar de los sujetos para cada uno de los tamaños de escaque presentados. Solo se muestran los datos durante la presentación del estímulo.

En la Fig. 20 se muestran los resultados para los dos sujetos. Para cada gráfica, se han promediado las 30 presentaciones de cada tamaño. El sujeto del panel superior,

JM, muestra respuesta pupilar para todos los tamaños de escaque excepto para 0.67, aunque para 0.83 y 0.91 la respuesta es de menor magnitud que para los tamaños mayores. Por su parte, el sujeto del panel inferior, JR, muestra reacción pupilar clara hasta tamaño de escaque 1.11. Para tamaño 1.0 arcmin, el cambio de tamaño pupilar es casi inapreciable, por lo que no muestra una respuesta clara. En ninguno de los tamaños restantes consideramos que aparece el comportamiento típico de respuesta pupilar.

La principal conclusión de esta prueba es que la respuesta pupilar es sensible a cambios relativamente pequeños en el tamaño de escaque, lo que podría traducirse en una buena precisión a la hora de analizar la función visual del sujeto con este método. Teniendo en cuenta los menores tamaños para los que se observa reacción, la agudeza visual decimal estimada con este procedimiento objetivo sería 1.2 en el primer caso y 1.0 en el segundo. Aunque no se evaluó la agudeza subjetiva con tablero de ajedrez para estos sujetos, ambos tienen una agudeza visual ETDRS de 1.25, por lo que las estimaciones objetivas parecen razonables.

Otro aspecto interesante de los resultados obtenidos es que la respuesta pupilar parece ir disminuyendo paulatinamente con la resolución del damero. Si este fuera el caso, existiría la posibilidad de combinar los resultados con varios tamaños de estímulo para estimar a partir de ellos la agudeza visual del sujeto mediante una función de la magnitud de la miosis inducida, en lugar de emplear un criterio binario basado únicamente el dato del primer damero que aparentemente no produce respuesta. Además de mejorar la precisión del método, esto podría permitir una optimización del tiempo de la prueba mediante una selección adecuada del número de tamaños presentados y de sus valores. Este extremo se analizará con más detalle en un apartado posterior.

2.3.3. Optimización de la secuencia de estímulos

Nuestro objetivo final es encontrar un método de refracción objetiva. Para ello, es muy importante que las medidas sean cómodas para el sujeto. A fin de optimizar la

duración de la prueba, realizamos medidas en un sujeto (27 años, emétrope, sin patologías oculares) para comprobar la influencia que tiene el tiempo de recuperación del tamaño pupilar en las reacciones pupilares sucesivas.

Empleamos un damero de 2 x 2° con cuatro tamaños de escaque (2.00, 1.44, 1.00 y 0.67 arcmin). Se realizaron 12 series de 3 presentaciones por tamaño. En todas las series, el estímulo se presentó durante dos segundos. Sin embargo, se utilizaron 3 intervalos entre estímulos distintos (2, 3 o 4 s, 4 series para cada intervalo), para comprobar la rapidez con la que se recupera el tamaño pupilar en ausencia de estímulo y si esto afecta a la respuesta en presentaciones sucesivas.

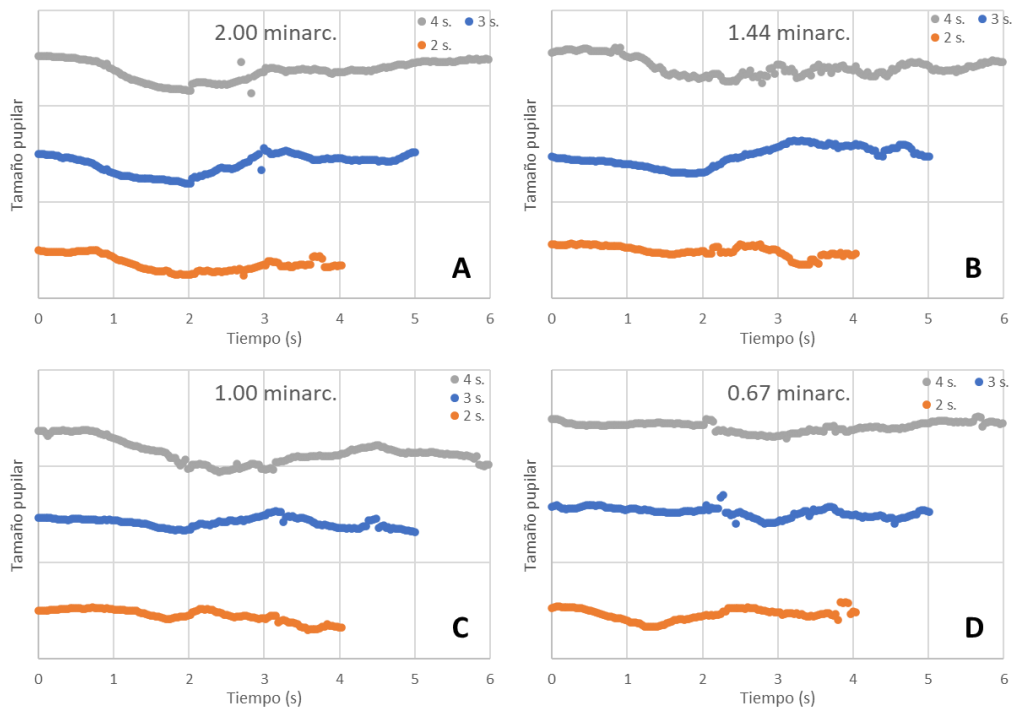


Figura 21. Tamaño pupilar promedio durante la presentación de un damero con tamaño de escaque de 2.00 (A), 1.44 (B), 1.00 (C) y 0.67 arcmin (D). T=0 marca la aparición del estímulo y T=2 su desaparición y la aparición de un fondo gris uniforme durante 4 s. (gris), 3 s. (azul) y 2 s. (naranja).

En la Fig. 21 se muestran los resultados obtenidos para las distintas configuraciones. Como se puede apreciar, en muchos casos la recuperación comienza antes de que retire el estímulo ($T = 2$ s) y el tiempo de recuperación del tamaño pupilar se encuentra entre 1 y 2 s desde la máxima disminución del tamaño pupilar. Estos resultados sugieren que 2 s de estímulo seguidos de 2 s de fondo es tiempo suficiente para la recuperación del tamaño pupilar y no parece necesario separar más las presentaciones. En experimentos sucesivos esta será la secuencia empleada para optimizar el tiempo de duración de los experimentos y evitar un cansancio excesivo del sujeto.

2.3.4. Factores que afectan a la agudeza visual

Como segunda prueba de concepto, se estudió si la respuesta pupilar cambia su comportamiento ante distintas modificaciones que se ha comprobado que afectan a la agudeza visual (Kleinstein et al., 2021) (Brandt et al., 2021) (Johnson & Casson, 1995) de forma consecuente, es decir, si la pupila deja de responder antes en las situaciones donde se espera una agudeza reducida. En caso contrario, la eficacia de la respuesta pupilar a dameros como parámetro para evaluar la calidad de la visión quedaría en entredicho.

2.3.4.1. Reacción pupilar para distintos contrastes

En primer lugar, medimos la reacción pupilar ante estímulos presentados con distintos contrastes.

Para ello empleamos dameros con tamaños de escaque de 10, 2 y 0.83 arcmin, en seis sujetos jóvenes sin patología ocular conocida (promedio de edad: 27.3 ± 3.6). Realizamos las medidas para cuatro contrastes diferentes: 100%, 30%, 10% y 5%. Tanto el tablero de ajedrez como el fondo uniforme se muestran durante dos segundos. Al igual que en experimentos anteriores, cada tamaño de escaque aparece

doce veces divididas en 4 series de 3 presentaciones y las series se suceden en orden aleatorio.

En la Tabla 2 se muestran los casos en los que se ha observado respuesta pupilar para cada uno de los sujetos en las distintas condiciones estudiadas. Se entiende que hay respuesta cuando los sujetos presentan una disminución clara de tamaño pupilar tras el tiempo de reacción estimado (de 0.3 a 0.6 s). En algunas situaciones, marcadas con asterisco, la decisión no fue clara debido a la cuantía de la disminución o al tiempo de reacción.

Los resultados de la Tabla 2 muestran que el comportamiento general es el esperado, con la respuesta disminuyendo y desapareciendo para tamaños cada vez mayores al disminuir el contraste, consistente con lo que se ha observado para la agudeza visual. Por otro lado, también es importante destacar que, salvo dos excepciones que pueden ser falsos positivos, si no hay respuesta para un tamaño tampoco la hay para tamaños menores, lo que nuevamente apoya la idea de que hay una relación entre respuesta pupilar y agudeza visual.

La Fig. 22 muestra los resultados obtenidos para uno de los sujetos a modo de ejemplo. Aunque la magnitud de la respuesta se va reduciendo, para contraste 100% (arriba izquierda) aparece un cambio de tamaño pupilar en todos los tamaños, lo que encaja con una agudeza visual alta. Al disminuir el contraste la respuesta se hace menor llegando a desaparecer para los tamaños más pequeños, lo que es consistente con la reducción de la agudeza visual que es de esperar al utilizar estímulos de contraste reducido.

Todos los sujetos presentaron un cambio de tamaño pupilar muy claro para el tablero de 10 arcmin (correspondiente a tener agudeza visual decimal 0.1 o mejor) con contraste 100% y 30%. Y en general al disminuir el contraste, la respuesta pupilar se hizo menor, desapareciendo para tamaños pequeños de escaque. Sin embargo, el comportamiento pupilar varía entre individuos y es multifactorial, por lo que no siempre es fácil identificar cuándo el sujeto ha visto el estímulo o si el cambio de tamaño pupilar se debe a la presentación del estímulo. Esto puede explicar por qué encontramos algunos casos particulares que no siguen esta tendencia.

	Tamaño\Contraste	100%	30%	10%	5%
sujeto JM	10 arcmin	sí	sí	sí	sí
	2 arcmin	sí	sí	no	no
	0.83 arcmin	sí*	sí*	no	no
sujeto SM	10 arcmin	sí	sí	sí	no
	2 arcmin	sí	no*	sí	no
	0.83 arcmin	no	no	no	sí
sujeto FN	10 arcmin	sí	sí	sí	sí
	2 arcmin	sí	no	no	sí
	0.83 arcmin	no	no	no	sí
sujeto JR	10 arcmin	sí	sí	sí	sí
	2 arcmin	sí	sí	no	no
	0.83 arcmin	sí*	no	no	no
sujeto CR	10 arcmin	sí	sí	sí	sí
	2 arcmin	sí	sí	no	no
	0.83 arcmin	sí	no	no	no
sujeto MN	10 arcmin	sí	sí	no*	no*
	2 arcmin	no	no	no*	no
	0.83 arcmin	sí	no*	no	no*

Tabla 2. Disminución de tamaño pupilar para cada una de las condiciones presentadas. Un asterisco indica que existen dudas sobre la decisión.

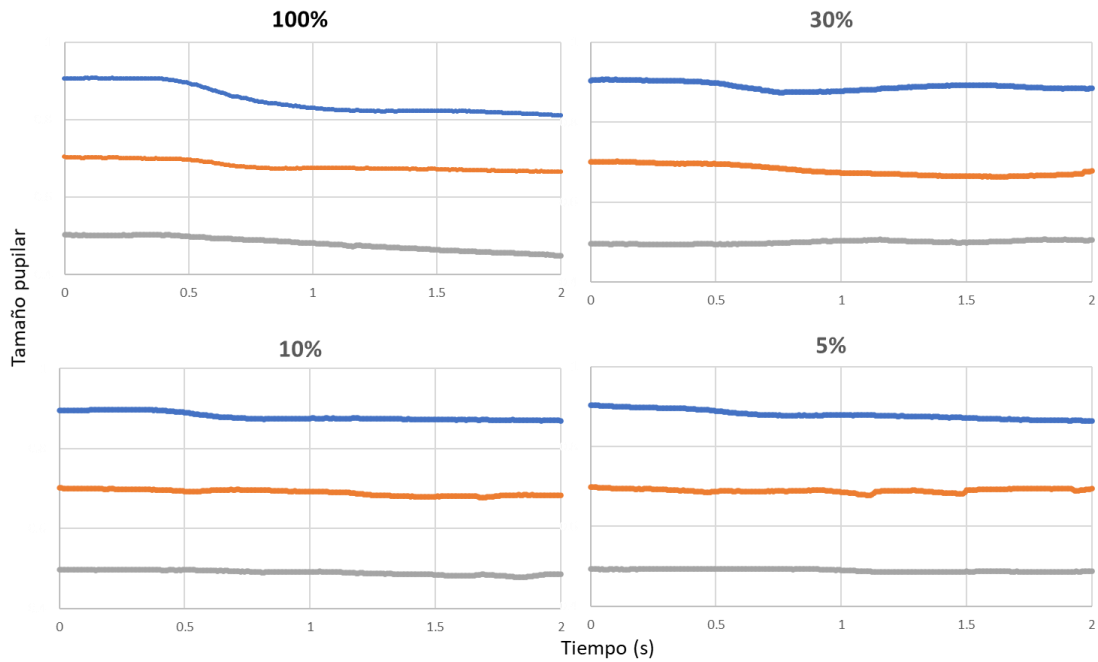


Figura 22. Respuesta pupilar del sujeto CR para daderos de distinto contraste y escaques de 10 (azul), 2 (naranja) y 0.83 (grises) arcmin. El origen de tiempo es el instante de presentación del estímulo.

El sujeto SM (Fig. 23) es un ejemplo que no sigue los resultados esperados para alguno de los tamaños mostrados. En el caso de tamaño de escaque 2 arcmin y contraste 30% la pupila aumenta de tamaño tras la presentación del estímulo y luego disminuye ligeramente a los 0.8 s, con lo que no se ve respuesta. Sin embargo, para contraste 10%, vuelve a aparecer una disminución de tamaño pupilar para esta resolución. Además, con el tablero al 5% de contraste la pupila disminuye para tamaño de escaque 0.83 arcmin, situación que no ocurría en el resto de los contrastes.

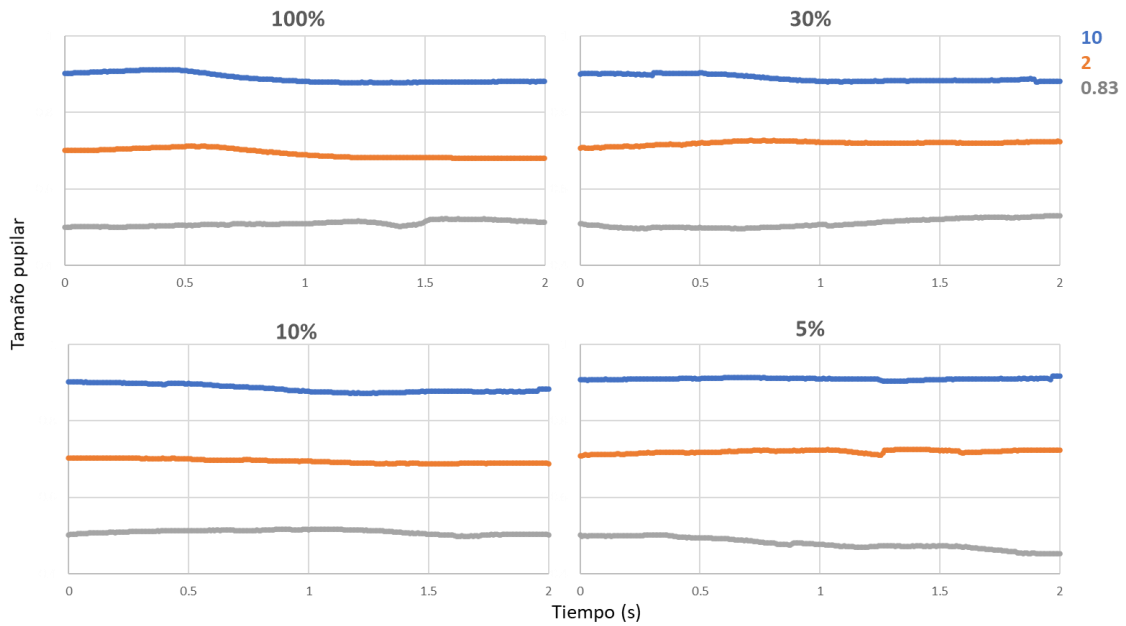


Figura 23. Resultados obtenidos para el sujeto SM. Tamaño pupilar para tamaño de escaque 10.00 (azul), 2.00 (naranja) y 0.83 arcmin (gris) para cada uno de los contrastes presentados. El eje de abscisas indica el tiempo en segundos y el eje de ordenadas el tamaño pupilar. T=0 indica el instante de presentación del estímulo.

También encontramos un caso singular en el sujeto FN, que muestra reacción pupilar aparente para los tres tamaños en contraste 5%, lo que no ocurría para contrastes mayores y no es lógico porque implicaría una agudeza visual demasiado alta para un contraste tan bajo.

Estos resultados no indican que, aunque en líneas generales la reacción pupilar sigue la tendencia esperada y parece relacionada con la agudeza visual, en los datos individuales encontramos casos que no siguen estas líneas, lo que puede resultar en un proceso difícil de automatizar.

2.3.4.2. Reacción pupilar en función del desenfoque

Entre los factores que afectan a la detección de un estímulo se encuentra el desenfoque. El desenfoque es el causante más común de la disminución de la agudeza visual. Si se estudia la agudeza visual de un sujeto ante distintos desenfoques, se puede determinar su ametropía. Por este motivo, es importante comprobar si la respuesta pupilar es resistente al desenfoque, es decir, si se produce una reacción cuando se proyectan daderos desenfocados sobre la retina cuando el tamaño de los escaques es suficiente para que se mantengan ciertas inhomogeneidades de intensidad, aunque los bordes no sean nítidos y se pierda contraste. Si se cumple esta premisa, se podría obtener de forma objetiva la refracción del sujeto basándonos en su respuesta pupilar en función del desenfoque.

A modo de comprobación preliminar, realizamos medidas en un sujeto joven miope moderado (-4.50 D) y las comparamos con los resultados obtenidos previamente en este sujeto llevando su corrección. Se presentaron tableros de ajedrez a 100% de contraste con tamaños de escaque de 33.33, 20, 10, 2 y 0.83 arcmin. La Fig. 24 muestra los resultados obtenidos sin corrección. Se observa una repuesta pupilar para los tres tamaños de escaque mayores, lo que significa que esta también se produce aunque los bordes de los escaques no estén nítidos sobre la retina. En cambio, para los dos tamaños restantes no hay reacción pupilar. Para tamaño de 0.83 arcmin aparece una disminución del tamaño pupilar a los 1.4 s, pero no se asocia al estímulo debido a que sería un tiempo de reacción demasiado elevado.

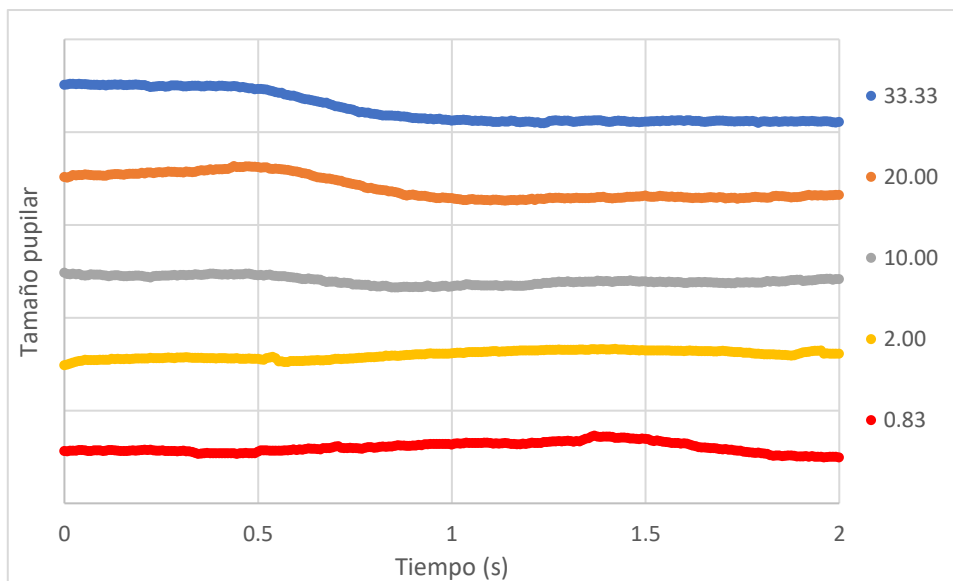


Figura 24. Reacción pupilar del sujeto CR sin corrección para tamaño de escaque 33.33 (azul), 0.00 (naranja), 10.00 (gris), 2.00 (amarillos) y 0.83 arcmin (rojos).

Si comparamos estos resultados con los obtenidos en el experimento anterior para este mismo sujeto mientras usaba su corrección habitual (Fig. 22 superior izquierda), comprobamos que presentaba reacción pupilar para todos los tamaños de escaque empleados en aquel experimento (10, 2 y 0.83 arcmin), mientras que sin corrección solo hay respuesta para el mayor de ellos y además es más reducida, lo que es consistente con la pérdida de agudeza visual que produce la miopía sin corregir.

Este comportamiento apoya la hipótesis de que cuando el sujeto está corregido su pupila debe responder con daderos de tamaño mínimo, lo que puede emplearse para elaborar un protocolo de refracción objetiva. Para comprobar la viabilidad de esta idea realizamos un experimento empleando varias lentes de prueba positivas para alterar el estado refractivo de dos sujetos jóvenes, uno emétrope y otro miope de -4.5 D pero que portaba lentes de contacto con su corrección. Para ello diseñamos y construimos mediante impresión 3D unas gafas que nos permiten colocar delante del sujeto las lentes a una distancia de 12 mm (ver Fig. 8). Las gafas constan de unos railes que permiten el desplazamiento horizontal de las lentes de forma que queden centradas para diferentes distancias interpupilares.

Durante el experimento, se mostraron cuatro tamaños de escaque de 10, 3.33, 2 y 1.43 arcmin durante dos segundos, con dos segundos de fondo gris uniforme antes de cada presentación. Cada tamaño de escaque se mostró 15 veces, en 5 series de 3 presentaciones cada una y las medidas se repitieron sin lente y con lentes de +1.5 y +2.0 D.

La Fig. 26 muestra que para mejor corrección ambos sujetos muestran respuesta pupilar en todos los tamaños pero también cuando miopizamos con +1.5 D aunque algo reducida en algunos casos. Con la lente de +2.0, uno de los sujetos deja de tener respuesta para el tamaño menor, pero para el otro sujeto sigue habiendo respuesta, aunque mínima, incluso para este tamaño. Esta situación no es muy alentadora ya que sugiere que el método no es muy sensible a errores de foco.

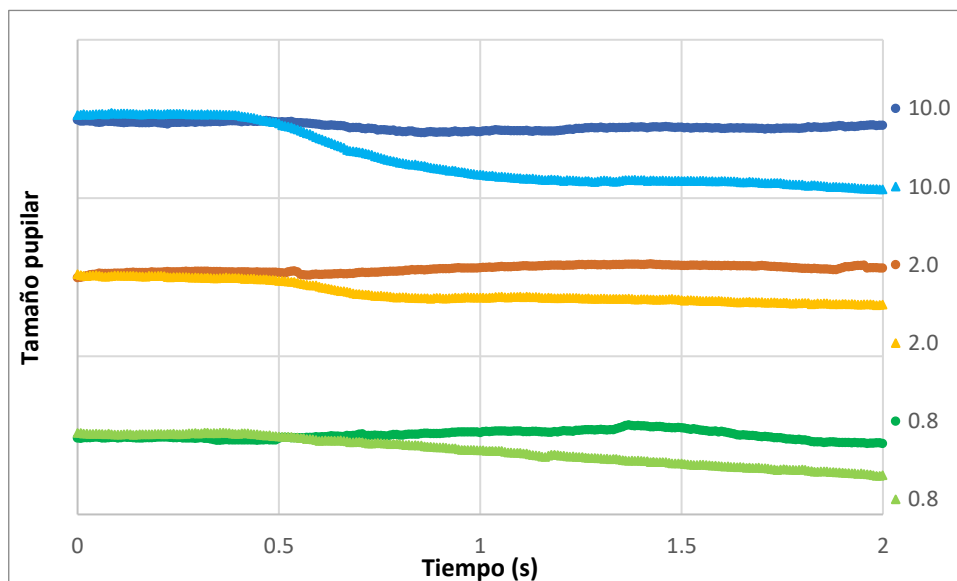


Figura 25. Resultados obtenidos para el sujeto en el experimento anterior para contraste 100% cuando llevaba su corrección (triángulos, tonos claros) y con su miopía sin corregir (círculos, tonos oscuros). Los datos en azul representan el tamaño pupilar para tamaño de escaque 10, los naranjas 2 y los verdes 0.83. El eje de abscisas indica el tiempo en segundos y el eje de ordenadas el tamaño pupilar.

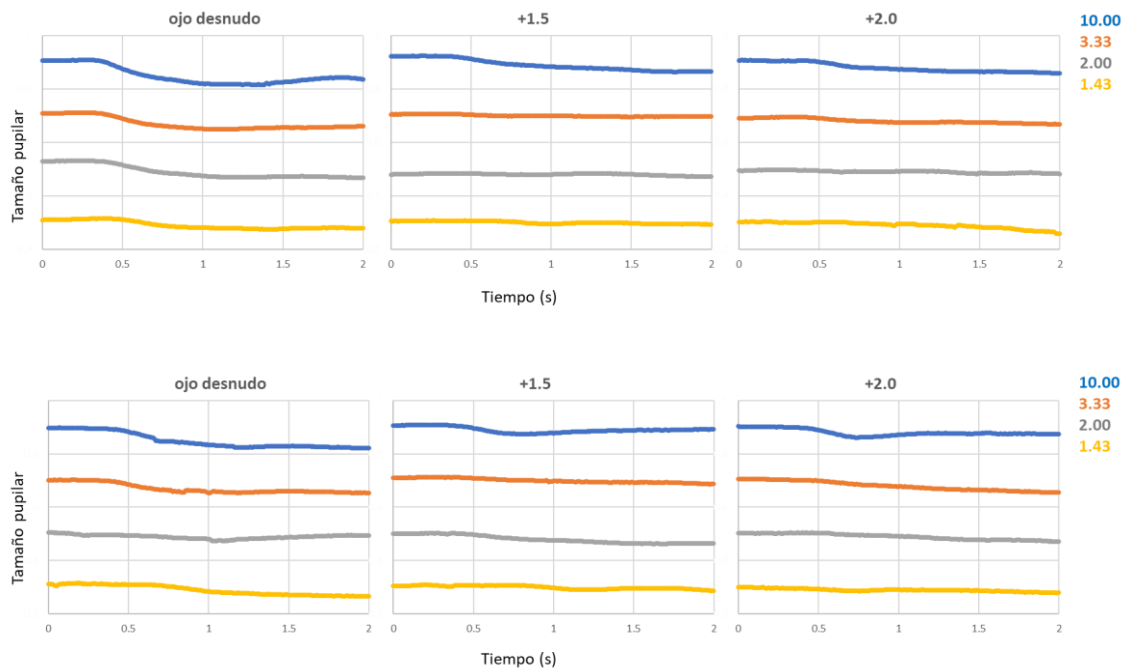


Figura 26. Resultados obtenidos para los dos sujetos sin lente (izquierda), con lente de +1.5 D (centro) y con lente de +2.0 D (derecha).

El objetivo de esta tesis es encontrar un método objetivo para obtener la refracción subjetiva. Para que este método sea adecuado, debe ser capaz de identificar pequeños cambios en el desenfoque. Los métodos de refracción subjetiva tradicionales operan en saltos de 0.25 D, por lo que es necesario comprobar si la respuesta pupilar es sensible a diferencias de esta magnitud. Para ello, realizamos medidas en tres sujetos jóvenes (promedio de edad = 33.33 ± 8.08) emétopes o emetropizados con su corrección habitual. Durante el experimento, se mostraron únicamente tres tamaños de escaque (10, 2.5 y 1.25 arcmin, correspondientes a agudezas visuales decimales de 0.1, 0.4 y 0.8, respectivamente) para no alargar excesivamente la prueba. Los saltos en agudeza se tomaron grandes para evitar que los sujetos vieran todos los tamaños o no vieran ninguno. Cada presentación duró dos segundos, seguidos de dos segundos de fondo gris uniforme y se repitieron 12 veces por tamaño repartidas en 4 series de 3 ciclos. Este mismo procedimiento se repitió con los sujetos llevando lentes de +0.25, +0.50 y +0.75 D.

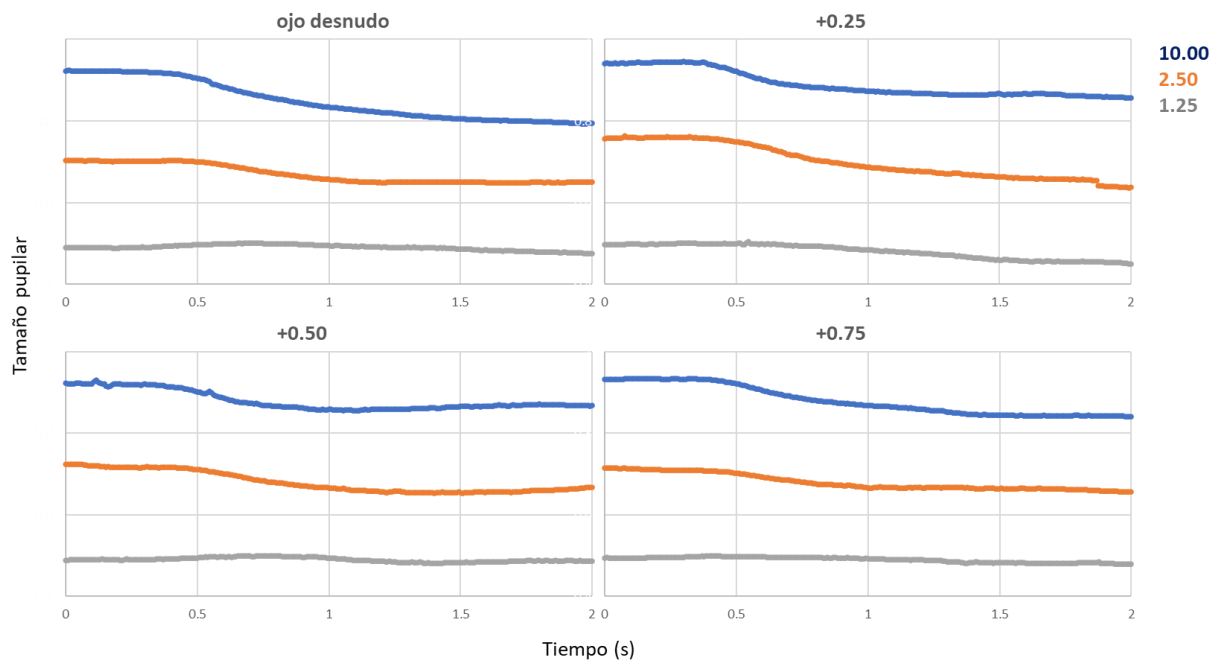


Figura 27. Respuesta pupilar de uno de los sujetos en distintos estados refractivos para escaques de 10 (azul), 2.5 (naranja) y 1.25 arcmin (gris).

En la Fig. 27 se muestra los resultados obtenidos para uno de los sujetos. En este caso se observa respuesta pupilar clara para los tamaños de escaque de 10 y 2.5 arcmin, tanto cuando el sujeto lleva su corrección habitual como cuando se le han añadido lentes positivas para simular miopía. Para el tamaño más pequeño, la magnitud de la respuesta pupilar va variando con las distintas condiciones, de forma que desaparece con las lentes de +0.75 D.

De este modo, aunque la respuesta pupilar se ve afectada por el desenfoque, con este método parece dudoso que se tenga la sensibilidad suficiente para distinguir el mejor foco del sujeto con una precisión comparable a las técnicas tradicionales. Sin embargo, este hecho puede haberse visto influenciado por el protocolo de medidas que se empleó y sería posible que una optimización del mismo permitiera mejorar la efectividad del método además de reducir la duración de la prueba. En ambos sentidos sería beneficioso poder automatizar la detección de la respuesta pupilar en lugar de depender de la decisión del experimentador, cosa que requiere un tiempo variable,

especialmente en los casos dudosos, y reintroduce en el proceso una componente subjetiva que pretendíamos eliminar.

2.4. Criterio objetivo de respuesta pupilar

Hasta ahora se ha usado un análisis cualitativo de las curvas basado en un criterio visual por parte del experimentador para comprobar si existe respuesta pupilar o no. Sin embargo, en ocasiones es difícil decidir si ha habido respuesta porque los comportamientos son complejos y la decisión puede depender del observador. Esto último hace que el criterio visual no sea una metodología adecuada para implementar métodos de medida de la agudeza visual o de refracción objetivas, porque aunque se elimina la subjetividad de las respuestas del sujeto se introduce la del operador. Otro problema que encontramos con este criterio es que es excesivamente lento.

Para solucionar estos problemas sería deseable establecer un criterio numérico objetivo que clasifique las reacciones pupilares de forma automática.

El criterio más sencillo y fácil de implementar para decidir si ha habido respuesta pupilar o no sería comprobar los tamaños de pupila antes y después del estímulo para comprobar si ha habido una miosis que pueda asociarse a la presentación del damero.

Los parámetros libres de este criterio objetivo serían el tiempo de respuesta y el umbral de respuesta, es decir, el intervalo que se deja transcurrir entre la presentación y la medida del tamaño pupilar post-estímulo y el valor mínimo de cambio de tamaño para afirmar que ha habido reacción respectivamente. Establecer un tiempo de respuesta es lógico porque todas las reacciones del cuerpo humano requieren un tiempo para desencadenarse y los experimentos anteriormente descritos indican que así ocurre en este caso. El umbral podría no ser necesario, es decir, podría tomarse como respuesta cualquier reducción pupilar no nula, pero parece conveniente para evitar que pequeños errores en la medida del tamaño pupilar puedan producir falsos positivos.

2.4.1. Umbral de caída

Para encontrar un umbral numérico que nos permita diferenciar si ha habido o no respuesta pupilar, calculamos el cambio de tamaño pupilar tras la aparición del estímulo a partir de cada curva de evolución temporal obtenida anteriormente. La Fig. 28 muestra dos ejemplos de comportamiento pupilar para ilustrar el procedimiento empleado. Como tamaño de partida, usamos el promedio del tamaño pupilar del sujeto en 0.1 s tras la aparición del estímulo (naranja), cuando el sujeto aún no ha sido capaz de procesar el cambio de estímulo. Para estimar el tamaño final, promediamos el tamaño pupilar en el intervalo de 0.9 a 1 s. tras la aparición del estímulo (verde). La elección de estos intervalos temporales se basa en los comportamientos observados en las pruebas anteriores. Dado que la pupila es muy inestable, no conviene tomar el tamaño pre-respuesta con demasiada antelación, puesto que puede cambiar por causas que no tienen relación con la presentación del damero. Por otro lado, hemos observado que la respuesta pupilar tarda un tiempo relativamente largo en comenzar y es relativamente lenta pero tiende a completarse en periodos del orden de 1 segundo.

Cuantificamos la magnitud de la respuesta mediante la diferencia entre el tamaño inicial y el tamaño final. Un valor positivo indica que la pupila se ha hecho más pequeña tras aparecer el escaque, mientras que un valor negativo indica que la pupila ha aumentado de tamaño. A esta diferencia la llamaremos caída. En la Tabla 3 se muestran los resultados para los ejemplos de la Fig. 28.

Este modelo se aplicó a todos los datos obtenidos en las pruebas de concepto anteriormente descritas para comprobar si proporciona resultados consecuentes y para intentar determinar si es necesario establecer un umbral de respuesta y estimar su valor en caso afirmativo.

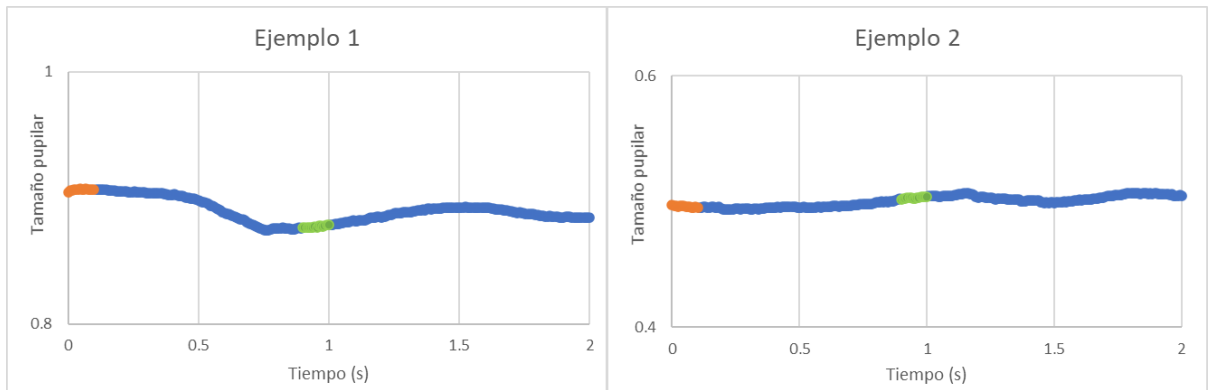


Figura 28. Ejemplos de repuesta pupilar para dos dameros. En naranja y en verde se muestran los intervalos de tiempo promediados para calcular los tamaños de pupila pre y post-estímulo respectivamente.

	Tamaño pre-estímulo	Tamaño post-estímulo	Caída	Respuesta pupilar tras damero
Ejemplo 1	0.91	0.88	0.03	Disminuye tamaño pupilar
Ejemplo 2	0.50	0.50	-0.01	Aumenta tamaño pupilar

Tabla 3. Valores numéricos y resultado cualitativo para las curvas de dinámica pupilar de la Fig. 28.

2.4.1.1. Cálculo de la caída en las pruebas de concepto

En las Fig. 29 a 34 se muestran las caídas calculadas con los datos presentados en apartados anteriores. Estos valores se emplearán en el siguiente subapartado para comprobar si existe un umbral que permita determinar si el sujeto ha percibido o no el estímulo.

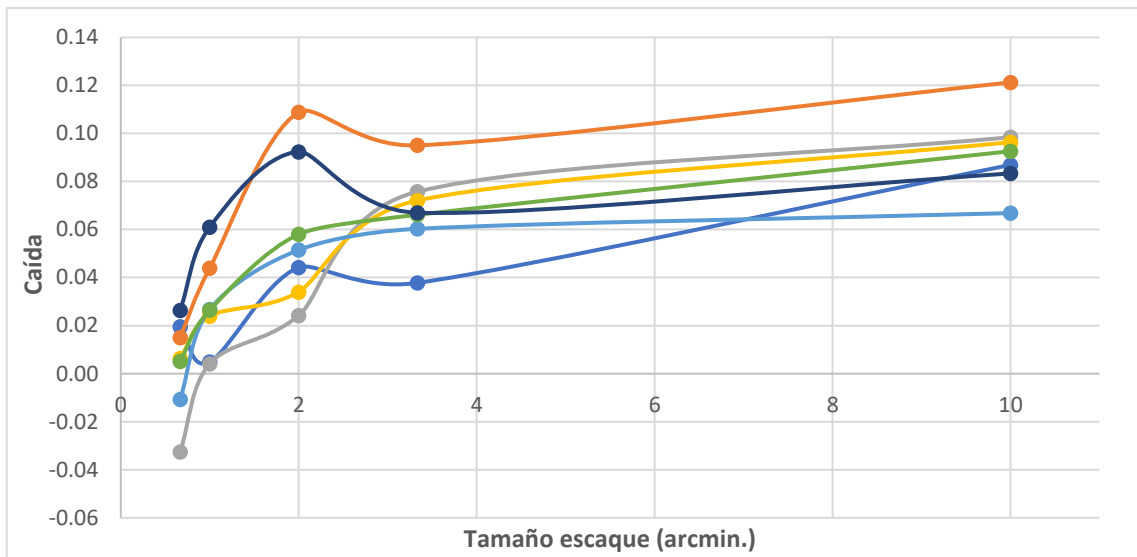


Figura 29. Caída en función de la resolución del estímulo calculada a partir de los datos del apartado 2.3.1. Cada color representa a un sujeto.

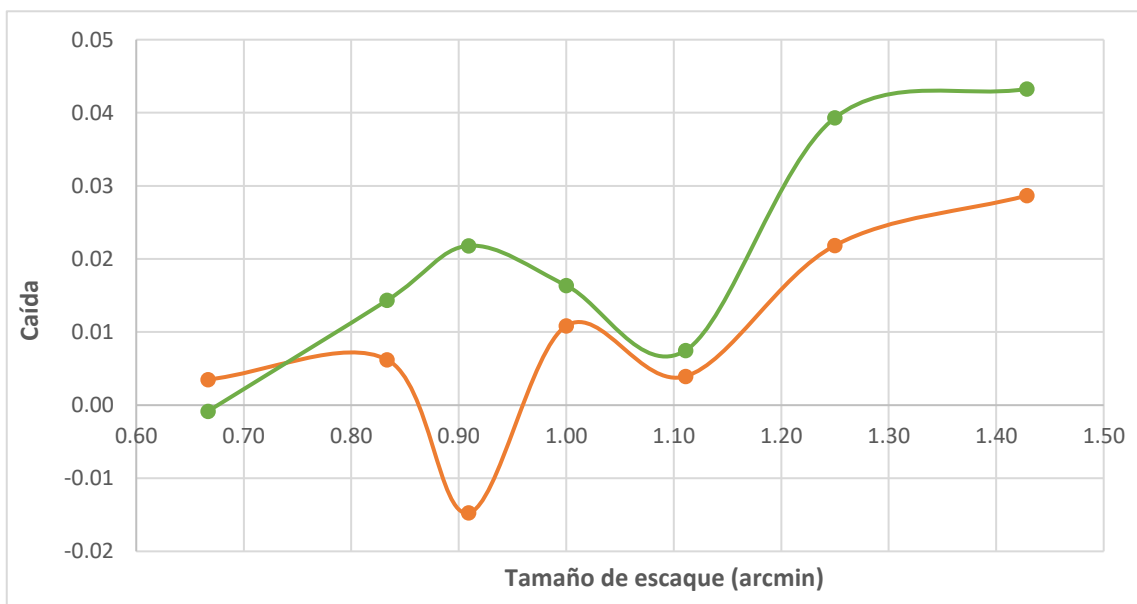


Figura 30. Caída en función de la resolución del estímulo calculada a partir de los datos del apartado 2.3.2. Cada color representa un sujeto.

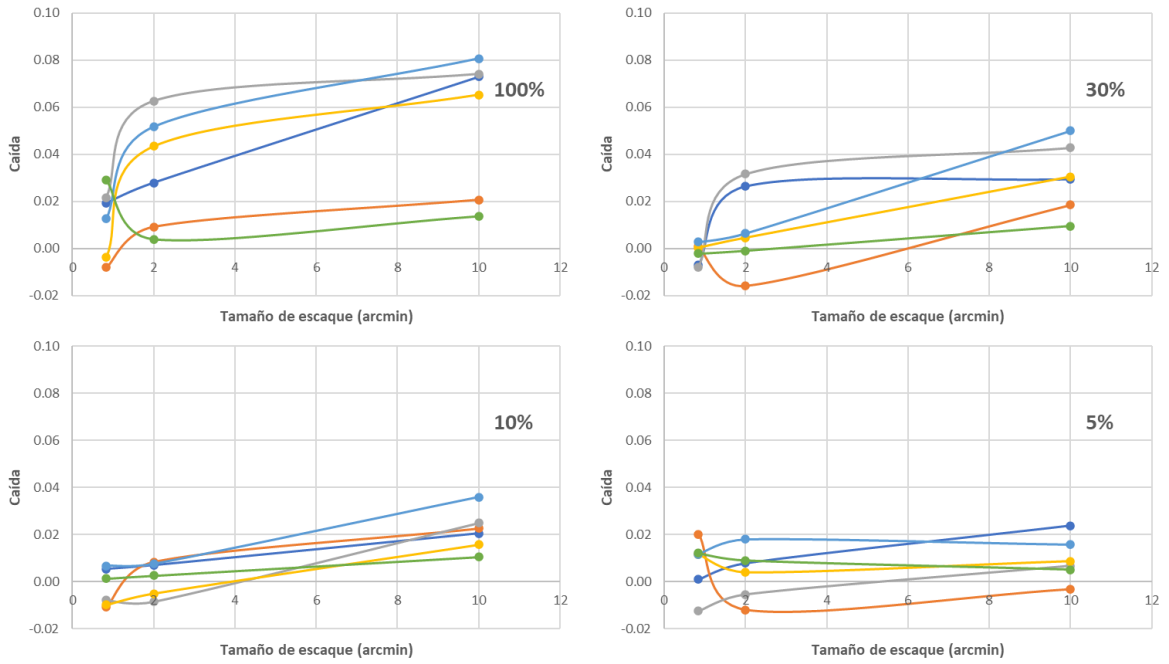


Figura 31. Caída en función de la resolución del estímulo calculada a partir de los datos del apartado 2.3.4.1. Cada color representa un sujeto.

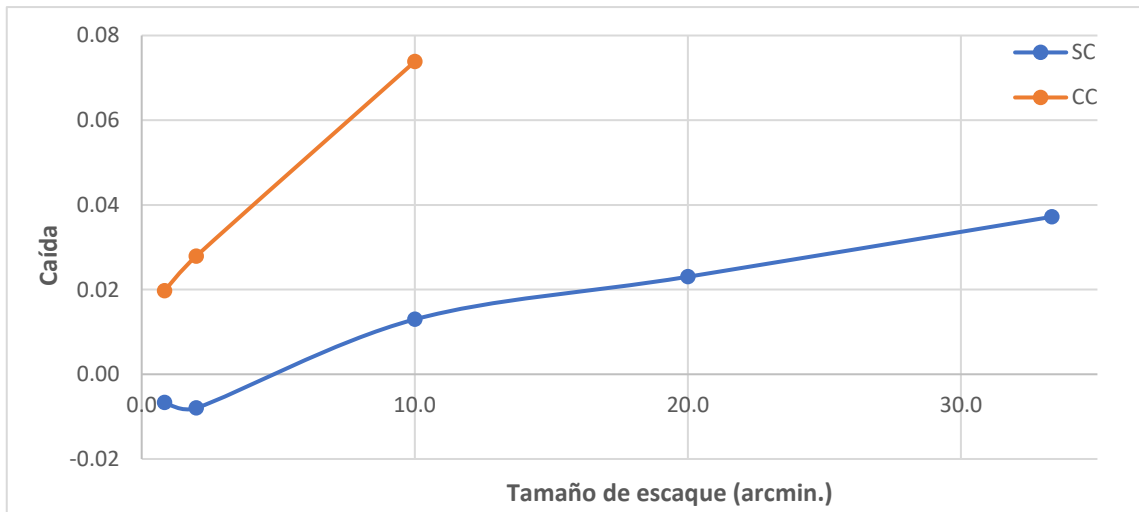


Figura 32. Caída en función de la resolución del estímulo calculada a partir de los datos del apartado 2.3.4.2. Cada color representa una condición refractiva (azul sin corrección y naranja con corrección).

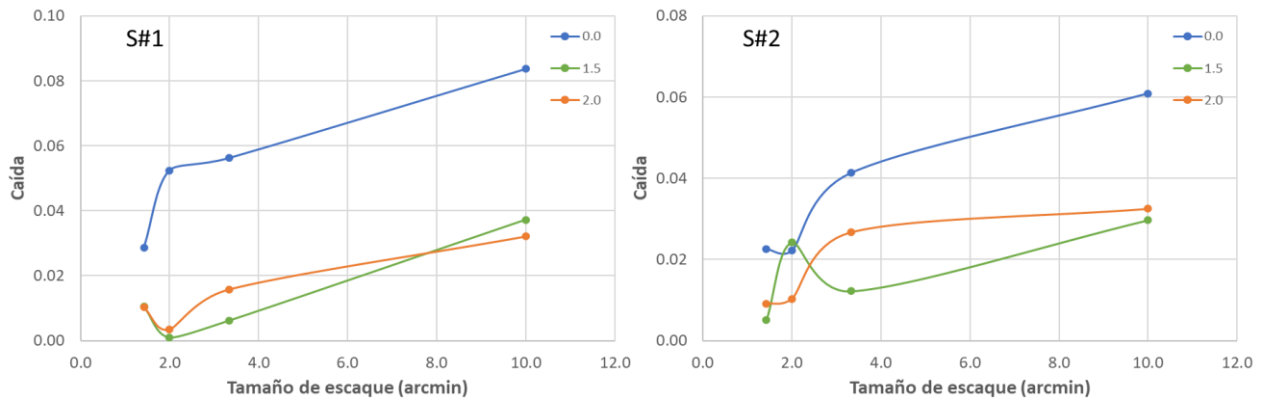


Figura 33. Caída en función de la resolución del estímulo calculada a partir de los datos del apartado 2.3.4.2. Cada color representa un desenfoque.

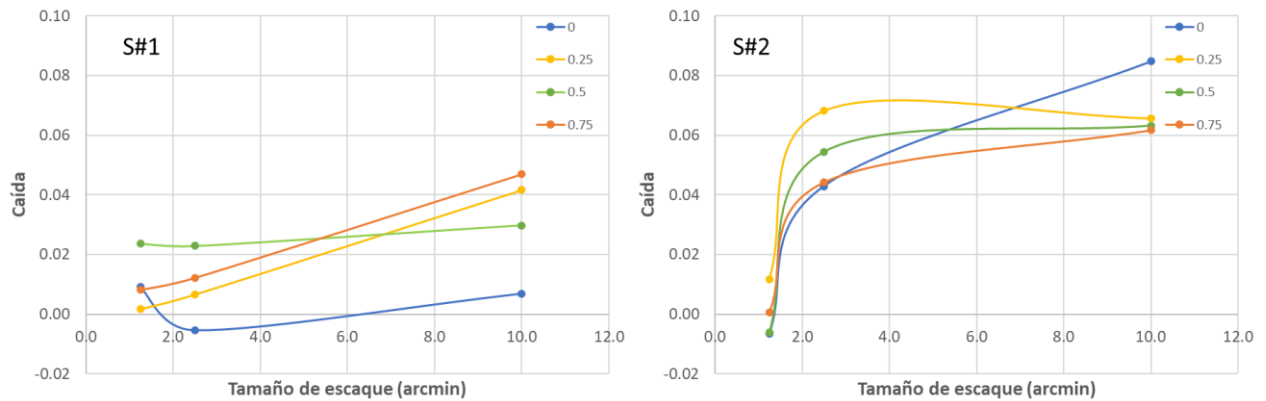


Figura 34. Caída en función de la resolución del estímulo calculada a partir de los datos del apartado 2.3.4.2. Cada color representa un desenfoque.

La serie de figuras presentadas en este apartado también podrían servir para determinar si el tamaño de la respuesta puede relacionarse cuantitativamente con la resolución del damero presentado. Como se ha mencionado anteriormente, esto permitiría emplear dicha relación para optimizar el protocolo de medida haciéndolo más breve y preciso. En líneas generales, puede verse que la caída tiende a disminuir al reducirse el tamaño de escaque. Sin embargo, los comportamientos individuales son un tanto erráticos y no se ve una forma funcional clara y consistente para todos los casos. Para determinar la posible existencia de dicha forma funcional sería necesaria

una batería de medidas más completas en una población mayor y con un mayor número de condiciones que pueden alterar la magnitud de la respuesta pupilar.

2.4.1.2. Búsqueda del umbral numérico

Una vez calculada la caída para cada sujeto y condición realizada en los experimentos anteriores, intentamos establecer un criterio numérico para categorizar las respuestas pupilares de forma automática y de esta forma encontrar un sistema más eficiente que la identificación visual por parte de experimentador.

De forma generalizada, en todos los experimentos se preguntó a los sujetos qué tamaños de estímulo habían visto tras cada prueba. Esta pregunta no fue lo suficiente concreta como para obtener a partir de ella la agudeza visual subjetiva, sino más bien un comentario general para determinar si el rango de tamaños mostrado era el adecuado. Sin embargo, esta información nos permitió a posteriori clasificar los datos de caída en tres categorías: las situaciones en las que el sujeto afirmó ver el estímulo (V), aquellas en las que no lo vio (NV) y otras en las que no tuvo clara su respuesta o no se le preguntó y por tanto se descartaron para este análisis. En la Tabla 4 puede verse el número de datos en cada categoría.

En la Fig. 35 se representan todas las caídas para cada categoría. Los datos mostrados en azul corresponden a estímulos visuales identificados por el sujeto y los naranjas a aquellos que no logró identificar.

Como se aprecia en la Fig. 35 algunos casos V tienen una caída muy pequeña o casi nula, es decir, aunque el sujeto logró ver el estímulo no se produjo respuesta o, más probablemente, fue compensada por otros factores. Por otro lado, alrededor de la mitad de los casos NV tienen caídas positivas que serían interpretadas como respuesta pupilar si no se establece un umbral. Teóricamente sería posible que estuviéramos ante reacciones pupilares reales por algún mecanismo autónomo que no produzca estímulo visual para el sujeto. Sin embargo, dado que el promedio de caída en el conjunto de eventos NV es prácticamente nulo, es más probable que se trate de una

cuestión de variabilidad estadística debida al hecho de que nuestra pupila está cambiando de tamaño constantemente por múltiples factores.

Experimento	Datos Totales	V	NV	No se usaron
Prueba de concepto	35	26	9	0
Sensibilidad de la respuesta	14	4	5	5
Contraste	72	20	34	18
Desenfoque	53	26	18	9
TOTAL	174	76	66	32

Tabla 4. Número de datos disponibles para determinar el umbral de respuesta.

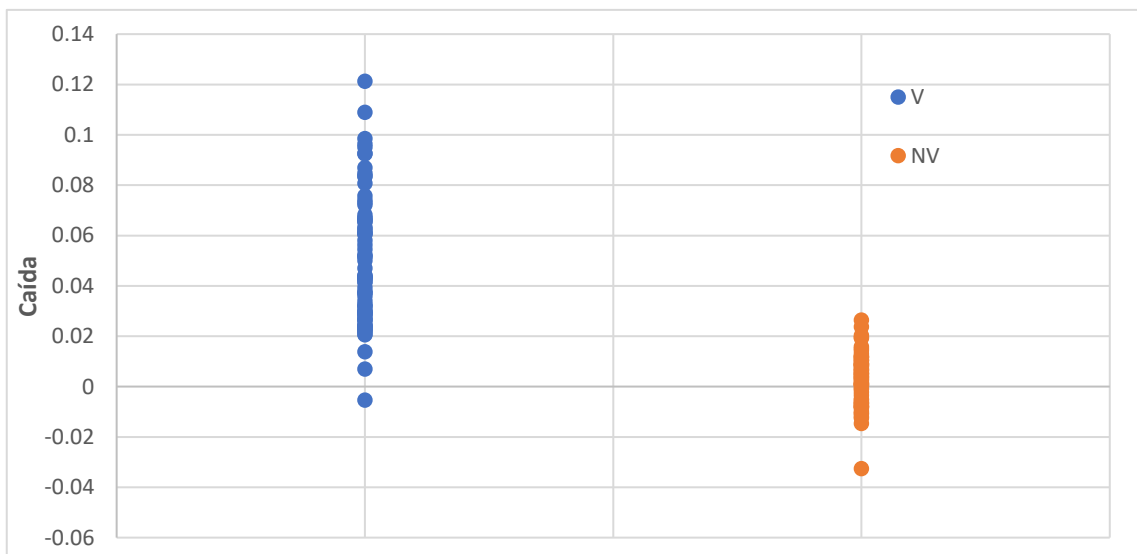


Figura 35. Caídas del tamaño pupilar cuando el sujeto afirmó ver (azul) o no ver (naranja) el estímulo.

Desafortunadamente, en la Fig. 35 puede verse que las nubes de puntos presentan cierto grado de solapamiento, de manera que no existe un valor umbral de caída que permita discernir inequívocamente si un suceso es V o NV. El valor que produce menor número de errores (falsos positivos o negativos) en nuestra colección de datos es 0.02. Tomando esta cantidad como caída umbral, se clasificaron correctamente el 96.05% de los datos de la categoría V (73 medidas de las 76) y el 95.45% de los datos NV (63 de 66), obteniéndose 3 falsos positivos (3.95%) y 3 falsos negativos (4.55%). En promedio, este criterio objetivo clasifica correctamente el 95.75% de los datos.

Aunque los porcentajes de acierto son altos para un criterio de decisión tan simple, cabe preguntarse si podrían mejorarse con un procedimiento más elaborado. Teniendo en cuenta que la dinámica pupilar tiene una estructura compleja, nos planteamos si un sistema basado en redes neuronales podría "aprender" a aislar el patrón de la respuesta pupilar que buscamos para ofrecer porcentajes de acierto más elevados.

2.4.2. Red neuronal

El comportamiento de la pupila es complejo y multifactorial. En ausencia de estímulo el tamaño de la pupila no es estable en general sino que fluctúa por varios mecanismos distintos. Además, la respuesta ante un estímulo podría verse afectada por varios factores que alteren su magnitud y/o el tiempo de reacción. Por estos motivos las curvas de dinámica pupilar cuando se presenta un estímulo son muy variables y difíciles de interpretar. Incluso cuando se realizan promedios, como es nuestro caso, la casuística es variada y la decisión de si ha habido respuesta o no (por no hablar de la magnitud de la misma) depende del criterio del observador y requiere de un aprendizaje por su parte. Esto es particularmente ostensible en las cercanías del umbral de detección, que por otro lado es el rango de mayor interés para nuestra aplicación.

Actualmente existen sistemas de aprendizaje automático, conocidos como redes neuronales artificiales. En las redes neuronales la máquina "aprende" a reconocer los patrones asociados a una respuesta para tomar la decisión de manera automática.

Este procedimiento, además de automatizar el proceso, podría agilizar los tiempos de presentación pues se requeriría un menor número de repeticiones si se consigue un funcionamiento fiable.

Las redes neuronales son un modelo computacional que combina varias capas de procesamiento. Las redes más simples constan de tres capas (entrada, oculta y salida), pero existen redes más complejas llamadas redes neuronales profundas, que están formadas por capa de entrada, varias capas ocultas y una capa de salida. A su vez, se utilizan elementos simples que trabajan en paralelo, tomando inspiración de sistemas nerviosos biológicos. Las redes constan de un conjunto de unidades que se conectan entre sí, llamadas neuronas o nodos (Abbot et al., 2007). Las conexiones entre unidades están representadas por pesos, que son números positivos o negativos. Los números son positivos cuando una neurona excita a otra y negativos cuando la inhibe. Cuanto mayor sea el peso, más influencia tiene una unidad sobre otra.

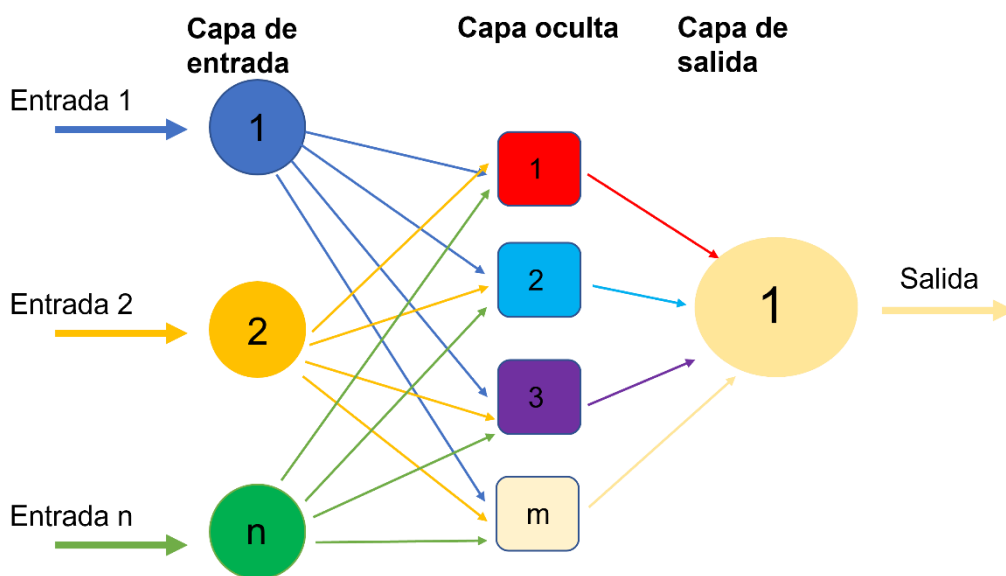


Figura 36. Esquema del funcionamiento de una red neuronal, donde n y m representan el número de entradas y salidas, respectivamente.

El proceso de aprendizaje de una red neuronal es simple. La información llega a las neuronas mediante entradas, que pueden ser directamente las entradas definidas por el usuario o las salidas de neuronas anteriores si se trata de una red neuronal de varias capas. Así, las entradas activan las capas de unidades ocultas y esta información llega a las unidades de salida. La neurona asigna a cada entrada un peso y con el sumatorio de esos pesos da una señal de salida. Si esa señal de salida supera un valor umbral, la neurona activa las neuronas con las que esté conectada (Dawson & Wilby, 1998). La forma de asignar el peso a cada entrada es aleatoria en un principio. Posteriormente se basa en el método de retropropagación para modificar los pesos asignados, es decir, se compara la salida que produce una red con la salida que debería producir (aquella fijada por el usuario) y se emplea esta diferencia para recalculer los pesos asignados. Una vez se ha completado la fase de entrenamiento, la red será capaz de clasificar los elementos de entrada basándose en el aprendizaje adquirido durante dicha fase.

Existen distintos tipos de redes neuronales. En nuestro caso nos decidimos por el tipo de red de reconocimiento de patrones. Este tipo de red se emplea para el reconocimiento automático de patrones y regularidades en los datos. Se basan en emplear para su entrenamiento datos de entrada a los que se asigna una etiqueta, a modo clasificatorio, generando las diferentes categorías. Posteriormente, un procedimiento de aprendizaje genera un modelo que permite clasificar los datos de entrada según la categoría más probable de todas las disponibles.

Nuestro propósito fue entrenar la red mostrándole datos de evolución del tamaño pupilar cuando el sujeto vio el estímulo y cuando no. De esta forma, la red debería ser capaz encontrar algún patrón que le permita distinguir si hay respuesta incluso en los casos más dudosos para el experimentador.

La red se creó en Matlab (The MathWorks Inc., Natick, EEUU), utilizando la herramienta específica para ello. El primer paso fue categorizar los datos disponibles empleado un sistema binario para asignarlos a la categoría V (el sujeto ve el estímulo) o NV (no lo ve) basándonos en las respuestas subjetivas que proporcionadas por los sujetos a lo largo de los experimentos. Los casos sin respuesta o dudosos se

descartaron. En total se recopilaron 66 datos de la categoría NV y 74 datos de la categoría V.

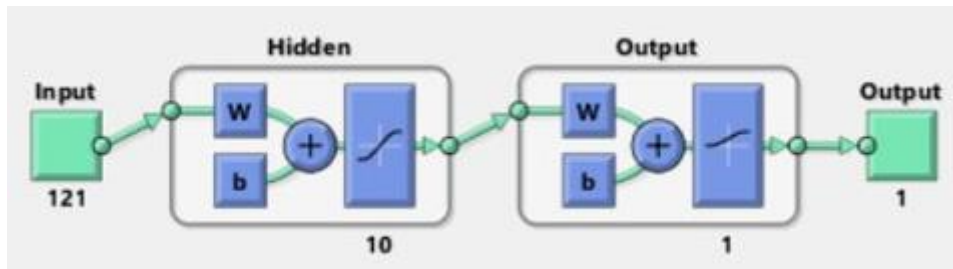


Figura 37. Esquema del funcionamiento de la red neuronal empleada. Consta de una capa de entrada con 121 neuronas (número de datos de entrada). W y b representan cada neurona individual, hasta hacer un total de 10 neuronas en la capa oculta (*hidden*), y una neurona en la capa de salida (*output*).

Se empleó una red neuronal simple de tres capas: entrada, capa oculta y salida (ver Fig. 37). El número de neuronas de la capa de entrada viene definido por el número de características de cada dato de entrada. En nuestro caso, cada dato individual consiste en una secuencia de 121 datos de tamaño pupilar medido a lo largo del tiempo, por lo que la capa de entrada consta de este número neuronas. La capa de salida la compone una única neurona ya que el resultado que se espera de la red es la asignación de la secuencia a una categoría (V o NV). La red que aparece en la figura está formada por 10 neuronas en la capa oculta. Sin embargo, la elección del número de neuronas en esta capa es crucial en el resultado obtenido y se analizará más adelante.

En el proceso de constitución y comprobación de la red se distinguen tres etapas: entrenamiento, validación y pruebas. Cada una requiere cierta cantidad de datos por lo que repartimos los disponibles de forma aleatoria. Asignamos el 70% de las muestras al entrenamiento, puesto que a partir de ellos se genera realmente la red neuronal. En esta fase se calculan los pesos de las conexiones entre neuronas. Otro 15% se reservó para la validación. Los datos de validación no se utilizan para modificar la red sino para obtener una serie de métricas que permiten evaluar el progreso del

autoaprendizaje. Esta etapa se ejecuta en paralelo al entrenamiento y si se obtienen valores inadecuados de las métricas, el entrenamiento se detendrá para que el operador ajuste el número de neuronas. Por último, el grupo de datos asignado para pruebas (15% restante) sirve para comprobar el rendimiento de la red neuronal tras finalizar el entrenamiento. De este modo, se contó con 100 muestras para el entrenamiento (50 de cada categoría) y 21 para cada una de las otras dos etapas: 11 de NV y 10 de V para validación y 5 de NV y 16 de V para pruebas.

La calidad de la red tras su entrenamiento se puede evaluar con el porcentaje de datos que se han identificado correctamente de cada una de categoría (V y NV) para cada grupo (entrenamiento, validación y pruebas), así como en conjunto. Estos resultados se suelen presentar en forma de tablas llamadas matrices de confusión. En la Fig. 38 se muestran las matrices de confusión para una red neural de 10 neuronas. Como se comprobará en el próximo apartado, este es el tamaño de red que mejores resultados nos ha dado.

La figura se divide en cuatro segmentos: datos de fase de entrenamiento, validación, pruebas y conjunto total de datos. Cada uno de los segmentos cuenta a su vez con 9 casillas. Las columnas corresponden a categorías de datos de entrada, es decir, a las etiquetas asignadas por el usuario en función de la respuesta del sujeto, y las filas a categorías de salida, es decir, a las etiquetas asignadas por la red neuronal tras el entrenamiento. Las celdas coloreadas en verde y naranja indican el número de aciertos y fallos (falsos positivos o falsos negativos) de la red, respectivamente. En las casillas blancas se muestran los porcentajes de aciertos (en verde) y fallos (en rojo) para cada categoría. Por último, la casilla coloreada en azul muestra el porcentaje total de aciertos y fallos.

En la Fig. 38 superior izquierda se ve el resultado de las 100 muestras asignadas al entrenamiento. En este caso, el grupo de entrenamiento cuenta por azar con 50 muestras de cada categoría, pero este reparto homogéneo no es un requerimiento del sistema. La categoría sin respuesta pupilar aparece representada en la primera columna. De esta categoría, 48 casos fueron identificados correctamente por la red (96.0 %). Para la categoría V, que aparece en la segunda columna, se identificaron

correctamente 49 (98.0 %). En promedio, en la fase de entrenamiento el 97% de los datos se clasificaron correctamente.

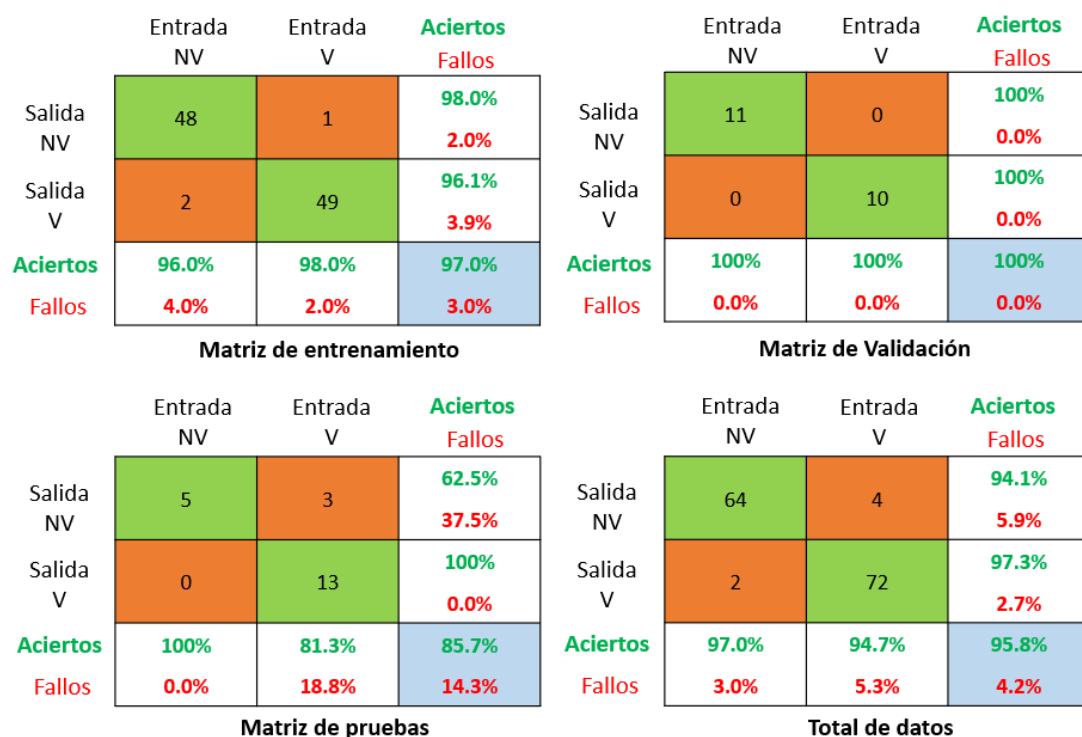


Figura 38. Matrices de confusión de la red neuronal para la fase de entrenamiento, validación, pruebas y total de datos.

Los resultados del proceso de validación pueden observarse en la figura superior derecha. En este caso 11 muestras se asignaron a la categoría NV y 10 a la categoría V. En ambos casos se clasificaron correctamente el 100% de las muestras.

La figura inferior izquierda nos muestra los datos de pruebas. Los 5 datos de la categoría NV se clasificaron correctamente mientras que para la categoría V la red acertó en 13 ocasiones (81.3%) y cometió 3 fallos al clasificar los 16 datos disponibles. El porcentaje de aciertos en este caso es menor que en los anteriores, situación típica dado que los datos de pruebas intervienen en la creación de la red neuronal.

La figura inferior derecha muestra un resumen del conjunto de datos acumulando los resultados de los tres grupos de análisis. Del total de 66 datos de la categoría NV, la red clasificó correctamente el 97.0% y el 94.7% de los 76 datos de la categoría V.

Otra forma de analizar el funcionamiento de la red neuronal creada es mediante el porcentaje de los datos de salida corresponde a la categoría adecuada (análisis por filas en la matriz de confusión). En el caso de nuestra red, en la fase de entrenamiento se clasificaron 49 datos como NV. El 98% de ellos correspondían realmente a dicha categoría, mientras que el 2% restante eran datos de la categoría V. De los 51 datos clasificados como V, el 96.1% de ellos correspondían realmente a esa categoría. En la fase de validación las coincidencias fueron del 100% para ambas categorías. Este porcentaje también se alcanzó en el grupo de pruebas para los datos de salida V, es decir, no hubo falsos positivos. En cambio, solo el 62.5% de los datos que la red clasificó como NV pertenecían realmente a esa categoría, lo que implica que nuestra red está detectando falsos negativos y subestimando el número de datos de la categoría V en esta etapa. Finalmente, muéstralos resultados globales muestran que el 94.1% de los datos categorizados como NV y el 97.3% de los clasificados como V pertenecían realmente a esas categorías.

2.4.2.1. Elección del número de neuronas

Como se ha mencionado previamente el número de neuronas es crítico para el buen funcionamiento de una red neuronal. Un número excesivo de neuronas, además de incrementar el tiempo de entrenamiento, podría causar que la red particularice cada caso individual en lugar de encontrar las características comunes de cada categoría. Por el contrario, si se utilizan muy pocas neuronas, la red neuronal puede ser incapaz de resolver el problema planteado.

El tamaño de la red debe depender de la complejidad del problema y del tamaño de la muestra de entrenamiento. Si el problema es demasiado complejo, una red pequeña no captura la casuística y se pueden multiplicar tanto los falsos positivos como los falsos negativos. Por otro lado, si la muestra de entrenamiento es pequeña, como es

nuestro caso, una red muy grande se hace muy específica de los comportamientos individuales y no extrae las características generales, por lo que podrían aumentar los falsos negativos. En definitiva, la elección del número de neuronas dependería del tipo de error que resulte más aceptable en la situación de estudio concreta. En nuestro caso, los falsos negativos (clasificar como NV estímulos que el sujeto ha visto) pueden inducir una subestimación de la agudeza visual y los falsos positivos (señalizar respuesta cuando no la ha habido) una sobreestimación de la misma. Ninguna de estas situaciones es dramática para nosotros si se mantiene el comportamiento al modificar el foco del sujeto, lo que nos permitiría determinar correctamente su refracción que es nuestro objetivo primario. Por otro lado, los falsos negativos pueden reducir la sensibilidad de la técnica y requerir un mayor número de medidas, lo que no es conveniente desde el punto de vista práctico.

Por desgracia, no existe una regla clara para encontrar el número de neuronas adecuado para cada red (Lee et al., 2018). Algunos autores proponen una relación entre los datos de entrada y salida para elegir el número de neuronas (Tamura & Tateishi, 1997), mientras otros optan por el ensayo y error (Madhiarasan & Deepa, 2016) o por la regla del pulgar (Carballal et al., 2021).

En nuestro caso la regla del pulgar no produce un resultado razonable. En ella el número de neuronas de la capa oculta, N_h , se calcula con la siguiente fórmula:

$$N_h = \frac{N_s}{\alpha * (N_i + N_o)} \quad (15)$$

Siendo N_s el número de muestras en la matriz de entrenamiento, N_i el número de neuronas en la capa de entrada, N_o el número de neuronas de la capa de salida y α un factor arbitrario de escala que suele estar entre 2 y 10.

Con nuestros datos y empleando el mínimo valor permitido de α , el resultado de sería $N_h = 0.41$. Incluso si pudiésemos modificásemos el factor arbitrario a uno, según esta regla el número de neuronas de nuestra red seguiría teniendo que ser inferior a una. Esto se debe a que contamos con una entrada formada por secuencias con muchos datos individuales de tamaño pupilar a lo largo del tiempo en comparación con el número de muestras de las que disponemos.

Dado que la regla del pulgar no es apropiada, optamos por probar una combinación de las otras dos técnicas. Para estudiar el efecto que tiene el tamaño de la red en nuestro caso, el proceso de entrenamiento, validación y comprobación se repitió con 6 valores crecientes del número de neuronas. Se tomaron valores típicos para una red neuronal simple (de 10 a 30 neuronas) y un valor estimado mediante la relación entre datos y neuronas de entrada (100 neuronas). La Fig. 39 muestra el porcentaje de aciertos de clasificación para las dos categorías y el promedio de aciertos con las seis redes neuronales creadas. Para facilitar la comparación entre redes, solo se han incluido los porcentajes según los datos de entrada y no aquellos basados en los datos de salida.

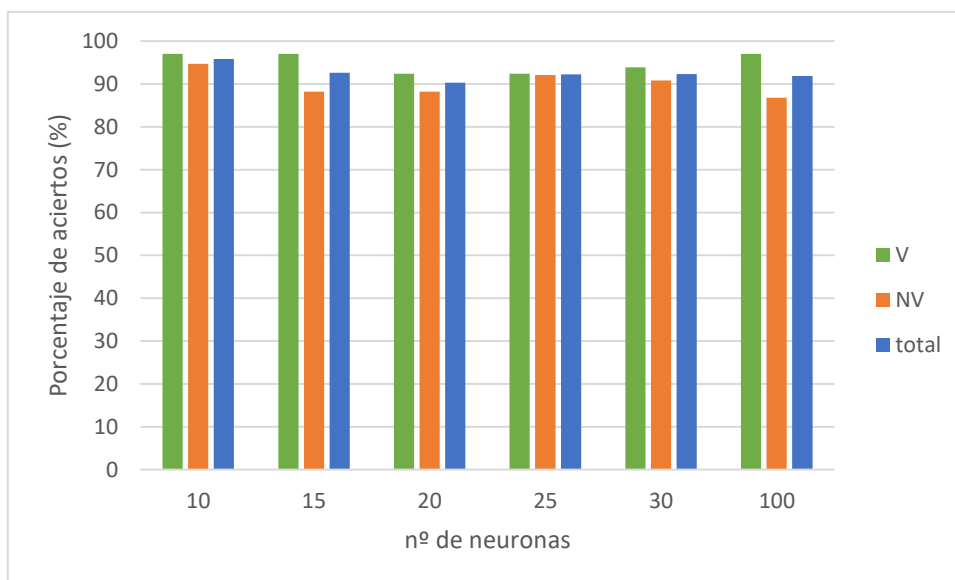


Figura 39. Porcentaje de aciertos de los datos de entrada para redes neuronales con diferente número de neuronas para la categoría V (verde), NV (naranja) y el promedio de ambas (azul).

Los datos en verde muestran el porcentaje de aciertos para la categoría V. Para las redes de 10, 15 y 100 neuronas este porcentaje alcanzó el 97%, siendo menor para otros tamaños. Para la categoría NV, la red de 10 neuronas fue la más eficiente en solitario, con un 94.7 % de aciertos. Considerando los resultados combinados (barras azules) este mismo tamaño es el que produce el mejor porcentaje, con un 95.85%. Ninguna de las redes restantes alcanza el 93% al tener en cuenta las dos categorías. Atendiendo a estos resultados, escogimos la red formada por 10 neuronas para el análisis.

Finalmente, debemos tener en cuenta que estos porcentajes pueden verse afectados por los datos que se emplean para las distintas fases de clasificación de la red. Si los datos que se escogen de forma aleatoria para la fase de entrenamiento incluyen una muestra representativa de las diferentes formas de respuesta pupilar (magnitud, tiempo de reacción, etc.), la clasificación posterior en el resto de fases podría ser mayor que si todos los datos de la fase de entrenamiento representan solo a un porcentaje pequeño de las respuestas pupilares (por ejemplo, aquellas con caída de tamaño más grande). Un ejemplo puede verse en la Fig. 40, obtenida tras entrenar una red de las mismas características que la anterior (10 neuronas) y empleando los mismos datos, pero con un reparto en cada etapa distinto, asignado de nuevo de forma aleatoria. Puede verse que el porcentaje de aciertos global disminuyó al 91.5%.

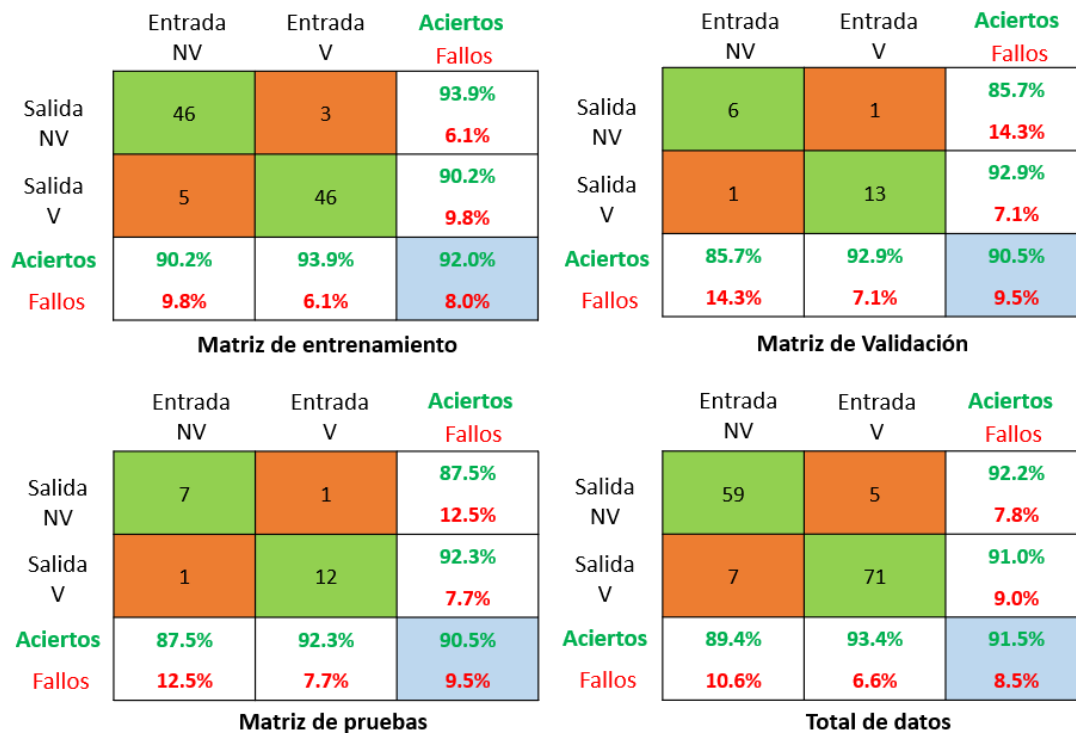


Figura 40. Matrices de confusión de la red neuronal para la fase de entrenamiento, validación, pruebas y total de datos.

2.4.3. Comparativa entre el criterio objetivo numérico y la red neuronal

En los apartados anteriores hemos empleado dos métodos para obtener un criterio objetivo para determinar si ha habido respuesta pupilar. El primer método era un criterio muy sencillo basado en la aplicación de un umbral numérico. A pesar de que se obtuvieron muy buenos resultados con los sujetos estudiados, puede llegar a ser un criterio demasiado simplista como para emplearlo de forma generalizada. Por el contrario, el segundo criterio se basó en la creación de una red neuronal. Este criterio es mucho más complejo y tal vez no dispongamos de suficientes medidas para validarlo correctamente, pero es más versátil y con suficiente entrenamiento tiene muchas más posibilidades de éxito.

Para analizar cuál de los dos métodos proporciona mejores resultados, comparamos las matrices de confusión. La parte izquierda de la Fig. 41 muestra la matriz de

confusión para el umbral numérico, mientras que a la derecha se encuentra este mismo análisis para la red neuronal utilizando todos los datos disponibles. Las filas muestran la categoría de entrada, es decir, la asignación basada en la respuesta del sujeto y las columnas la categoría de salida atribuida por el criterio objetivo correspondiente.

Los resultados con ambos criterios son muy parecidos. La red de 10 neuronas da un falso positivo más y un falso negativo menos (1.4% de diferencia en cada caso) que el criterio del umbral, pero el porcentaje de acierto es el mismo y en ambos casos alto. Si se acumulan los aciertos de ambas categorías, ambos criterios proporcionan un 95.8% de aciertos, tanto si se tiene en cuenta la asignación de categoría de entrada como si se considera la categoría de salida.

Umbral numérico				Red neuronal			
	Entrada NV	Entrada V	Aciertos Fallos		Entrada NV	Entrada V	Aciertos Fallos
Salida NV	63	3	95.5% 4.5%	Salida NV	64	4	94.1% 5.9%
Salida V	3	73	96.1% 3.9%	Salida V	2	72	97.3% 2.7%
Aciertos	95.5%	96.1%	95.8%	Aciertos	97.0%	94.7%	95.8%
Fallos	4.5%	3.9%	4.2%	Fallos	3.0%	5.3%	4.2%

Figura 41. Matrices de confusión con umbral numérico (izquierda) y con la red neuronal (derecha).

En definitiva, a pesar de la complejidad añadida que implica la creación de una red neuronal que evalúe la dinámica pupilar de un sujeto para determinar si ha habido respuesta pupilar, no se ha conseguido mejorar la eficiencia del proceso respecto a lo conseguido con el método del umbral. En consecuencia, en el próximo apartado se empleará la umbralización de la caída como criterio objetivo para intentar estimar la agudeza visual, descartándose la red neuronal.

Debe mencionarse que el método del umbral ya consigue un elevado porcentaje de aciertos a pesar de su simplicidad, de forma que las oportunidades de mejora son modestas. Sin embargo, el principal problema probablemente se encuentra en el limitado número de casos disponibles para entrenar la red. La respuesta pupilar es un proceso complejo y existen múltiples mecanismos que mantienen el tamaño de la pupila en constante fluctuación. Incluso podrían existir interacciones entre distintos procesos que alteren la magnitud, el tiempo de reacción y/o la forma de la respuesta pupilar a la presentación de un damero. Es factible que nuestra pequeña muestra no contenga toda la casuística posible, lo que debilitaría el entrenamiento de la red neuronal. Además, hay que tener en cuenta que la entrada consiste en un elevado número de datos (121 valores de tamaño pupilar a lo largo del tiempo). Como puso de manifiesto el resultado ilógico obtenido al calcular el número de neuronas por la regla del pulgar, existe una descompensación entre esta cantidad y el tamaño del grupo de entrenamiento. Teóricamente se podría mejorar la situación disminuyendo el número de datos de entrada, aunque el criterio para hacerlo es dudoso y podría significar una pérdida de información. La opción más lógica, por tanto, sería aumentar el número de casos de entrenamiento un orden de magnitud al menos. De hecho, la regla del pulgar prescribiría una red de 10 neuronas si tuviéramos un número de casos 50 veces mayor que el actual.

Para concluir este apartado, es importante recordar que las curvas de dinámica pupilar analizadas son el promedio de múltiples presentaciones con el objeto de minimizar la influencia de otros factores que alteran el tamaño de la pupila. Como se puso de manifiesto en la primera prueba de concepto, el comportamiento de la pupila durante una presentación de estímulo es muy variable y ruidoso. El análisis de estos eventos individuales no es posible visualmente ni con un método tan sencillo como el criterio del umbral. Por otro lado, los resultados que hemos obtenido al intentar implementar una red basada en este tipo de datos han sido muy pobres. Aunque se multiplica el número de casos de entrenamiento, la casuística se vuelve mucho más diversa y la red no logra capturar los patrones subyacentes. Sin embargo, parece concebible que se pudiera atacar el problema con una red neuronal lo suficientemente sofisticada y entrenada con un conjunto de datos mucho más voluminoso. A pesar de

la complejidad del problema y de la dificultad de conseguir datos en una variedad grande de sujetos y condiciones, el esfuerzo podría merecer la pena ya que permitiría reducir drásticamente la duración de las pruebas, lo que es un aspecto crucial para su aplicabilidad clínica. Desafortunadamente, queda fuera del ámbito de esta tesis.

2.5. Obtención de la agudeza visual de forma objetiva

Para comprobar la viabilidad de un protocolo de estimación de la agudeza visual basado en la respuesta pupilar realizamos un experimento en 12 sujetos (promedio de edad: 30.0 ± 8.3). Uno de ellos se descartó porque el nivel de confianza de sus medidas de tamaño pupilar era inferior al mínimo requerido, por lo que 11 sujetos participaron finalmente en el estudio. Se emplearon tableros de ajedrez de tamaños de escaque de 2.5, 2, 1.67, 1.43, 1.25, 1.11, 1.0, y 0.91 arcmin. Cada estímulo se mostró durante 2 s seguidos de 2 s de un fondo gris uniforme. Además, el damero también aparecía sobre un fondo gris. Cada tamaño de escaque se presentó 9 veces (3 series de 3 repeticiones) para reducir la duración de la prueba. Las series se aleatorizaron en tamaños.

Para poder comparar los datos de agudeza visual obtenidos por el método de la respuesta pupilar con una estimación subjetiva equivalente, realizamos simultáneamente una prueba subjetiva para determinar si el sujeto veía o no el damero. Para ello modificamos el software de generación de estímulos para mostrarlos ligeramente descentrados (15 arcmin) en horizontal o vertical respecto al punto de fijación central, e implementamos un procedimiento de elección forzada (4 opciones) en el que el sujeto debía indicarnos la dirección de desplazamiento tras cada presentación individual empleando las flechas de un teclado. El porcentaje de aciertos en función del tamaño de escaque se ajustó a una curva psicométrica (sigmoide) a partir de la que se obtuvo una estimación de la agudeza visual subjetiva empleando dameros como test visual. Los resultados para cada sujeto pueden encontrarse en la Tabla 5 (2ª columna).

2.5.1. Criterio visual

En primer lugar, el procedimiento que empleamos para determinar en qué casos hubo respuesta pupilar fue un criterio visual por parte del experimentador, es decir, comprobando si existe una disminución perceptible del tamaño de pupila tras la aparición del damero, con un tiempo de respuesta del orden de medio segundo.

En la Fig. 42 se muestran las curvas de dinámica pupilar para un sujeto. Si tomamos de ejemplo este caso, la respuesta es clara hasta 1.1 arcmin. Para el tamaño de 1.0 arcmin no parece presentar respuesta pupilar, pero ésta vuelve a aparecer en 0.9 arcmin. En este sujeto, consideramos que el último estímulo identificado es el de 0.9 arcmin, por lo que su agudeza visual decimal es mayor de 1.1.

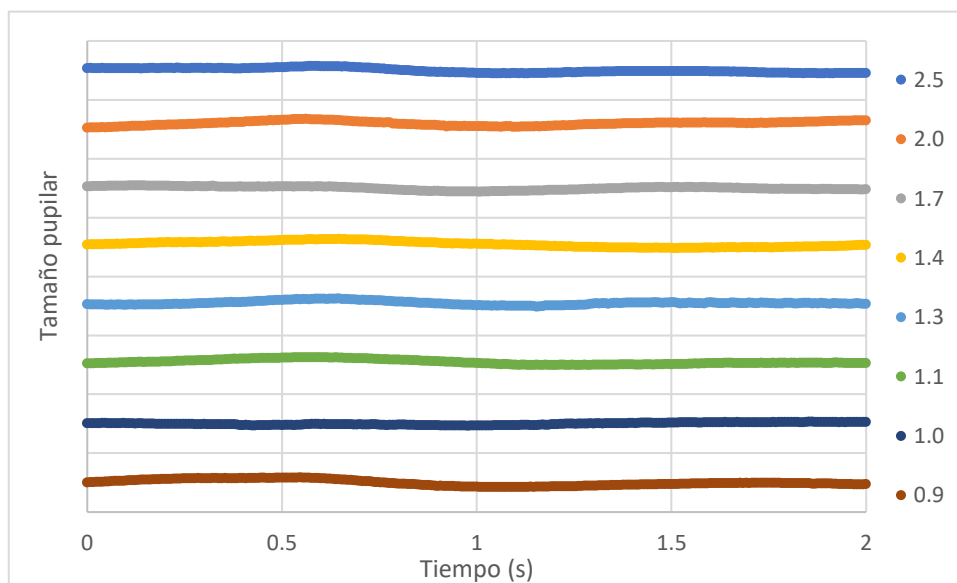


Figura 42. Respuesta pupilar del sujeto JM para cada uno de los tamaños de escaque presentados. Cada color muestra el promedio de las 9 presentaciones.

En la Fig. 43 pueden verse las gráficas de todos los sujetos y en la Tabla 5 se muestran las estimaciones de la agudeza visual decimal basadas en la respuesta pupilar. Dado el espaciado entre tamaños de escaque y teniendo en cuenta que el criterio empleado es binario, la precisión de estas estimaciones es 0.1 en agudeza

visual decimal. Además, 3 de los sujetos presentaron respuesta pupilar para todos los tamaños presentados, incluido el más pequeño de 0.91 arcmin, por lo que su agudeza visual estimada estaría por encima 1.10 decimal pero no es posible precisar más su valor.

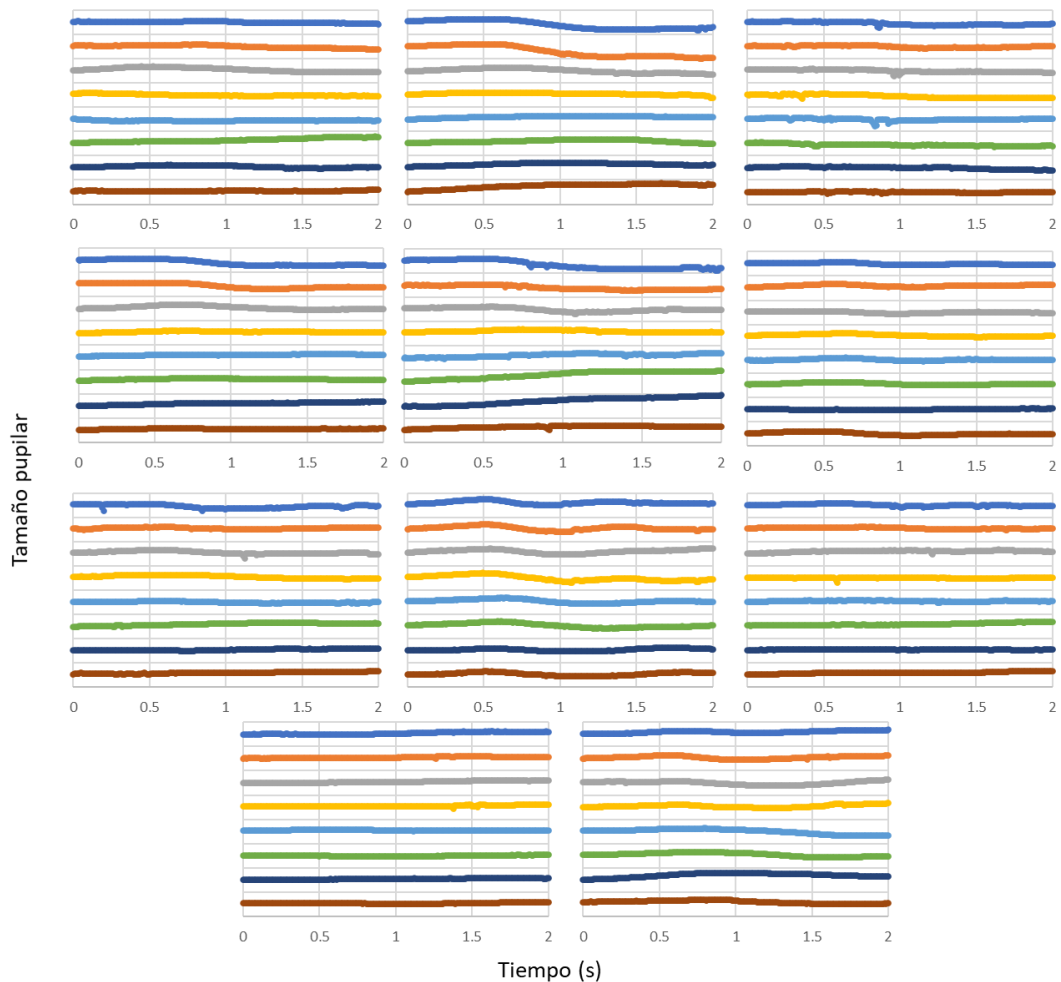


Figura 43. Respuesta pupilar de los once sujetos (fila 1 sujetos CR, DC y EV, fila 2 JR, JF, JM, fila 3 MG, NC, PG y fila 4 sujetos RD y SM) para cada uno de los tamaños de escaque presentados. Cada color muestra el promedio de las 9 presentaciones. Se emplea la misma nomenclatura que en la Tabla 5.

En la Tabla 5 se pueden comparar las estimaciones subjetiva y objetiva de la agudeza visual. Para 6 de los 11 sujetos la diferencia entre las estimaciones es menos de 0.1 decimal. Si se convierten las agudezas a LogMAR, las discrepancias son menores

de media línea (0.05) para estos mismos 6 sujetos y solo en 3 de ellos se obtienen estimaciones que difieren menos de una letra (0.02 LogMAR), con dudas en 2 de ellos (sujetos JM y SM) cuya agudeza decimal hemos truncado a 1.1. En la Fig. 44 se representan los datos de la Tabla 5. La correlación entre las estimaciones de la agudeza visual es modesta ($R^2 = 0.52$). Estos resultados parecen pobres para justificar el empleo de este procedimiento para desarrollar un método de refracción objetiva.

Sujeto	AV Subjetiva	AV Objetiva (Criterio visual)	Diferencia
CR	0.63	0.60	0.03
DC	1.01	0.70	0.31
EV	0.58	0.70	-0.12
JR	0.78	0.80	-0.02
JF	0.86	0.70	0.16
JM	1.07	≥1.10	-0.03
MG	0.88	0.80	0.08
NC	0.96	≥1.10	-0.14
PG	0.84	0.60	0.24
RD	0.99	0.90	0.09
SM	1.14	≥1.10	0.04

Tabla 5. Agudeza visual decimal objetiva y subjetiva obtenidas durante el experimento en los once sujetos.

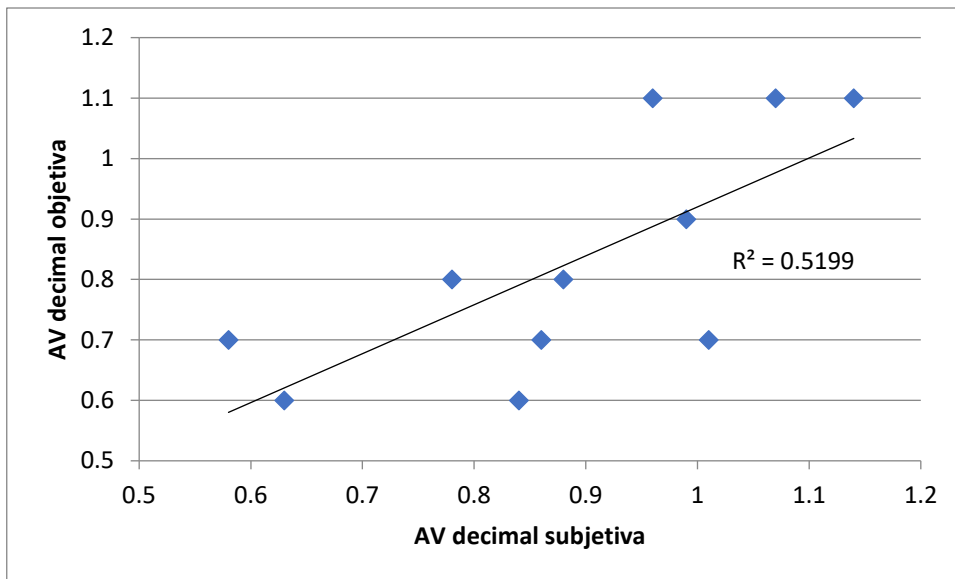


Figura 44. Comparativa de estimaciones subjetiva y objetiva (criterio visual) de la agudeza visual decimal. Cada punto representa un sujeto.

2.5.2. Criterio numérico objetivo

Los resultados anteriores pueden estar influenciados por las decisiones del experimentador a la hora de determinar visualmente si ha habido respuesta pupilar o no, lo que puede aumentar la variabilidad de las estimaciones. Para eliminar esta componente subjetiva, hemos reprocesado los datos utilizando el procedimiento basado en un umbral de caída del tamaño pupilar propuesto en el apartado 2.4.1. Hemos descartado el empleo de la red neuronal, puesto que los resultados eran prácticamente indistinguibles a pesar de su mayor complejidad.

Para cada sujeto y tamaño de escaque mostrado se calculó la diferencia entre los tamaños promedio de pupila en la primera décima de segundo tras la presentación del estímulo y una vez transcurridos 0.9 s. Se contaron como respuesta los casos en los que la caída superaba el umbral escogido (0.02) y como no respuesta aquellos en los que no se superaba ese umbral, y se obtuvo una estimación de la agudeza visual tomando como valor de agudeza visual el último tamaño antes del primer tamaño en el que el sujeto presentaba una caída menor que el umbral establecido y se consideraba no había respuesta.

En la Fig. 45 se muestran las caídas calculadas para el sujeto cuyas curvas se presentaron en la Fig. 42. El color verde indica respuesta pupilar el rojo no respuesta. Puede verse que el comportamiento no es consistente ya que la respuesta parece desaparecer para escaques de 1.47 arcmin y menores pero la caída vuelve a superar el umbral para 0.91 arcmin.

Según el criterio establecido, el primer tamaño en el que el sujeto deja de cumplir el umbral de caída es 1.4 arcmin, por lo que el último tamaño que consideramos que ha visto es 1.7 arcmin. Para este sujeto, la agudeza visual con este método es 0.6. En la Tabla 6 se pueden comparar las estimaciones objetiva y subjetiva de la agudeza visual.

En cinco de los once sujetos no aparecía caída en el primer tamaño mostrado, por lo que la agudeza visual objetiva no se puede establecer, aunque es menor de 0.4 decimal. En estos cinco casos los sujetos solo mostraban caída en un tamaño (localizado siempre en el rango de tamaños intermedio) de todos los mostrados.

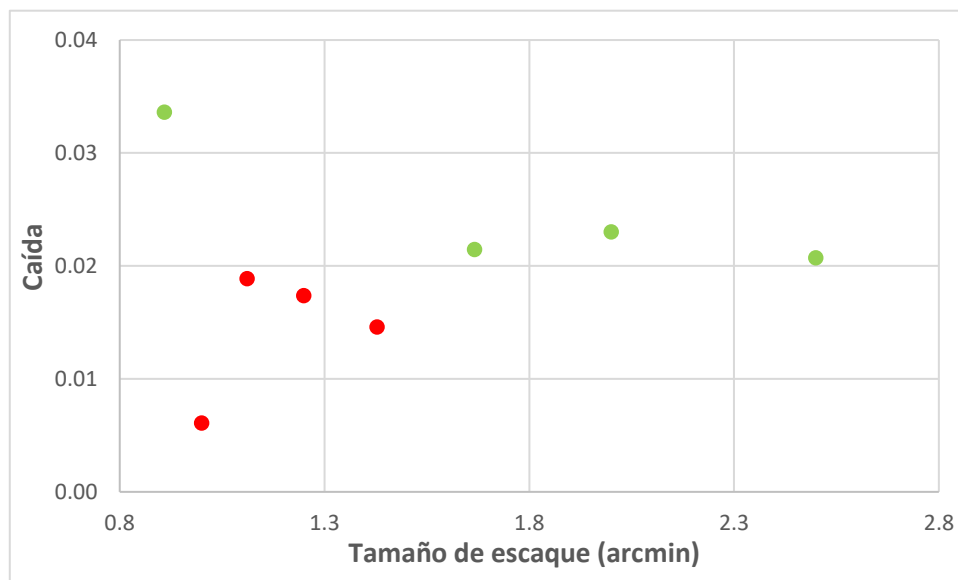


Figura 45. Caída calculada para el sujeto de la Fig. 42. Los datos en verde superan el umbral para considerarse respuesta pupilar, mientras que los datos en rojo no cumplen este criterio.

Sujeto	AV Subjetiva	AV Objetiva (Criterio numérico)	Diferencia
CR	0.63	<0.40	0.23
DC	1.01	0.50	0.51
EV	0.58	0.40	0.18
JR	0.78	0.50	0.28
JF	0.86	0.60	0.26
JM	1.07	0.60	0.47
MG	0.88	0.40	0.48
NC	0.96	<0.40	0.56
PG	0.84	<0.40	0.44
RD	0.99	<0.40	0.59
SM	1.14	<0.40	0.74

Tabla 6. Agudeza visual decimal objetiva y subjetiva obtenidas durante el experimento en los once sujetos.

Situaciones similares se producen en otros sujetos. Aunque en algunos casos sí es posible establecer un valor de agudeza visual, éste se encuentra muy alejado del valor subjetivo, siendo el promedio de las diferencias 0.43 ± 0.17 de agudeza visual decimal. Por tanto, aunque en primer lugar parecía que este criterio numérico podría servirnos para un método objetivo que nos permitiera obtener la agudeza visual y la refracción de un sujeto en el futuro, al llevarlo a la práctica vemos que no es posible aplicarlo en muchos casos.

2.6. Discusión

En este capítulo se ha tratado de desarrollar un método objetivo para estimar la agudeza visual basado en el cambio de tamaño pupilar cuando se presentan estímulos (dameros) con un tamaño de detalle resoluble para la óptica ocular, es decir, cuyas imágenes sobre la retina mantienen inhomogeneidades de iluminación. Este mecanismo ya se reportó hace década (Slooter & van Norren, 1980) y los autores llegaron a medir la agudeza visual en cuatro sujetos.

Nuestros resultados confirman la existencia del fenómeno. Comprobamos que efectivamente el tamaño pupilar disminuye al presentar a un sujeto un damero que es capaz de distinguir y que esta respuesta desaparece cuando los escaques son tan pequeños que se vuelven irresolubles. Sin embargo, como se ha mencionado anteriormente, existen muchos factores que influyen en la respuesta pupilar y que pueden introducir ruido en nuestro experimento. La atención afecta notoriamente a la respuesta pupilar (Geng et al., 2015) (Montagna et al., 2009) (Liao et al., 2016) (Koelewijn et al., 2015), y este es un elemento clave para usar el método en pacientes poco colaborativos como niños, para los que suele resultar difícil mantener la atención durante un tiempo prolongado. Para eliminar el ruido de las medidas causado por este u otros factores, ha sido necesario realizar varias presentaciones del mismo tamaño de estímulo. Ya en el estudio de Slooter y van Norren se promediaban alrededor de siete repeticiones. Esto aumenta el tiempo de realización del experimento y hace que el proceso sea inviable para la práctica clínica.

Por otro lado, no se ha conseguido un criterio objetivo fiable que permita eliminar la subjetividad del operador. El criterio simple del umbral de caída ha proporcionado un buen porcentaje de coincidencias con la percepción subjetiva del observador pero no ha resultado eficaz para determinar la agudeza visual. Por su parte, el procedimiento basado en el desarrollo de una red neuronal no ha mejorado la eficiencia debido al limitado número de casos disponible para su entrenamiento. Esto podría cambiar si la muestra de datos fuese mayor y más variada. De esta forma, se podría crear una red neuronal robusta que fuera capaz de reconocer todos los patrones de respuesta pupilar, idealmente a partir de datos individuales lo que

aumenta la complejidad del problema pero reduciría de forma significativa la duración de la prueba. Sin embargo, para que los datos fuesen extrapolables a un entorno clínico habría que tener en cuenta toda la casuística que puede influenciar la respuesta pupilar y el tiempo requerido para poder crear una base de datos de estas características sería muy elevado.

En definitiva, los resultados obtenidos en nuestros experimentos confirman que el tamaño pupilar puede ser un indicador de la percepción de un estímulo por parte de un sujeto y por lo tanto podría emplearse para estudiar su validez visual. Sin embargo, este método presenta muchas dificultades para su implementación en un instrumento comercial. En primer lugar, la precisión no es la deseada para un método que debe ser empleado en un entorno clínico. Además, requiere de muchas medidas para ser viable por lo que se consume mucho tiempo tanto del paciente como del operador. Finalmente, parece que es difícilmente optimizable, por lo que decidimos descartarlo en favor de otra alternativa más prometedora que se presentará en el último capítulo de esta tesis.

CAPÍTULO 3: Refracción basada en la posición de la pupila

3.1. Prueba de concepto

3.1.1. Introducción

El propósito global de esta tesis es desarrollar un método preciso de refracción que sea objetivo y no requiera respuesta consciente del sujeto. Para lograrlo, nos planteamos el objetivo inmediato de encontrar un método objetivo que permita identificar la percepción subjetiva del paciente sin necesidad de una respuesta verbal por su parte. Descartado el uso de la respuesta pupilar analizada en el capítulo anterior por su inestabilidad, a lo largo de esta sección realizamos una serie de experimentos para evaluar esta respuesta por medio de la posición pupilar.

Basándonos en la experiencia cotidiana, cabe esperar que cuando se presenta un objeto localizado en una zona de un campo visual gris uniforme, el sujeto tenderá a cambiar de forma instintiva la dirección de su mirada para fijarla en dicho objeto. Para que se produzca este proceso es necesario que la imagen sobre la retina produzca un estímulo visual, es decir, que el sujeto "vea" el objeto. Este cambio de fijación llevará asociado un movimiento de la pupila debido a la rotación del ojo, es decir, detectando movimientos de la pupila en la dirección adecuada podríamos determinar si el sujeto ha percibido el estímulo o no.

En el apartado 1.3.2 de la Introducción se revisaron los métodos objetivos para obtener la refracción de un sujeto. Uno de ellos, empleado especialmente en niños, es el método de mirada preferencial. Este procedimiento se basa en que un niño preferirá mirar a un patrón antes que a un fondo gris uniforme. Siguiendo una premisa similar, si un sujeto es capaz de detectar el estímulo, desplazará su mirada de forma inconsciente en la dirección del mismo.

El objetivo de este capítulo es implementar un método basado la detección de la posición de la pupila cuando se presentan estímulos descentrados para medir la agudeza visual de un sujeto y en último extremo para refraccionar. Basándonos en la experiencia previa, los estímulos empleados fueron dameros de tamaño fijo pero compuestos por teselas de tamaño variable. Como se argumentó en el capítulo

anterior, este tipo de objeto tiene la ventaja de fundirse con el entorno gris uniforme, o en otras palabras, hacerse invisible, cuando el tamaño de escaque desciende por debajo del límite de resolución de la óptica ocular anulando el contraste entre zonas claras y oscuras en la imagen.

3.1.2. Métodos

Para esta prueba de concepto se empleó el mismo equipamiento que se utilizó en el capítulo anterior, es decir, el sistema de seguimiento de pupila binocular comercial (Pupil core, PupilLabs) para detectar los movimientos pupilares y la pantalla de resolución 4k (LG 24UD58-B 24" 4K UHD LED) situada a 4.5 metros del paciente para presentar los estímulos.

Como test visual se empleó un damero de $0.5 \times 0.5^\circ$, con escaques de un tamaño comprendido entre 0.91 y 2.5 arcmin presentado sobre un fondo gris uniforme de la misma luminancia promedio y desplazado 0.25° en horizontal o vertical respecto al centro. Para la fijación se empleó un damero centrado de $0.5 \times 0.5^\circ$ con escaques de 0.16° de anchura sobre el mismo fondo gris uniforme y con la misma luminancia promedio. Cada estímulo se mostró 9 veces durante 2 segundos alternándose con intervalos de reposo de 2 segundos durante los que la pantalla mostró el test de fijación. Las presentaciones se distribuyeron en 9 series en las que cada tamaño se mostró una vez en orden aleatorio.

Para determinar la dirección preferente de mirada de un sujeto durante la presentación de un estímulo se calculó la dirección angular de desplazamiento de la pupila en cada instante de muestreo del sistema de monitorización y se dividió el campo visual en los cuadrantes en las direcciones cardinales limitados por las líneas diagonales rojas en la Fig. 46. Se tomó como dirección de mirada del sujeto para cada presentación el sector en el que cayeron mayor número de datos individuales independientemente de la magnitud del desplazamiento, es decir, el cuadrante en el que se mantuvo la pupila durante más tiempo acumulado. Como se comentará en un apartado posterior, el cambio de fijación del sujeto pasa en ocasiones por un proceso

de búsqueda del estímulo, especialmente en las cercanías del umbral de detección, por lo que se tuvieron en cuenta únicamente los datos de posición pupilar a partir de 1.5 segundos tras la presentación del damero.

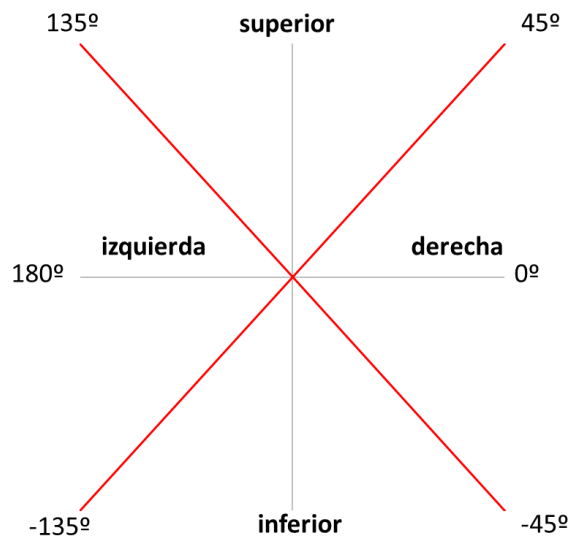


Figura 46. División del campo visual para determinar la dirección de mirada.

La dirección de mirada se comparó con la posición del damero en cada presentación y se calculó el porcentaje de coincidencias, lo que puede asimilarse al porcentaje de aciertos en un protocolo de elección forzada. Estos porcentajes se ajustaron a una curva psicométrica de tipo sigmoide para obtener la agudeza visual objetiva.

Con el objeto de poder comparar los resultados con una estimación subjetiva de la agudeza visual con el mismo tipo de estímulo, la serie de medidas de la posición pupilar se simultaneó con un protocolo de elección forzada en el que el sujeto debía indicar la dirección de desplazamiento del test con las flechas de un teclado. Para no alterar la atención del sujeto, la respuesta se recogió únicamente tras la desaparición del damero, en el periodo entre presentaciones. La agudeza visual subjetiva con damero se obtuvo mediante ajuste psicométrico del porcentaje respuestas correctas del sujeto.

Se realizaron medidas en 12 sujetos (promedio de edad: 30.0 ± 8.3). Uno de ellos fue descartado porque el nivel de confianza reportado por el instrumento para sus medidas de tamaño pupilar fue excesivamente bajo ($<80\%$), por lo que 11 sujetos participaron finalmente en el estudio.

3.1.3. Resultados

3.1.3.1. Tiempo de reacción del cambio de fijación

En primer lugar, se realizó un estudio del movimiento pupilar en función del tiempo. Para ello, se muestreó la posición de la pupila cada 0.5 segundos a partir de la presentación del estímulo y se calculó el desplazamiento entre muestras consecutivas. La idea subyacente a este análisis es que si el sujeto puede detectar el estímulo con facilidad, se supone que realizará los mayores desplazamientos en los primeros instantes tras la presentación y posteriormente permanecerá más o menos estable. En cambio si no es capaz de ver el estímulo el comportamiento debería ser más errático.

En la Fig. 47 se muestran algunos ejemplos de los resultados obtenidos para el sujeto JM. Las gráficas muestran los desplazamientos para cada uno de los intervalos calculados. El eje de abscisas representa el instante final. Cada color representa una de las 9 presentaciones del tablero con el tamaño de escaque correspondiente y los símbolos indican si el sujeto indicó que había acertado la dirección del estímulo el estímulo (círculos) o no (rombos). El panel superior muestra los resultados obtenidos con el damero con casillas de 2.5 arcmin que el sujeto fue capaz de identificar en todas las ocasiones. Como se puede apreciar, para este tamaño los mayores desplazamientos se realizaron al principio de la presentación sistemáticamente. En los siguientes tramos, la pupila permanecía muy estable. El panel central presenta los resultados para tamaño de escaque de 1.11 arcmin. El sujeto consiguió detectar el estímulo en todas las repeticiones menos una. Sin embargo, existe una gran variabilidad en la cantidad de desplazamiento para cada presentación, con un comportamiento similar al anterior en algunas de ellas y un retraso variable en otras. Esto probablemente se debe a que este damero se encuentra en las proximidades del umbral de detección del

sujeto y el tarda un tiempo en localizarlo. La serie representada por rombos corresponde a la única en la que el sujeto no pudo determinar la posición del damero, siendo la que cuenta con desplazamientos mayores en el último tramo de la presentación. Por último, el panel inferior muestra los resultados para 0.91 arcmin, que resultó imposible de percibir para el sujeto. En este caso, el comportamiento fue totalmente errático.

El promedio de los movimientos para todos los sujetos puede verse en la Fig. 48 para cada tamaño de escaque. Se han dividido en cuatro gráficas para facilitar su visualización. Para los dameros de menor resolución, es decir, con escaques más grandes, se aprecia claramente como los movimientos se realizan al principio del experimento. Una vez localizado el estímulo visual, la posición de mirada se estabiliza y se reduce el desplazamiento. Al incrementar la resolución del estímulo, el damero se hace más difícil de detectar y el comportamiento se vuelve más variable. Para los tamaños de escaque más pequeños prácticamente no hay desplazamiento en un primer momento y luego la mirada del sujeto comienza el vagar por el campo visual mientras lo busca.

Sin embargo, este comportamiento también varía entre sujetos. Mientras que hay sujetos que cuando no identifican un estímulo realizan muchos movimientos, hay otros que permanecen en una posición fija y apenas cambian la posición de mirada. Un ejemplo lo encontramos en el tamaño de escaque 0.91 arcmin. Mientras el sujeto JM tiene un desplazamiento relativo promedio de 6.69 ± 3.78 , el sujeto MN realiza un desplazamiento promedio de 1.25 ± 1.14 . Cuando el estímulo es fácilmente identificable la desviación estándar entre sujetos es menor, tal y como puede observarse en la Fig. 48.

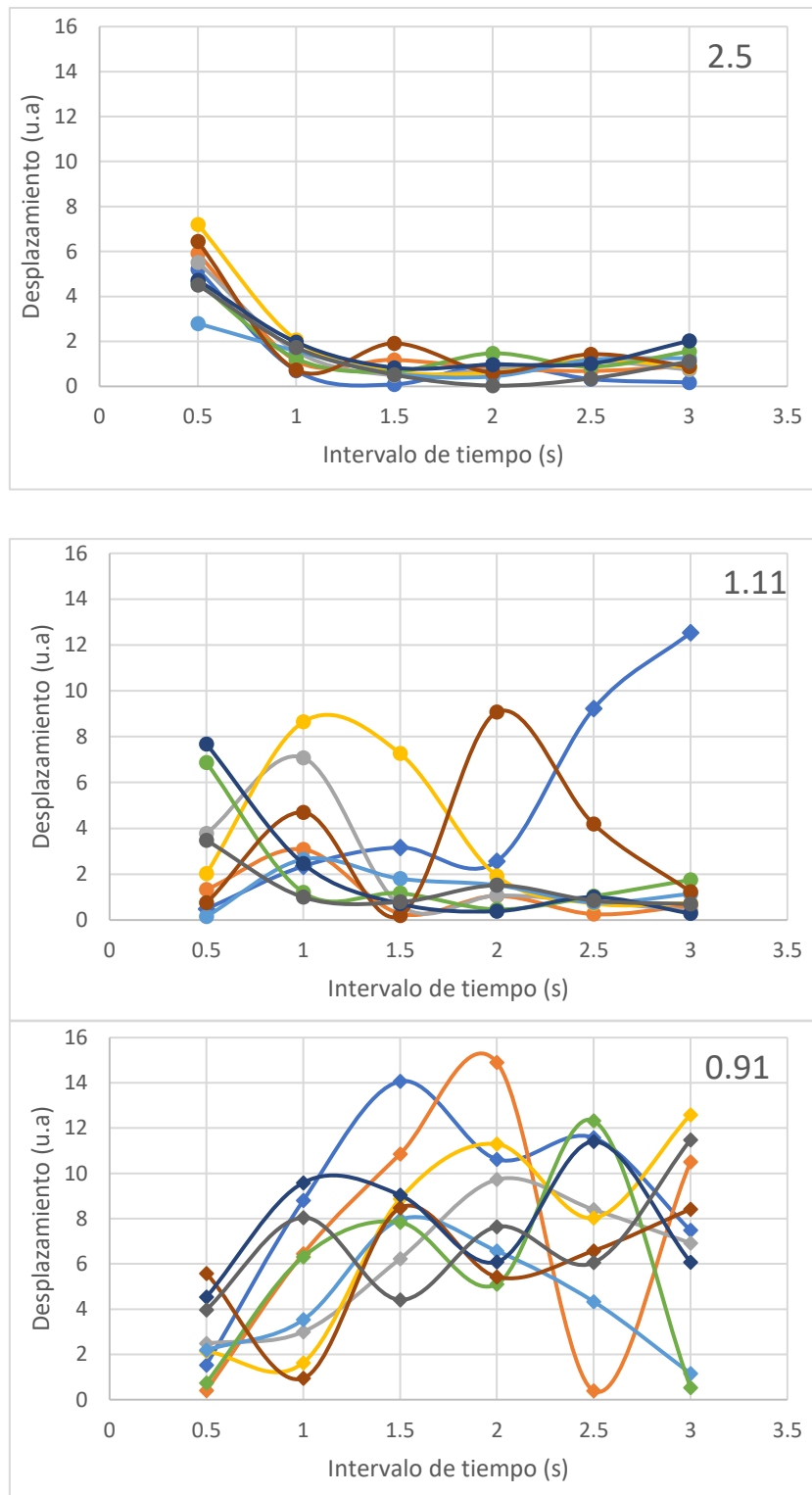


Figura 47. Desplazamiento pupilar en función del tiempo para el tamaño de escaque de 2.50 (superior), 1.11 (central) y 0.91 arcmin (inferior). Cada color corresponde a una presentación del estímulo. Los datos representados por rombos no fueron identificados por el sujeto, mientras que los circulares sí.

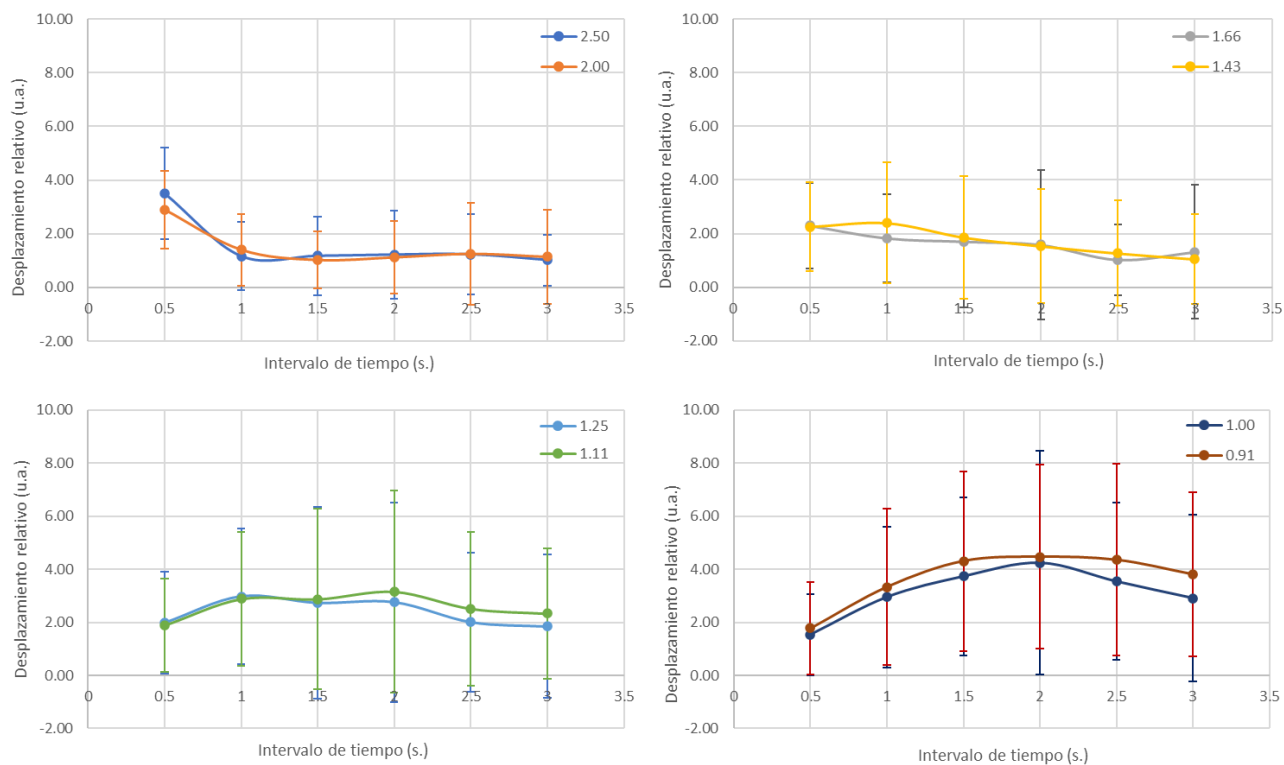


Figura 48. Promedio entre sujetos del desplazamiento pupilar en función del tiempo. En cada gráfica se representan 2 tamaños de escaque. Las barras de error muestran la desviación estándar entre sujetos y presentaciones.

3.1.3.2. Estabilidad de la fijación tras la reacción

Para saber de forma objetiva si un sujeto ha localizado un estímulo se realizó un análisis visual de la posición de mirada del sujeto. Dado que los datos absolutos pueden verse influenciados por pequeños movimientos de cabeza, utilizamos posiciones relativas para el procesado, es decir, restamos la posición inicial de la serie de datos.

Además, en el apartado anterior comprobó que cuando el estímulo es fácilmente identificable la posición de mirada se estabiliza rápidamente en la posición correcta. Sin embargo, cuando el estímulo no se puede identificar, hay sujetos cuya mirada permanece estable en un punto fijo mientras que otros sujetos empiezan a realizar movimientos exploratorios por todo el campo visual. Por ello, para realizar el análisis

visual solo se tuvieron en cuenta las posiciones a partir de un segundo y medio tras la aparición del tablero, con el objeto de conceder al sujeto un tiempo razonable para completar el proceso de búsqueda del estímulo visual en los casos cercanos a su límite de resolución.

Para facilitar este análisis visual se representaron los desplazamientos pupilares relativos siguiendo un código de colores según la posición a la que se encontrase el test durante el experimento. Cada repetición se muestra en una tonalidad de la escala cromática correspondiente. El código de colores es el siguiente:

- Rojo: el tablero se presentó desplazado hacia arriba
- Verde: el tablero se presentó desplazado hacia abajo
- Amarillo: el tablero se presentó desplazado hacia la izquierda
- Azul: el tablero se presentó desplazado hacia la derecha

En el panel superior de la Fig. 49 se muestran los resultados obtenidos para el sujeto JM con el damero de tamaño de casilla de 2.5 arcmin. Como se puede apreciar, sus posiciones pupilares fueron estables y congruentes con el desplazamiento del damero en todas las ocasiones. El panel central muestra las posiciones de pupila de este mismo sujeto para 1.11 arcmin. En este caso, la pupila también permaneció fija en una dirección concordante con la posición del damero, salvo en una presentación en la que el sujeto no detectó el estímulo y su pupila deambuló por el campo visual (verde claro). Finalmente, en el panel inferior que para el escaque de 0.91 arcmin, que el sujeto no fue capaz de percibir, puede verse que la gran inestabilidad de la posición pupilar, con cambios constantes en la dirección de mirada que en general no se corresponde con la orientación del estímulo.

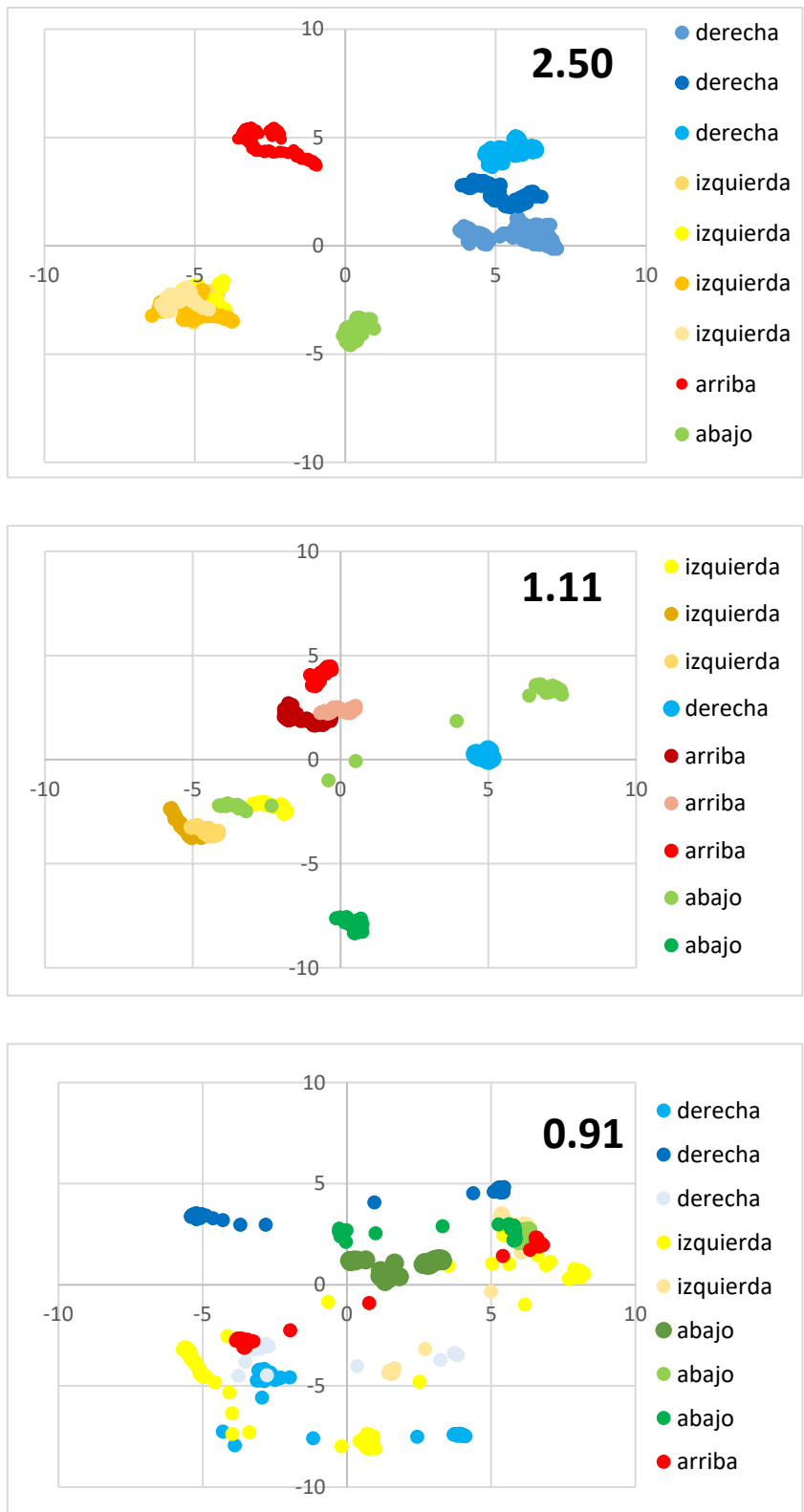


Figura 49. Posición relativa de la pupila del sujeto JM para dameros con escaques de 2.5 (superior), 1.11 (central) y 0.91 arcmin (inferior), desplazados a derecha (azul), izquierda (amarillo), arriba (rojo) o abajo (verde). Cada tonalidad representa una presentación.

Los resultados visuales parecen demostrar que se puede determinar si un sujeto basándose ha conseguido ver un estímulo a partir de sus movimientos pupilares. Aunque solo se han mostrado para un sujeto a modo de ejemplo, este comportamiento es generalizado. Sin embargo, un análisis visual no es un método plausible para desarrollar un protocolo clínico debido a su lentitud y a la componente subjetiva que se introduce al depender del criterio del experimentador. Para ser viable desde un punto de vista práctico, el mecanismo de decisión tiene que ser objetivo y automático.

3.1.3.3. Cálculo de la agudeza visual

En la Fig. 50 se comparan las estimaciones objetiva y subjetiva de la agudeza visual para todos los sujetos, obtenidas con la metodología descrita en la sección de métodos, incluido el algoritmo de decisión objetiva.

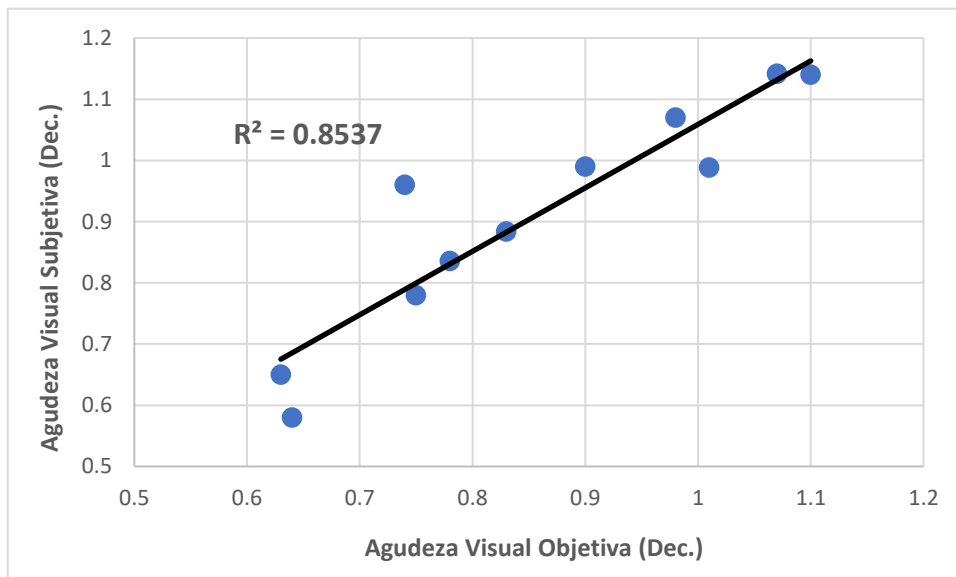


Figura 50. Agudeza visual decimal subjetiva y objetiva para todos los sujetos.

Tal y como se muestra en la figura, en la mayoría de los sujetos las agudezas visuales subjetiva y objetiva son muy similares. Además, el coeficiente de correlación obtenido es muy alto, siendo $R^2 = 0.85$.

3.1.4. Discusión

Los resultados obtenidos muestran que es posible identificar visualmente si un sujeto ha percibido el damero mostrado observando la posición de su pupila durante la presentación. Empleando un sencillo criterio para determinar la dirección de mirada (cuadrante más visitado), se ha podido automatizar el proceso para obtener la agudeza visual de los sujetos de una forma rápida y objetiva, sin ser necesaria una interacción pregunta-respuesta con el paciente.

Sin embargo, el sistema de seguimiento pupilar empleado presentó varios problemas que dificultaron su uso. A pesar de que en su momento se presentaba como un producto acabado y como tal lo adquirimos, lo cierto es que todavía se encontraba en fase de desarrollo, particularmente desde el punto de vista del software. Se detectaron numerosos fallos de funcionamiento, algunos resueltos en sucesivas actualizaciones pero otros recurrentes. Por ejemplo, los movimientos de cabeza, que pueden afectar a los resultados, teóricamente se podrían corregir mediante una cámara frontal y un calibrado pero el protocolo nunca llegó a funcionar correctamente a pesar de la ayuda del servicio de soporte de la compañía. Además la información proporcionada por el fabricante era muy limitada, tanto en el manual oficial como en atención al cliente.

Por todo ello, aunque la metodología parece prometedora y esta primera prueba de concepto puede considerarse un éxito, el depender de un software de terceros poco fiable dificulta el proceso de desarrollo de un protocolo de refracción objetiva basado en la posición pupilar, objetivo de esta tesis, por lo que para la siguiente fase se descartaron las gafas para seguimiento de pupila comerciales en favor de un sistema y programa propios.

3.2. Aberrómetro de campo abierto adaptado

3.2.1. Introducción

Los resultados obtenidos en la prueba de concepto presentada en el apartado anterior nos mostraron que un método basado en la posición de mirada puede ser viable para identificar si un paciente ha sido capaz de identificar un estímulo visual. En tal caso, podría ser un método factible para realizar refracción de forma objetiva.

Sin embargo, el instrumento empleado para las medidas presentó algunas dificultades. En primer lugar, la cantidad de desplazamiento de la posición de mirada puede verse afectada por el ángulo al que se encuentre la cámara. Además, no fue posible calibrar el aparato para compensar los movimientos de la cabeza. Por ello, para esta fase de la tesis descartamos el sistema comercial empleado en la prueba de concepto y pasamos a utilizar un montaje y software propios.

En el Laboratorio de Óptica de la Universidad de Murcia se han ido desarrollando diferentes prototipos para investigación clínica a lo largo de las últimas décadas. Entre ellos, se cuenta con un sistema de Hartmann-Shack binocular en configuración de campo abierto. Al tener esta configuración, es posible realizar las medidas mientras se coloca cualquier objeto o test visual delante del sujeto. Por la conveniencia de poder modificar el instrumento según nuestras necesidades y la posibilidad de optimizar el software, nos basamos en este instrumento para realizar los experimentos que se detallan en este apartado.

3.2.2. Métodos

3.2.2.1. Instrumento de medida

Para las medidas se empleó una versión modificada del Hartmann-Shack binocular en configuración de campo abierto (Chirre et al., 2014) desarrollado en el Laboratorio de Óptica de la Universidad de Murcia.

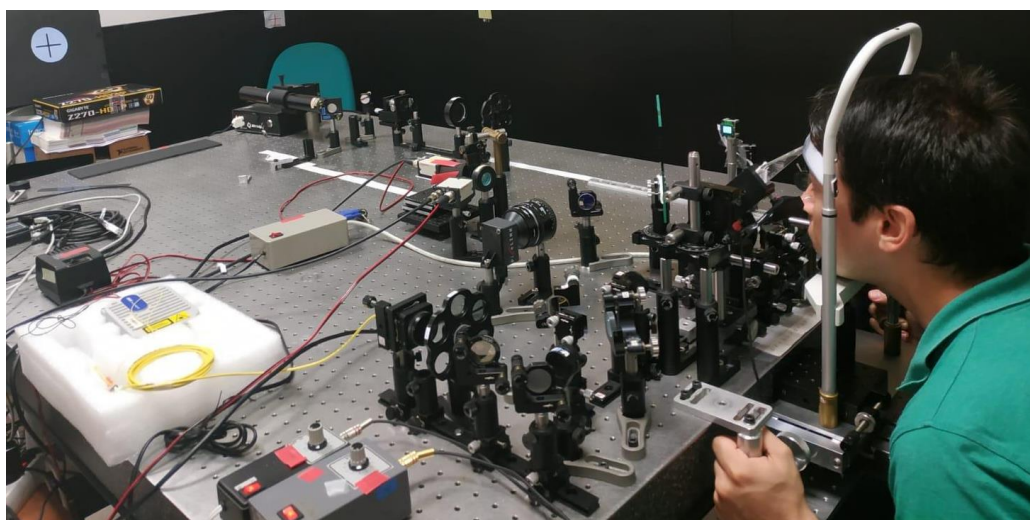


Figura 51. Prototipo de Hartmann-Shack binocular de campo abierto.

El Hartmann-Shack de campo abierto es un sistema para medir la refracción y las aberraciones de un sujeto subrepticamente mientras realiza cualquier tipo de tarea visual. Para conseguirlo consta de un gran espejo caliente situado en frente del sujeto, que transmite la radiación visible de forma que el sujeto ve libremente el campo frente a él, y refleja la radiación infrarroja que se emplea como haz de medida, de manera que el brazo de iluminación y el sensor se colocan en un nivel inferior y quedan escamoteados fuera de la línea de visión del sujeto. Un sistema periscópico doble (Fig. 52) coloca las imágenes de ambas pupilas lado a lado permitiendo medidas binoculares sin necesidad de duplicar el instrumental. Este montaje es muy conveniente para nuestra aplicación. De hecho, ya cuenta con un sistema de control de pupila que se utiliza para posicionar al sujeto. Sin embargo, la resolución del mismo no es la

adecuada para nuestro experimento, por lo que se le incorporó una cámara (PL-D721MU-T, PixelINK, Canada) con un campo de 1280 x 1024 píxeles, una resolución de 1.30 megapíxeles y una frecuencia de refresco de 100 imágenes por segundo.

Al sistema se le incorporaron dos lentes de enfoque sintonizable (EL-16-40-TC, Optotune, Suiza) delante de los ojos del sujeto. De esta forma podemos modificar el estado refractivo del sujeto. El modelo escogido fue el EL-16-40-TC, que cuenta con una apertura de 16 mm para no limitar el campo visual del paciente. El rango dióptrico de estas lentes va desde -10 D a 10 D.

Para presentar los estímulos se empleó una pantalla de 9.7" y 2048x1536 píxeles (Qualia 9.7, Adafruit, EEUU) situada a 4.5 metros del sujeto. Un píxel de la pantalla equivale 0.07 arcmin a esta distancia, por lo que cuenta con la resolución necesaria para realizar pequeños saltos en los tamaños de escaque que nos permitan medir de forma precisa la agudeza visual.

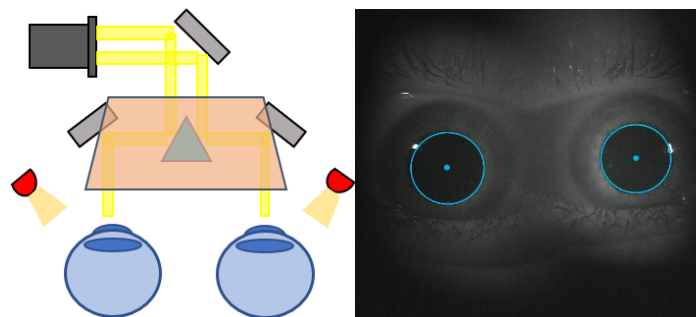


Figura 52. Imagen esquemática del periscopio del Hartmann-Shack en campo abierto.

3.2.2.2. Estímulo visual

Como estímulo visual se emplea un damero de $0.25 \times 0.25^\circ$, con escaques de un tamaño variable y desplazado a izquierda o derecha. En la Tabla 7 puede verse la equivalencia entre tamaño de tesela y la agudeza visual correspondiente en LogMAR y decimal.

De esta forma, Si el tamaño de escaque es menor que el límite de resolución del sistema visual, la imagen formada sobre la retina perderá su estructura y tendrá una iluminación constante equivalente al promedio entre escaques blancos y negros. En este sentido, cualquier área de escaques menores que la resolución debería percibirse como gris uniforme independientemente del tamaño real de las teselas del damero objeto. Presentado sobre un fondo uniforme de la misma luminancia, un damero irresoluble quedará camuflado y el sujeto no lo podrá distinguir. Para ello es imprescindible que las luminancias promedio del tablero y el fondo coincidan. En caso contrario, el sujeto podría percibir un cuadrado gris claro u oscuro y reaccionar de manera similar cuando resuelve y cuando no resuelve el damero, lo que invalidaría la prueba. En las secciones previas de esta tesis se empleó como fondo un nivel de gris uniforme para el fondo. Para equiparar las luminancias fue preciso realizar una calibración precisa de la función gamma del monitor. En este apartado y el siguiente se siguió una estrategia diferente: El damero se presentó sobre un fondo compuesto por cuadrados blancos y negros de un píxel de tamaño. Dada la resolución del monitor y la distancia de trabajo, sería necesaria una agudeza visual decimal de 13.63 o mejor para resolver esta estructura, por lo que a efectos prácticos puede tratarse como un campo gris uniforme, pero con la ventaja de que su luminancia promedio quedará automáticamente igualada a la del damero si se emplean los mismos niveles de gris claro y oscuro para formarlos.

Para controlar la dirección de mirada del sujeto antes de la presentación se empleó un test de fijación con la misma estructura que el estímulo pero con dos particularidades: se situó en el centro del campo y se empleó un tamaño de escaque fácil de distinguir (5 arcmin).

Escaque (Píxeles)	Escaque (Arcmin)	AV decimal	AV LogMAR
136	10.00	0.1	1.00
68	5.00	0.2	0.70
45	3.33	0.3	0.52
34	2.50	0.4	0.40
27	2.00	0.5	0.30
23	1.67	0.6	0.22
19	1.43	0.7	0.15
17	1.25	0.8	0.10
15	1.11	0.9	0.05
14	1.00	1.0	0.00
12	0.91	1.1	-0.04
11	0.83	1.2	-0.08
10	0.77	1.3	-0.11
10	0.71	1.4	-0.15
9	0.67	1.5	-0.18

Tabla 7. Equivalencia entre tamaño de escaque y agudeza visual correspondiente.

3.2.2.3. Software de seguimiento de pupila y configuración de estímulos

Para realizar el seguimiento de la pupila del sujeto se empleó un programa propio desarrollado en el LOUM (Mompeán et al., 2017). El programa elimina los reflejos provocados por el LED infrarrojo para facilitar la detección de pupila. Tras el preprocesado de la imagen, se emplea el algoritmo Starburst para buscar de forma iterativa la pupila (Fig. 53). El algoritmo parte de un punto central desde el que lanza un número variable de rayos cubriendo 360°, calculando el gradiente entre los píxeles que va atravesando hasta los límites de la imagen. Cada rayo se proyecta en una dirección diferente, dividiendo un círculo en porciones iguales, y utilizando los píxeles a lo largo de su dirección para calcular un gradiente. La primera posición a lo largo de cada rayo en la que el gradiente supera un umbral preestablecido, se interpreta como un posible borde de la pupila. A partir de estos puntos se lanzan otros rayos pero solo cubriendo un cierto arco hacia atrás del inicial. Con el conjunto puntos de borde encontrados se realiza un ajuste circular RANSAC (consenso de muestras aleatorias) para obtener una estimación de la posición del centro de la pupila, a partir de la cual se repite el proceso iterativamente hasta que se alcanza la convergencia. En la configuración empleada se descartan los tamaños pupilares menores de 1 mm, pues se consideran parpadeos o pérdidas de fijación que pueden afectar al resultado.

El programa de seguimiento de pupila se integra con otro que permite configurar la presentación de los estímulos (ver Fig. 54). Este último permite definir el tamaño exterior del damero, el tamaño interno del escaque, el número de presentaciones, la duración de cada presentación y el desplazamiento del damero respecto al centro. Con la combinación de ambos programas se obtienen los datos de la pupila del sujeto y los datos del estímulo durante el experimento.

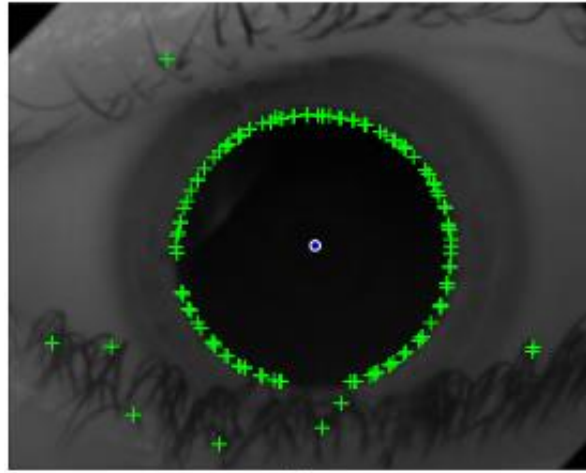


Figura 53. Algoritmo de seguimiento de pupila (Mompeán et al., 2017). Los puntos de la frontera después de las iteraciones y el centro del mejor círculo ajustado con RANSAC (punto azul).

Stimuli			
Total Size(°):	<input type="text" value="0.3"/>	Num. iterations:	<input type="text" value="50"/>
Initial Square Size(°):	<input type="text" value="0.1"/>	Time step (s):	<input type="text" value="0.3"/>
Dst. 2 Center(°):	<input type="text" value="1.6"/>	<input checked="" type="radio"/> Calibration 5	<input type="radio"/> Calibration 9
Time stimulus (s):	<input type="text" value="3"/>		
Stimulus Steps:	<input type="range" value="3"/>		
Delay data stimulus(s):	<input type="text" value="0.5"/>	Min Time avg(s):	<input type="text" value="0.1"/>
Max range(°):	<input type="text" value="1"/>	Max Time avg(s)	<input type="text" value="1"/>
Max std deviation(°):	<input type="text" value="1"/>	Min Conf.(%)	<input type="text" value="30"/>

Figura 54. Interfaz del programa de configuración de estímulos.

3.2.2.4. Sensibilidad del sistema

Para evaluar la sensibilidad con la que el sistema puede detectar pequeños cambios en la dirección de mirada del sujeto se hicieron medidas desplazando una cuadrícula de $0.25 \times 0.25^\circ$ y escaques 5 arcmin a diferentes posiciones de la pantalla, tanto en horizontal como en vertical, con desplazamientos entre 0.1 y 1° , aunque en los experimentos posteriores los desplazamientos se realizaron únicamente en horizontal. Antes de la aparición del damero, se aseguró la fijación central presentando durante 2 segundos el mismo damero centrado.

La Fig. 55 muestra las posiciones de pupila de dos sujetos de prueba para distintos desplazamientos del tablero. Los puntos en escala de grises corresponden a las medidas durante la fijación central y los coloreados a las medidas durante la aparición del tablero desplazado. La progresión cromática de los puntos indica la evolución temporal, de blanco a negro y de verde a azul en cada grupo respectivo.

Tal y como se muestra en la figura, la pupila no está completamente inmóvil durante el periodo de fijación central. Para 0.1° de desplazamiento, las nubes de puntos grises y coloreados se solapan, lo que dificulta determinar si realmente ha habido cambio de fijación. Por tanto, un test con este desplazamiento no nos permitiría identificar si el sujeto ha localizado el estímulo visual. Aunque los desplazamientos de 0.2 y 0.3° se pueden identificar para estos sujetos, las diferencias entre fijación y estímulo son muy pequeñas comparadas con la variabilidad general. A partir del desplazamiento de 0.5° las nubes de puntos están claramente dissociadas y los movimientos son claramente detectables.

Es importante seleccionar adecuadamente la magnitud de los desplazamientos que se van a emplear para la prueba. Si el desplazamiento es muy grande, la detección del estímulo puede no ser en visión foveal, lo que podría falsear la estimación de la agudeza visual (típicamente subestimarla), mientras que un desplazamiento demasiado pequeño resultaría en movimientos de pupila difíciles de detectar dentro de las fluctuaciones debidas a pequeños movimientos oculares involuntarios y al ruido en las medidas. Finalmente, como resultado de las pruebas realizadas en este

apartado se optó por emplear un desplazamiento de 0.5° como norma general, considerándolo el compromiso ideal entre sensibilidad y visión foveal. Adicionalmente y como se verá más adelante, esta cantidad de desplazamiento es compatible con la pantalla del simulador visual VAO que se utilizará en la parte final de esta tesis.

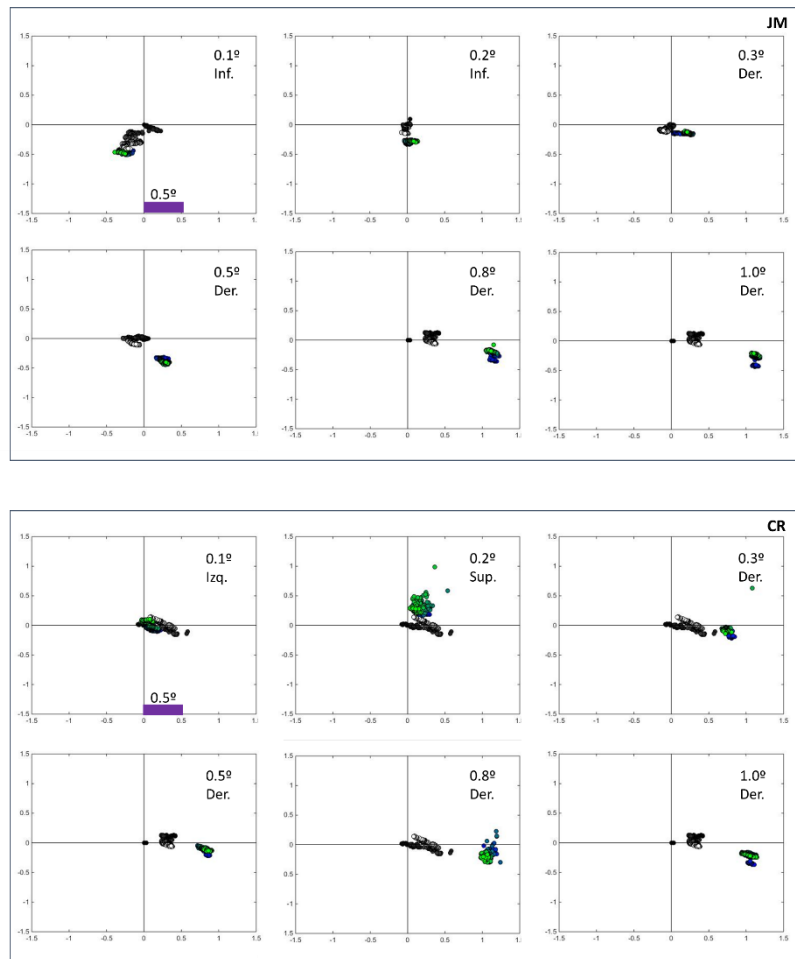


Figura 55. Posiciones pupilares para distintos desplazamientos del estímulo. Los puntos en escala de grises (de negro a blanco en progresión temporal) corresponden a los 2 s. de fijación central y los puntos coloreados (de azul a verde) a los 2 s. de presentación del tablero desplazado.

3.2.2.5. Algoritmo de decisión objetiva

El objetivo perseguido al registrar la dinámica de la posición pupilar es determinar si el sujeto ha percibido o no el estímulo visual presentado, como herramienta para analizar de forma objetiva su función visual y, más específicamente en nuestro caso, determinar objetivamente su refracción. Sin embargo, en las pruebas subjetivas no se suele preguntar al individuo si ha visto o no el estímulo sino que se le plantea algún tipo de elección o tarea de reconocimiento de forma que su respuesta se puede catalogar de "acierto" o "fallo". La relación entre las categorías "visto"/"no visto" y "acierto"/"fallo" no es biunívoca. Cuando el sujeto falla en su respuesta, podemos asumir que realmente no ha visto el estímulo, pero cuando acierta puede haberlo hecho al azar ya que cuando el sujeto no ve el test es de esperar que responda aleatoriamente si se trata de una elección forzosa.

De manera similar, en nuestro análisis del comportamiento pupilar la situación ideal sería identificar si el sujeto ve o no ve el estímulo, pero dado que no podemos comprobar con certeza este hecho, sería aceptable que el algoritmo objetivo produjera aciertos cuando el sujeto ve el test presentado y una respuesta repartida al 50% cuando no lo ve. Teniendo en cuenta la naturaleza aleatoria del proceso en esta última situación, no es probable que se produzca una coincidencia absoluta con las respuestas subjetivas del sujeto, lo que la comparativa entre métodos debe ser estadística y es probable que se produzcan ciertas discrepancias en los resultados finales.

Con estas consideraciones en mente, para este experimento se implementaron dos algoritmos de decisión para determinar la dirección de mirada del sujeto durante la presentación. El primero, que llamaremos "acumulativo", contabiliza un acierto si la pupila del sujeto está desplazada más tiempo total (es decir, en un mayor número de capturas de imagen, no necesariamente consecutivas) en la dirección correcta durante la presentación, y un fallo en caso contrario. El segundo método, que llamaremos "de persistencia" está basado en determinar la dirección (derecha o izquierda) a la que el sujeto mira durante más tiempo seguido. Con este criterio partimos de la hipótesis de que si el sujeto no ve el tablero, pasará muy poco tiempo seguido en una zona y en su

lugar realizará cambios aleatorios dentro del campo tratando de localizarlo, mientras que si es capaz de verlo, mantendrá la fijación estable sobre él.

Sobre cada uno de estos métodos se pueden imponer condiciones adicionales para intentar refinar el proceso de decisión. Por ejemplo, se pueden tener en cuenta todos los desplazamientos a derecha o izquierda por pequeños que sean o crear una zona de exclusión central. Las posiciones de pupila en torno al área central pueden estar ligeramente desplazadas a izquierda o derecha de forma aleatoria. Si únicamente tenemos en cuenta desplazamientos pupilares de una magnitud cercana al desplazamiento del tablero podemos evitar que los momentos en los que el paciente se encontraba mirando a la zona central afecten a nuestro criterio objetivo. Más adelante se analizarán tres niveles de zona de exclusión:

- Teniendo en cuenta todos los desplazamientos, incluidos los cercanos al centro de la pantalla (Todo).
- No teniendo en cuenta los desplazamientos inferiores a 0.01° (Sin centro 1 - SC1)
- No teniendo en cuenta los desplazamientos inferiores a 0.02° (Sin centro 2 - SC2)

También se puede hacer una selección del intervalo temporal a lo largo de la presentación para analizar los datos. Por un lado, parece razonable eliminar un tiempo de reacción ya que incluso cuando el estímulo es claramente visible es necesario procesar la información y cambiar la fijación. Otra opción es tomar solo un pequeño periodo al final de la presentación, en el que el sujeto debería haber localizado el estímulo aunque haya tenido dificultades para encontrarlo. Aunque por otro lado, podríamos encontrarnos con un "tiempo de fatiga" al final de la presentación, en el que el sujeto pierde la fijación en el estímulo por "aburrimento". Con estas ideas en mente, exploraremos cuatro condiciones:

- Procesado de todos los datos desde la aparición del estímulo hasta su desaparición (Tiempo completo - TC)

- Descartando un tiempo de reacción de 0.3 segundos (Tiempo reacción - TR)
- Procesando únicamente los 0.3 segundos antes de la desaparición del estímulo (Tiempo final - TF)
- Descartando un tiempo de reacción al principio de la presentación y un tiempo de fatiga al final, ambos de 0.3 segundos (Tiempo intermedio - TI).

Para finalizar, también realizaremos un análisis del número de movimientos que realiza el sujeto durante la presentación del estímulo. Cuando el sujeto no puede ver el tablero, es probable que se encuentre realizando movimientos aleatorios por toda la pantalla en su búsqueda. En ese caso, el número de cambios de mirada entre el lado derecho y el izquierdo, o entre la parte superior y la inferior, podría ser más elevado que cuando el estímulo se encuentre dentro de su rango visual. Por ello, evaluaremos el número de saltos en horizontal y en vertical durante cada aparición del damero para comprobar si se puede desarrollar un criterio de decisión a partir de esta cantidad o si se puede emplear para refinar alguno de los métodos anteriormente propuestos.

3.2.3. Experimento 1: Medida de la AV de tablero de ajedrez

3.2.3.1. Métodos

Sujetos

En este experimento participaron 10 sujetos sin patologías oculares. El promedio de edad fue de 31.80 ± 7.61 años, con un rango de edad desde 24 a 46 años. Durante estas medidas no se emplearon midriáticos ni ciclopléjicos.

El equivalente esférico subjetivo promedio fue de -2.40 ± 1.50 D (desde -4.75 D hasta 0 D). Los sujetos con miopía mayor de 3 D (5 personas) usaron sus lentes de contacto durante las medidas por lo que fueron emétopes funcionales. El resto de los sujetos realizó la prueba sin corrección, quedando un equivalente esférico promedio de -0.63 ± 0.78 D.

Instrumento de medida

Como instrumento de medida se empleó el sistema de campo abierto descrito con más detalle en el apartado 3.2.2.1. Para este experimento no se utilizaron las lentes de enfoque sintonizable implementadas en el sistema.

Test visual

Como estímulo visual se empleó un damero blanco y negro de $0.25 \times 0.25^\circ$, desplazado 0.5° respecto al centro de la pantalla, en dirección horizontal. El damero se presentó sobre un fondo compuesto por cuadrados blancos y negros de un píxel de tamaño. Pueden verse más detalles en el apartado 3.2.2.2.

Para establecer el rango de tamaños de escaques a mostrar, se realizó una prueba previa por el método de ajuste consistente en mostrar dameros de diferentes tamaños y determinar el tamaño más pequeño de escaque que dice ver cada sujeto.

Durante el experimento se presentaron dameros con cinco resoluciones en saltos de 0.1 en agudeza decimal equivalente, es decir, inversa del tamaño angular del escaque en, alrededor del asociado a la AV estimada por ajuste. Cada tamaño se mostraba 10 veces durante 2 s, haciendo un total de 50 presentaciones en orden aleatorio. En cada presentación, el estímulo se desplazaba aleatoriamente a derecha o izquierda.

Entre presentaciones, se mostró un tablero de ajedrez de 0.5° con escaques de 5 arcmin (equivalentes a 0.2 de agudeza visual decimal) como fijación central, situado sobre un fondo de pantalla compuesto por una cuadrícula blanca y negra de un píxel de tamaño. De esta forma, se aseguró que una luminancia constante al sustituir la fijación por el estímulo. La fijación central también se mostró durante 2 segundos.

Para poder comparar resultados con los de un procedimiento subjetivo equivalente, después de cada presentación preguntamos al sujeto de forma oral por la posición del test. En caso de no haber visto la cuadrícula, se permitió al sujeto indicar “no sé” como

respuesta. De esta forma, podremos hacer un análisis más completo de los eventos individuales.

Las medidas se hicieron de forma binocular.

Procesado de datos

El registro de datos se hizo con un paquete software de elaboración propia. Se pueden ver más detalles en el apartado 3.2.2.3. Cada imagen registrada por la cámara se procesó para obtener la posición y tamaño de la pupila. En la configuración empleada se registraron 100 imágenes por segundo.

El procesado de datos se realizó empleando Matlab, con subrutinas de elaboración propia. Se evaluó el desplazamiento de la pupila en cada instante, tomando como origen la mediana de las 50 imágenes inmediatamente anteriores a la presentación del estímulo. El procesado se realizó binocularmente, aunque solo se emplearon los datos de la pupila derecha para la presentación de los resultados.

Idealmente, el objetivo del algoritmo de decisión objetiva sería determinar, a partir de la dinámica de la posición pupilar, si el sujeto ha visto o no el estímulo. Sin embargo, como se ha mencionado previamente esto es difícil o imposible de verificar, por lo que en la práctica se trata de discernir si el sujeto ha mirado en la dirección correcta (acierto) o no (fallo). Dentro de este experimento hemos analizado los dos algoritmos de decisión (acumulativo y de persistencia) en sus distintas variantes respecto a la zona de exclusión central y al intervalo temporal considerado. Ambos métodos y sus modificaciones se describieron en detalle en el apartado 3.2.2.5. También se calculó el número de saltos en horizontal y vertical para comprobar si está relacionado con la visibilidad del test. Para evaluar cuál de los algoritmos se ajusta mejor a nuestro propósito, se calculó el porcentaje de coincidencias de cada método con la respuesta subjetiva del sujeto, tanto en total como distinguiendo las presentaciones vistas de las no vistas.

Para obtener la agudeza visual objetiva se calculó el porcentaje de presentaciones en las que el algoritmo indicó que el sujeto había mirado en la dirección del estímulo (respuestas correctas) para cada tamaño de escaque, y la serie de valores se ajustó a un sigmoide.

Con los datos subjetivos se siguió un procedimiento similar, ajustando el porcentaje de aciertos a un sigmoide para determinar la AV subjetiva. Cuando el sujeto indicó que no había visto el estímulo, la presentación se repartió al 50% entre acierto y fallo para simular el comportamiento estadístico esperado en un test de elección forzosa.

Comparación con el método de referencia: Agudeza visual con ETDRS

En la práctica clínica el ETDRS suele tomarse como referencia para la medida de la agudeza visual en adultos, ya que está optimizado para facilitar la estandarización al contar con el mismo número de letras por fila e igual espaciado entre letras, además de una dificultad equiparada entre líneas.

Para medir la agudeza visual con ETDRS empleamos un simulador visual de óptica adaptativa (VAO, Voptica S. L., España) que ha sido validado clínicamente (Hervella et al., 2019) (Hervella Ginestá, 2021).

VAO emplea una pantalla OLED (diodo orgánico emisor de luz) para presentar los estímulos al paciente. Además, cuenta con un modulador de cristal líquido que permite modificar la óptica a través de la cual el paciente ve el estímulo. En particular permite modificar la curvatura del frente de onda que incide sobre el ojo para producir un efecto equivalente a añadir lentes de la potencia deseada, por lo que puede emplearse como foróptero para realizar refracción subjetiva, normalmente partiendo de la estimación objetiva proporcionada por el sensor de Hartmann-Shack que está integrado en el instrumento. VAO ofrece varios test visuales, entre ellos el ETDRS, que es el seleccionado como referencia en este experimento.

Para cada sujeto se midieron las agudezas visuales subjetivas de ambos ojos separadamente, dado que VAO es un instrumento monocular, y se tomó como

estimación de la agudeza binocular para comparar con nuestro método la más alta de las dos. Las medidas se realizaron con los pacientes llevando la misma corrección a lo largo de todo el experimento.



Figura 56. Simulador Visual de Óptica Adaptativa VAO (Voptica S. L.)

3.2.3.2. Resultados

En este experimento se registraron las posiciones pupilares de los sujetos mientras se les presentaba un estímulo visual. En la Fig. 57 se muestra un ejemplo de las posiciones de pupila de un sujeto durante la presentación de un estímulo de escaques de 1.67 arcmin. En este caso, el damero mostrado se encontraba desplazado a la izquierda, coincidiendo con el desplazamiento pupilar del sujeto, lo que nos indica que el tamaño de casilla mostrado se encontraba por encima del umbral de visibilidad para el sujeto. En todas las gráficas se muestran los datos para el ojo derecho del sujeto, que son los utilizados para el procesado.

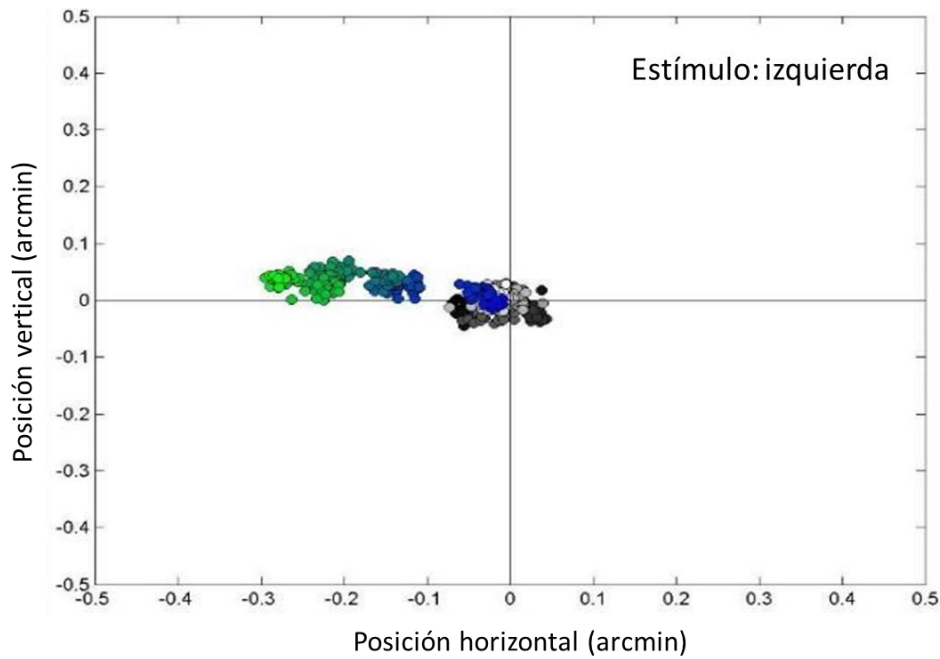


Figura 57. Posiciones de pupila del sujeto CR durante la presentación del estímulo. Los puntos en escala de grises corresponden a la fijación central (progresando de blanco a negro) y los coloreados a la presentación del estímulo (progresando de azul a verde).

En la Fig. 58 se muestra otro ejemplo de las posiciones de pupila de ese mismo sujeto durante la presentación del estímulo. En este caso, el tamaño de escaque era 1.0 arcmin y el tablero se encontraba desplazado hacia la derecha. Puede verse un patrón de búsqueda en un campo amplio alrededor de la zona central pero ligeramente sesgado hacia la izquierda. Esto probablemente indica que el tamaño de casilla mostrado no fue suficientemente grande como para que el sujeto lo percibiese.

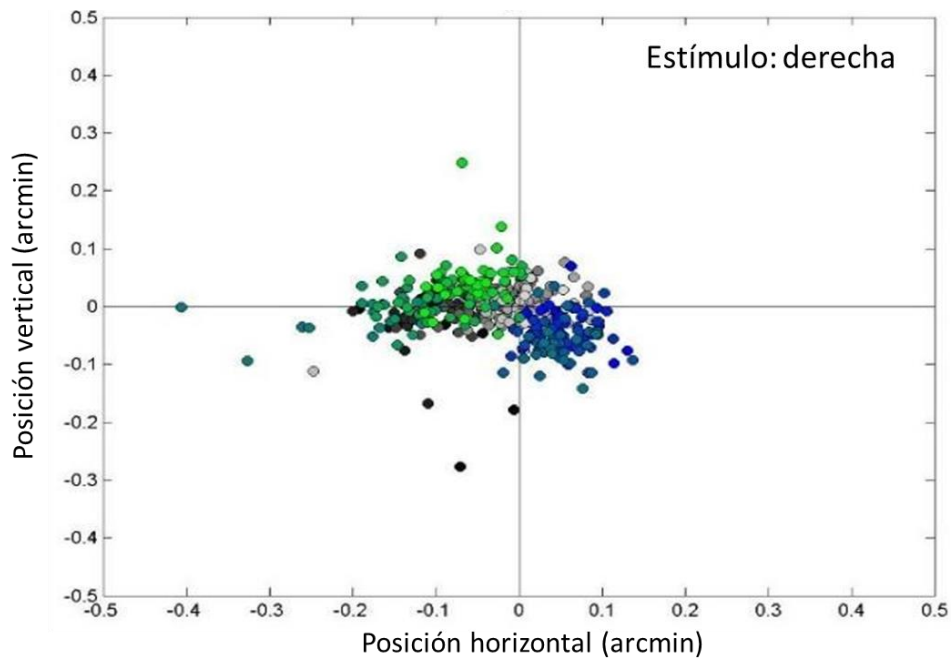


Figura 58. Posiciones de pupila del sujeto CR durante la presentación del estímulo. Los puntos en escala de grises corresponden a la fijación central (progresando de blanco a negro) y los coloreados a la presentación del estímulo (progresando de azul a verde).

Porcentaje de coincidencias entre criterios objetivos y respuestas subjetivas

Para analizar los diferentes algoritmos de decisión objetiva y escoger el idóneo para nuestro experimento, calculamos el porcentaje de coincidencias de cada método con la respuesta subjetiva del sujeto. Para este análisis, separamos los datos en dos grupos: aquellos en los que el paciente vio el estímulo y aquellos en los que no supo dónde estaba el test mostrado. Un objetivo realista sería conseguir un nivel de coincidencias del 100% con las respuestas del sujeto cuando selecciona un lado, es decir, que analizando el movimiento de la pupila fuéramos siempre capaces de determinar la dirección en la que el sujeto ve o cree ver el estímulo. Cuando el sujeto no ve el estímulo, el porcentaje de aciertos del algoritmo debería estar en torno al 50% por estadística.

Los datos del algoritmo acumulativo, basado en la zona hacia la que el sujeto mira durante más tiempo en total a lo largo de la presentación, se muestran en la Tabla 8.

		Sujeto Ve (% promedio)	SD	Sujeto No Ve (% promedio)	SD
Tiempo Completo	Todo	80	15	54	18
	SC1	79	15	54	18
	SC2	80	16	54	19
Tiempo Reacción	Todo	82	16	55	20
	SC1	82	16	55	19
	SC2	82	16	55	19
Tiempo Final	Todo	77	16	55	19
	SC1	78	16	53	19
	SC2	77	17	55	18
Tiempo Intermedio	Todo	74	15	53	14
	SC1	75	15	53	13
	SC2	74	15	53	15

Tabla 8. Promedio y desviación estándar entre sujetos del porcentaje de coincidencias con la respuesta subjetiva para el algoritmo acumulativo en sus distintas variantes.

Puede verse que el porcentaje de coincidencias promedio es mayor cuando tenemos en cuenta el tiempo de reacción, llegándose al 82%. Por otro lado, el establecimiento de una zona de exclusión central no parece tener mucho efecto en ninguna dirección. Cuando el sujeto no ve el estímulo, el porcentaje de coincidencias oscila entre el 53 y 55% para todas las variantes analizadas, consistente con una asignación aleatoria.

En la Tabla 9 encontramos los promedios de coincidencias para el algoritmo de persistencia, basado en la dirección a la que el sujeto mira durante más tiempo seguido.

Empleando este algoritmo los resultados de coincidencia son muy similares en general a los del criterio acumulativo. Las variantes de tiempo final y tiempo intermedio vuelven a dar peores datos que la que considera un tiempo de reacción, pero en este caso se obtienen prácticamente los mismos resultados empleando todo el intervalo de la presentación. Por otro lado, el criterio de persistencia sí parece mejorar cuando se desechan los desplazamientos muy pequeños, con los mejores resultados cuando se establece la zona de exclusión más grande. Cuando el sujeto no ve el estímulo, los porcentajes de coincidencia oscilan entre el 52 y el 55%.

Si en las tablas se han presentado los porcentajes de coincidencia promedio, en la Fig. 59 pueden verse los datos individuales para cada sujeto para las variantes con mejores resultados. En la mayoría de los casos las diferencias entre los criterios son inapreciables. Puede verse que para algunos sujetos la coincidencia con las respuestas subjetivas es casi total mientras que para otros hay un nivel apreciable de discrepancia.

		Sujeto Ve (% promedio)	SD	Sujeto No Ve (% promedio)	SD
Tiempo Completo	Todo	79	16	53	16
	SC1	81	17	53	17
	SC2	82	15	55	19
Tiempo Reacción	Todo	81	16	52	17
	SC1	81	16	53	18
	SC2	82	15	54	19
Tiempo Final	Todo	77	19	55	17
	SC1	78	19	55	17
	SC2	79	19	55	17
Tiempo Intermedio	Todo	76	15	52	13
	SC1	76	14	53	14
	SC2	76	14	52	14

Tabla 9. Promedio y desviación estándar entre sujetos del porcentaje de coincidencias con la respuesta subjetiva para el algoritmo de persistencia en sus distintas variantes.

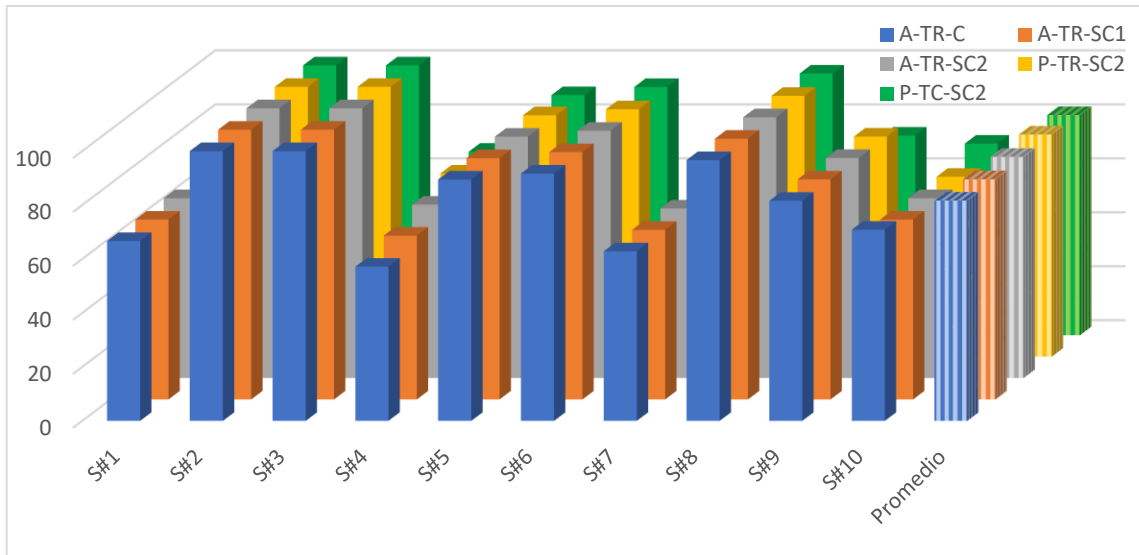


Figura 59. Porcentaje de coincidencias con las respuestas subjetivas para cada sujeto con las variantes de criterio objetivo más efectivas: Acumulativo-TR-Todo (azul), Acumulativo-TR-SC1 (naranja), Acumulativo-TR-SC2 (gris), Persistencia-TR-SC2 (amarillo) y Persistencia-TC-SC2 (verde). Los promedios se muestran en las columnas rayadas.

Dado que ambos criterios objetivos de decisión produjeron resultados similares, decidimos optar por el primero por ser el más sencillo de implementar en un instrumento comercial. Este criterio demostró ser más efectivo cuando se tuvo en cuenta un tiempo de reacción pero no mejoró al establecer una zona de exclusión. Por todo ello, el algoritmo objetivo que se empleó en sucesivos experimentos fue el criterio acumulativo, empleando un tiempo de reacción de 0.3 segundos y sin utilizar zona de exclusión central.

Número de saltos

Además de las coincidencias con las respuestas subjetivas, también se calculó el promedio entre presentaciones del número de saltos de lado (es decir, cambios de signo de la posición relativa) que realizó cada sujeto durante la presentación de estímulos. En la Fig. 60 se representa el número de cambios en horizontal para cada

uno de los sujetos con el algoritmo objetivo seleccionado. Como a cada sujeto se le mostraron unos tamaños de escaque diferentes, el eje de abscisas representa el ordinal en la escala decreciente, siendo el 1 el tamaño de escaque más grande mostrado y el 5 el más pequeño.

Como puede observarse, hay mucha variabilidad de comportamientos y no todos los sujetos siguen la tendencia esperada. Mientras que algunos como el representado por puntos rojos realizan más saltos cuanto más pequeño es el estímulo, otros como el sujeto en gris oscuro muestran la tendencia contraria, tal vez porque cuando no ve el damero se queda en una posición fija en lugar de buscarlo. Además, aunque no se ha presentado en la figura para una mayor claridad, las desviaciones estándar para cada tamaño y sujeto también son muy variables, especialmente en los tamaños más pequeños. Mientras que la desviación estándar del tamaño 5 en el sujeto en azul claro es 32.7 para el tamaño 5 el sujeto en verde es 10.3.

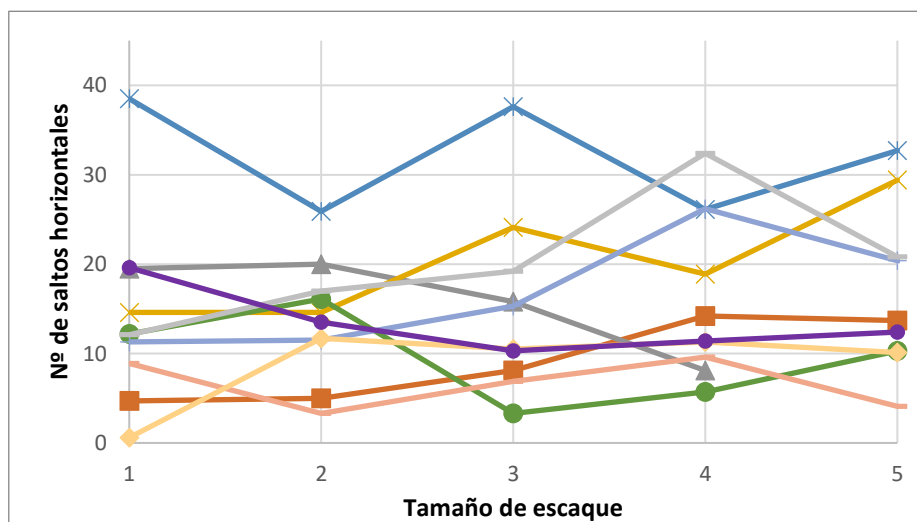


Figura 60. Número de saltos horizontales. El eje de abscisas representa el ordinal del tamaño para cada sujeto, de mayor (1) a menor (5). Cada color representa un sujeto.

En la Fig. 61 se representa el número de cambios en vertical. Al igual que ocurría con los saltos horizontales, cada sujeto tiene un comportamiento distinto.

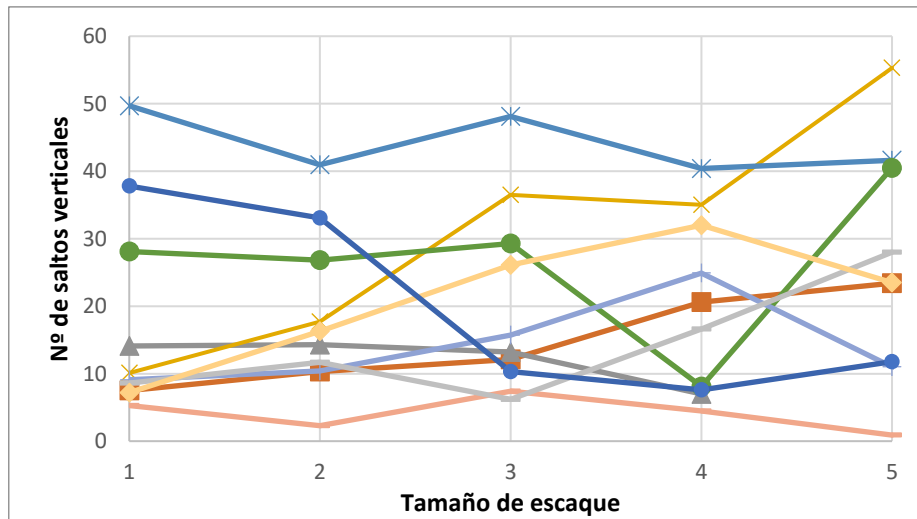


Figura 61. Número de saltos verticales. El eje de abscisas representa el ordinal del tamaño para cada sujeto, de mayor (1) a menor (5). Cada color representa un sujeto.

Aunque solo se han presentado los resultados para el criterio objetivo seleccionado (acumulativo, con tiempo de reacción y sin zona de exclusión), se calculó el número de saltos empleando otras variantes de criterio y los comportamientos fueron muy similares para todos los sujetos.

De los resultados de este análisis se deduce que el comportamiento es demasiado variable entre sujetos como para poder emplear el número de saltos como método objetivo de decisión o incluso para mejorar el criterio seleccionado anteriormente, por lo que descartamos esta variable.

Agudeza visual objetiva

Una vez seleccionado el criterio para determinar la dirección de mirada de forma objetiva, lo empleamos para estimar la agudeza visual. Para obtener ello, se calculó el

porcentaje de respuestas correctas para cada sujeto y tamaño de escaque y se realizó un ajuste a un sigmoide.

Análogamente, la agudeza visual subjetiva se obtuvo ajustando los porcentajes de acierto en las respuestas del sujeto a un sigmoide. Como se ha mencionado previamente, cuando el sujeto indicó que no veía el estímulo, la presentación se repartió al 50% entre acierto y fallo.

En la Tabla 10 se muestran para un sujeto a modo de ejemplo los porcentajes de acierto con el criterio objetivo en función de la resolución del estímulo y en la Fig. 62 puede verse el correspondiente ajuste. Como corresponde a un procedimiento de elección forzada entre dos opciones, la coordenada que tiene asociada un 75% de probabilidad de acierto puede considerarse una estimación de la AV del sujeto, en este caso la objetiva.

En la Fig. 63 se aprecia la correlación entre la agudeza visual objetiva y subjetiva, ambas con el test de tablero de ajedrez. El eje de abscisas representa la agudeza visual objetiva y el eje de ordenadas la subjetiva, ambas expresadas en notación decimal. La correlación entre ambas agudezas es muy alta ($R^2=0.9015$) y las diferencias de agudeza visual entre ambos métodos son pequeñas en general (rango de -0.07 a 0.22; promedio = 0.08 ± 0.09), siendo la agudeza visual subjetiva mayor en todos los sujetos salvo uno.

Inversa del tamaño de escaque (arcmin^{-1})	0.5	0.6	0.7	0.8	0.9
Porcentaje de aciertos	100%	100%	100%	50%	40%

Tabla 10. Porcentaje de aciertos del método objetivo para cada tamaño mostrado en el sujeto CR.

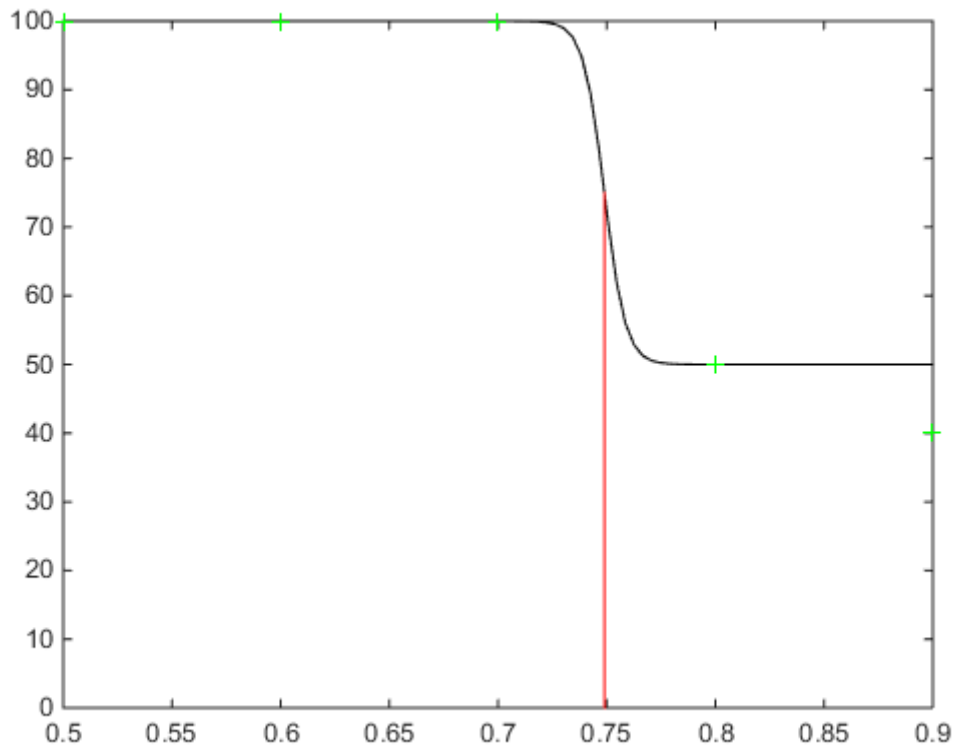


Figura 62. Ajuste empleado para obtener la Agudeza Visual Objetiva de un sujeto basándonos en los datos de la Tabla 10.

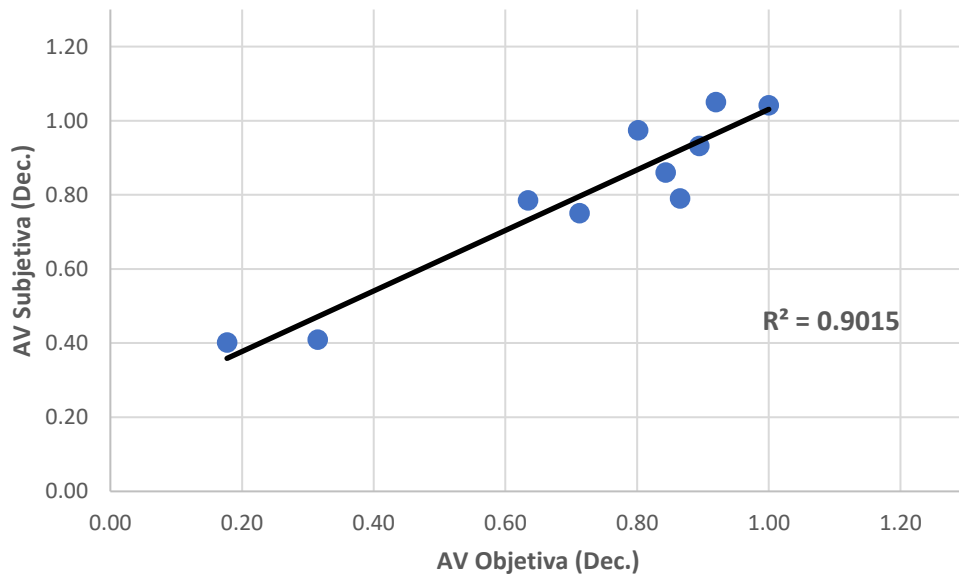


Figura 63. Correlación entre AV objetiva y subjetiva, ambas en notación decimal. Cada punto representa un sujeto.

La Fig. 64 muestra la correlación entre la agudeza visual obtenida con el método objetivo y la agudeza visual subjetiva ETDRS medida con VAO que tomamos como referencia. El eje de abscisas representa la agudeza visual objetiva con el test de tablero de ajedrez y el de ordenadas la agudeza ETDRS. Ambas están expresadas en notación decimal. Existe una buena correlación entre las estimaciones de la agudeza visual con ambos métodos ($R^2=0.8701$). Las diferencias van desde -0.15 hasta 0.37. El promedio de la diferencia es 0.15 ± 0.18 , siendo la agudeza visual de ETDRS mayor que la de tablero de ajedrez en todos los sujetos salvo en dos.

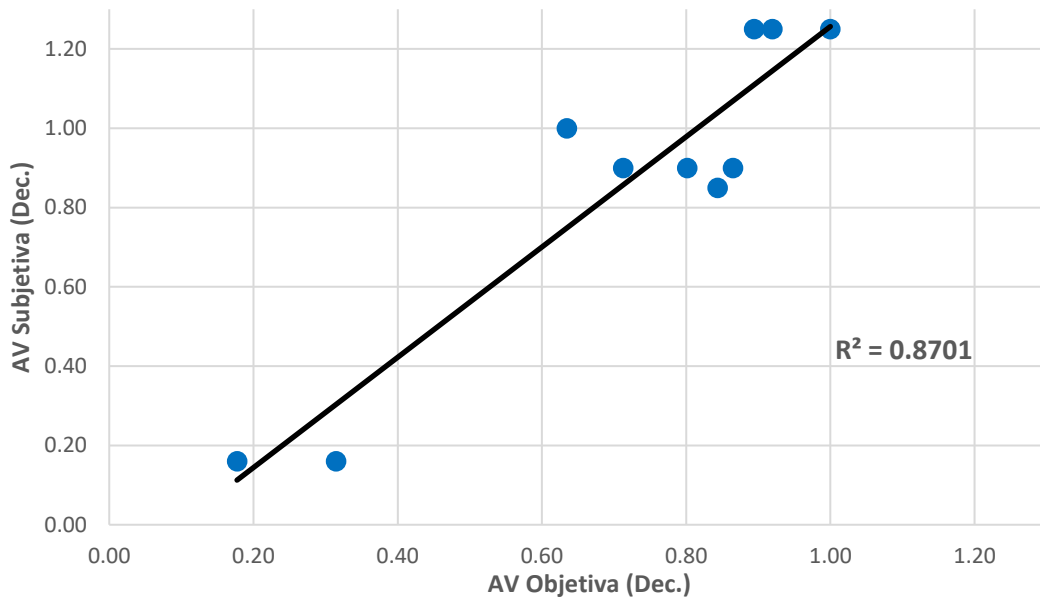


Figura 64. Correlación entre AV objetiva y subjetiva ETDRS obtenida con VAO, ambas en notación decimal. Cada punto representa un sujeto.

3.2.3.3. Discusión del Experimento 1

Selección del algoritmo de decisión objetivo

Coincidencia de respuestas

El propósito de esta tesis es desarrollar un protocolo para determinar de forma objetiva la refracción de un sujeto, y para pretendemos determinar si ha visto una

serie de estímulos mediante un método con la mínima carga subjetiva. En este capítulo exploramos la posibilidad de emplear los movimientos pupilares debidos a los cambios instintivos de dirección de mirada cuando se presentan estímulos descentrados. Desde el punto de vista metodológico, el escenario ideal sería aquel en el comportamiento de la pupila es diferente si el sujeto ve o no ve el estímulo, y por lo tanto es posible determinar lo ocurrido en cada presentación individual. Sin embargo, la situación real no es tan binaria. Cuando la resolución del objeto está muy por encima del umbral de detección, parece probable que el comportamiento de la pupila sea muy sistemático, dirigiéndose en la dirección del estímulo. En cambio, cuando el estímulo está en los alrededores o por debajo del umbral es probable que se produzca un comportamiento más errático, en el que el sujeto busca un objeto que encuentra en algunas ocasiones y en otras no.

En este experimento hemos analizado dos algoritmos muy sencillos basados en la posición pupilar: el "acumulativo" empleando como criterio de decisión la posición a la que el sujeto miraba durante más tiempo en total, y el "de persistencia" empleando como criterio la posición a la que el sujeto miraba durante más tiempo seguido. A su vez, en estos algoritmos hay varios parámetros que podían ser tenidos en cuenta: cuánto se tiene que desplazarse la pupila para que consideremos que el sujeto mira en una dirección y qué intervalo del periodo de presentación del estímulo se tiene en cuenta para tomar la decisión. Además, se planteó la posibilidad de utilizar el número de cambios en la posición de mirada a lo largo del experimento para desarrollar otro criterio de decisión o como modificación adicional de los algoritmos anteriores. Este último parámetro fue descartado al existir comportamientos muy variables entre sujetos, tal y como puede verse en las Fig. 60 y 61. Los algoritmos empleados pueden asimilarse a un protocolo de elección forzada y en lugar de coincidencia individual con el criterio subjetivo en todos los eventos, cosa que las Tablas 8 y 9 muestran que no ocurre, sería suficiente una similitud estadística en el porcentaje de aciertos.

El criterio de decisión seleccionado finalmente fue el acumulativo (mayor número de imágenes de pupila con su centro desplazado hacia el lado correcto), dejando un intervalo de 0.3 segundos como tiempo de reacción. Con este algoritmo se obtuvo una

correlación entre la respuesta objetiva y la respuesta subjetiva del sujeto bastante alta, siendo el promedio de coincidencia del 82%. Además, el porcentaje de coincidencia cuando el sujeto no ve el estímulo es cercano al 50% deseado (55%). Esto último, unido al buen acuerdo entre las estimaciones objetiva y subjetiva de la agudeza visual que puede verse en la Fig. 63, sugiere que el comportamiento estadístico es el correcto, por lo que en líneas generales parece un método adecuado para nuestro propósito.

Por último, parece razonable pensar que el comportamiento de la posición de mirada podría ser diferente si la resolución del damero presentado se encuentra muy por encima del límite de resolución del sujeto y cuando se encuentra cerca del umbral. Este comportamiento debería afectar también al porcentaje de coincidencias entre las respuestas objetiva y subjetiva. Para comprobarlo se calculó dicho porcentaje de sin tener en cuenta si a su vez coincidían con la dirección real del estímulo. Los resultados pueden verse en la Fig. 65. Como era de esperar, el porcentaje es mayor cuanto más grande es el estímulo presentado. Esta es circunstancia conveniente ya que para estímulos muy por encima del umbral de visibilidad el porcentaje de aciertos debería ser del 100% con ambos métodos.

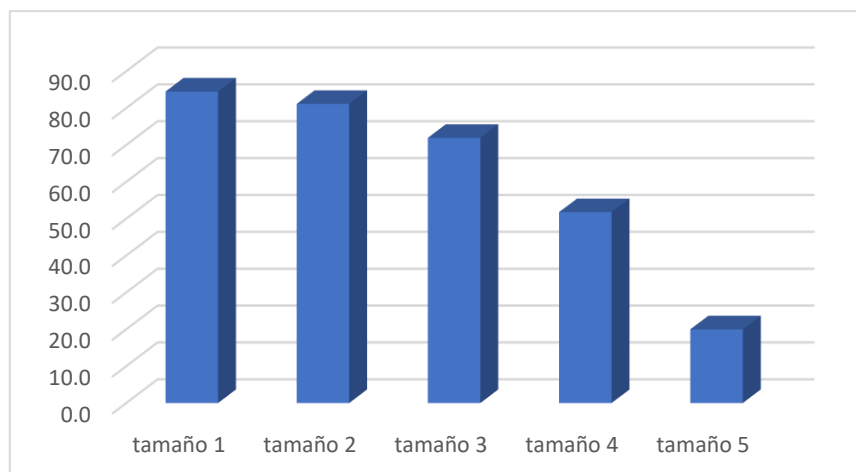


Figura 65. Promedio entre sujetos de los porcentajes de coincidencias entre respuesta subjetiva y objetiva en función del tamaño de escaque. El tamaño uno corresponde al más grande y el cinco al más pequeño.

Agudeza visual con los diferentes algoritmos

El criterio de decisión seleccionado es el más sencillo de implementar de los que producen el mayor número de coincidencias de los analizados. Sin embargo, más allá del porcentaje de coincidencias es interesante averiguar si la correlación con la agudeza visual subjetiva puede ser mejor con otro algoritmo. En las Fig. 66 y 67 se muestran los resultados para todas las variantes de los dos algoritmos. En algunos casos, marcados con asteriscos en las figuras, no se pudo obtener la agudeza visual para algún sujeto al fallar el ajuste a un sigmoide.

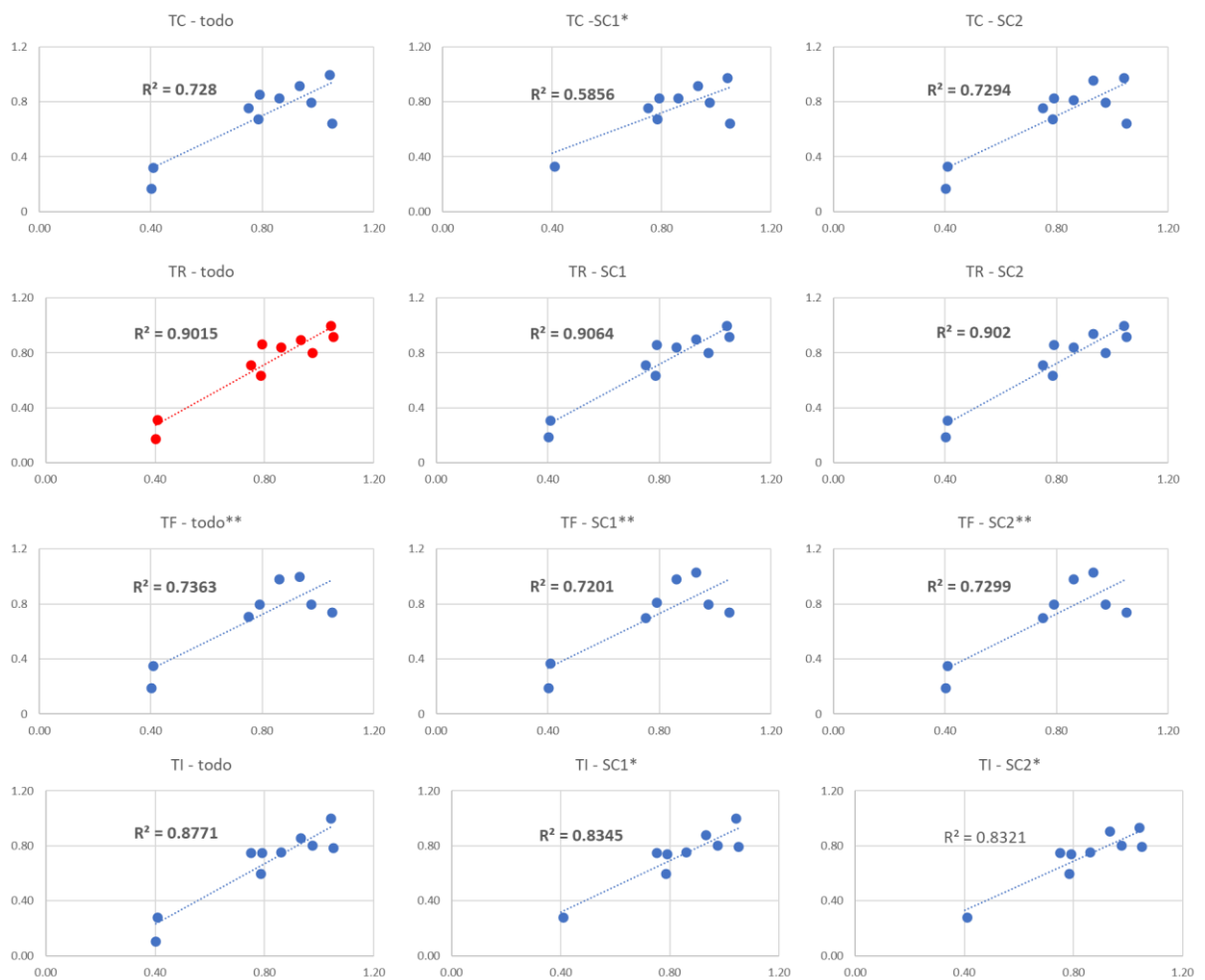


Figura 66. Correlación entre la AV subjetiva y la objetiva con el algoritmo acumulativo y sus modificaciones. Los títulos que incluyen un asterisco incluyen a un menor número de sujetos (* nueve y **ocho). La gráfica en rojo muestra el método seleccionado.

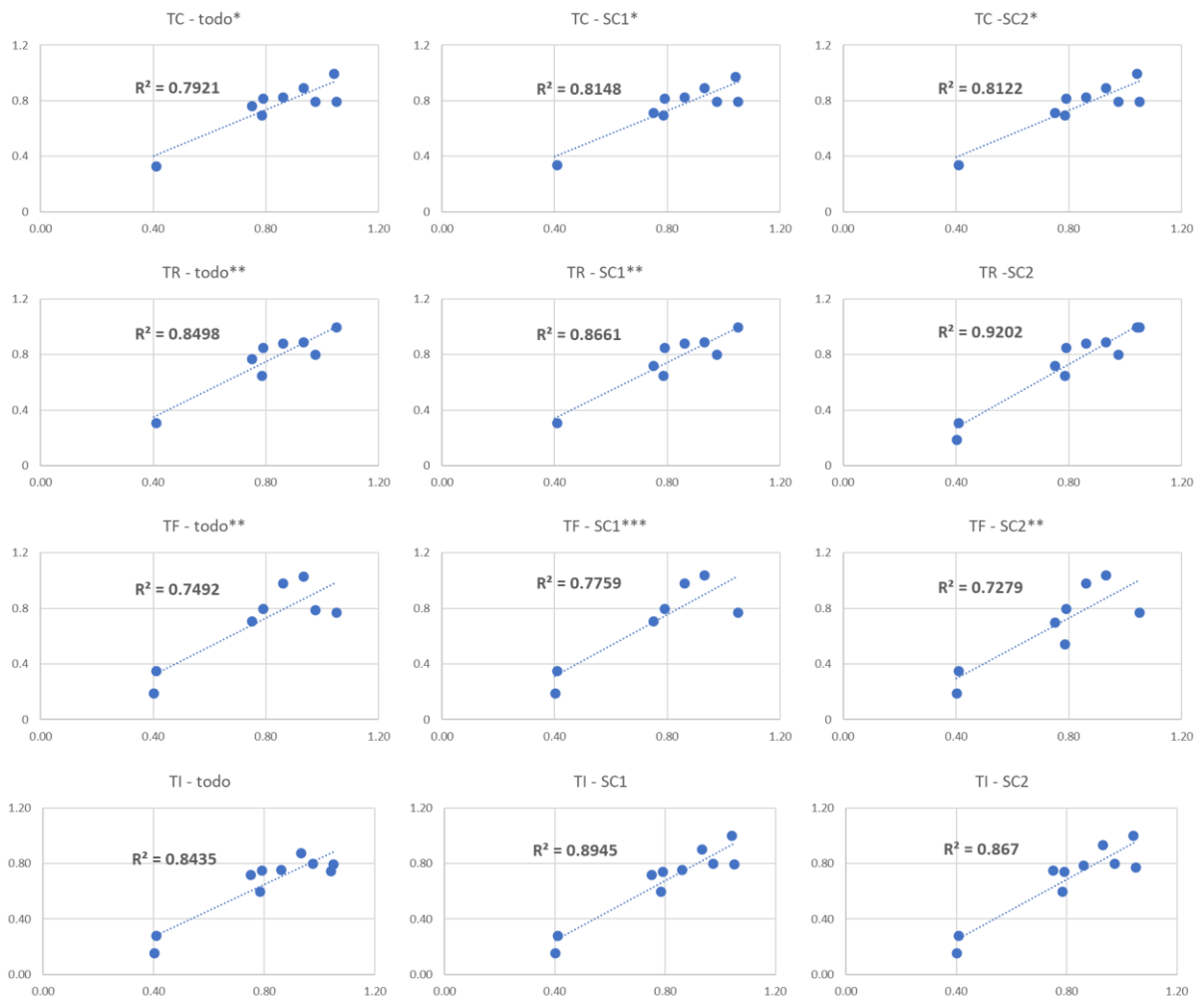


Figura 67. Correlación entre la AV subjetiva y la objetiva con el algoritmo de persistencia y sus modificaciones. Los títulos que incluyen un asterisco incluyen a un menor número de sujetos (* nueve, ** ocho y * siete).**

La variante del método de persistencia, con tiempo de reacción y una zona de exclusión de $\pm 0.02^{\circ}$ (Persistencia – TR – SC2) es el criterio que produce la correlación más alta entre estimaciones de la AV ($R^2 = 0.92$), ligeramente por encima del método seleccionado. Sin embargo, aunque no es el caso para esta variante, el método de persistencia produce resultados imposibles de procesar en más situaciones, lo que sugiere que es más inestable que el acumulativo. Por este motivo mantenemos la selección de este último para continuar nuestro estudio.

Finalmente, en las figuras se aprecia que todas las variantes predicen las agudezas visuales aceptablemente en casi todos los casos.

Optimización del protocolo de medida

El protocolo de elección forzada y ajuste a una curva psicométrica es un estándar en investigación pero es demasiado lento para aplicaciones clínicas. En particular nuestro procedimiento empleando 10 repeticiones de 5 tamaños de damero suele durar unos 5 minutos. Un protocolo de medida optimizado disminuye el tiempo necesario para obtener la agudeza visual objetiva, siendo beneficioso tanto para el clínico, pues permite medir más pacientes en menos tiempo, como para el paciente, que se cansará menos durante el protocolo. Para evaluar la viabilidad de acelerar en cierta medida el proceso, hemos estudiado el efecto de emplear solo 4 tamaños o reducir el número de repeticiones a 6 por tamaño.

Para nuestro experimento presentamos cinco tamaños de escaque porque consideramos que era un número adecuado para poder realizar posteriormente el ajuste a un sigmoide, sin que supusiera una inversión de tiempo excesiva que pudiera cansar al sujeto de forma que afectase a los resultados obtenidos.

Para comprobar el efecto de utilizar un menor número de tamaños de damero se descartaron los datos de uno de los extremos y se repitió el ajuste a curva sigmoide con 4 datos. Los resultados de la agudeza visual objetiva con cuatro tamaños (eliminando el mayor o el menor) pueden verse en la Fig. 68.

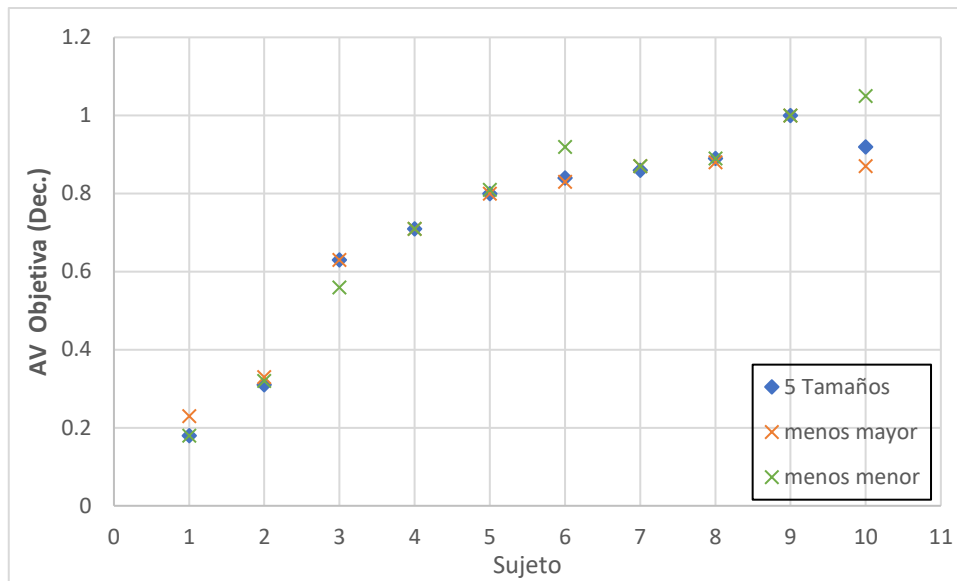


Figura 68. Agudeza visual objetiva con cinco tamaños (azul), eliminando el escaque de mayor tamaño (naranja) y eliminando el escaque de menor tamaño (verde).

En la mayoría de los sujetos no hay apenas diferencia entre presentar cuatro tamaños o presentar cinco. El promedio de la diferencia entre presentar cinco tamaños o eliminar el mayor es 0.00 ± 0.03 , mientras que al eliminar el más pequeño es de 0.02 ± 0.05 .

Por lo que respecta a la agudeza visual subjetiva, no hay diferencia entre presentar cuatro tamaños o presentar cinco para seis de los nueve sujetos. El promedio de la diferencia entre presentar cinco tamaños o eliminar el mayor es -0.03 ± 0.06 , mientras que al eliminar el más pequeño es de 0.03 ± 0.09 .

En la Fig. 69 se muestra la correlación entre la agudeza visual objetiva y la subjetiva cuando se utilizan cuatro tamaños en lugar de los cinco que se emplearon originalmente.

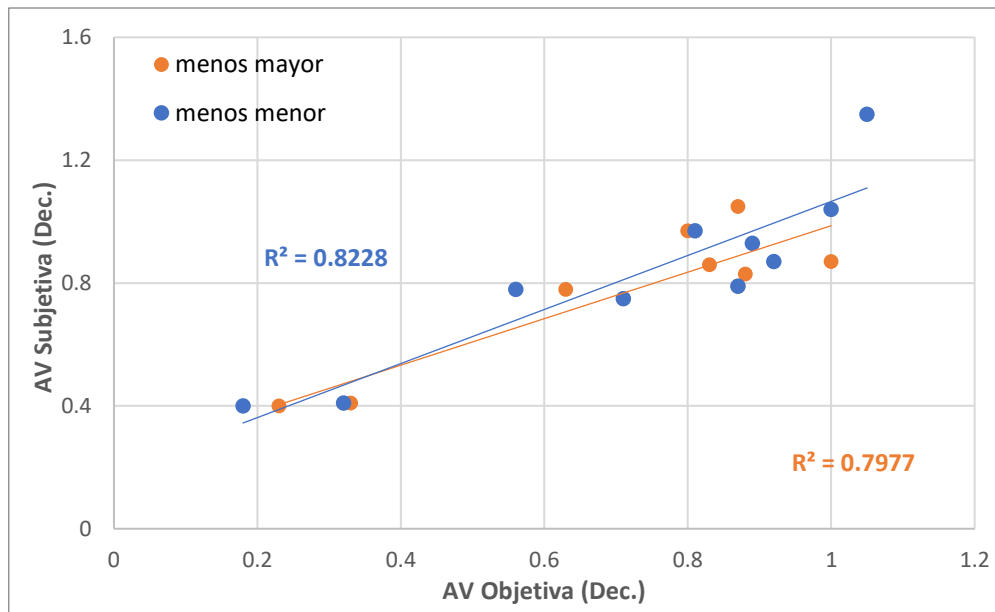


Figura 69. Correlación entre la agudeza visual objetiva (eje de abscisas) y la subjetiva (eje de ordenadas) cuando se presentan cuatro tamaños en lugar de cinco. En naranja se ha eliminado el tamaño más grande y en azul el más pequeño.

En primer lugar, reducimos el número de estímulos presentados. Si en lugar de presentar cinco tamaños como en el experimento original hubiésemos presentado cuatro, los resultados que habríamos obtenido serían similares para la agudeza visual objetiva y subjetiva, tanto cuando se elimina el tamaño más grande como cuando se elimina el más pequeño. Aunque las diferencias son mínimas, las correlaciones entre las agudezas visuales objetiva y subjetiva disminuyen ligeramente, pasando a $R^2 = 0.79$ si no tenemos en cuenta el tamaño más grande y a $R^2 = 0.82$ si ignoramos el tamaño más pequeño.

Para comprobar el efecto de reducir el número de presentaciones para disminuir así el tiempo del experimento, se escogieron las seis primeras presentaciones de cada tamaño, se recalcularon los porcentajes de acierto y se ajustaron los datos a un sigmoide. En la Fig. 70 se muestran los resultados de la agudeza visual objetiva para diez y seis presentaciones.

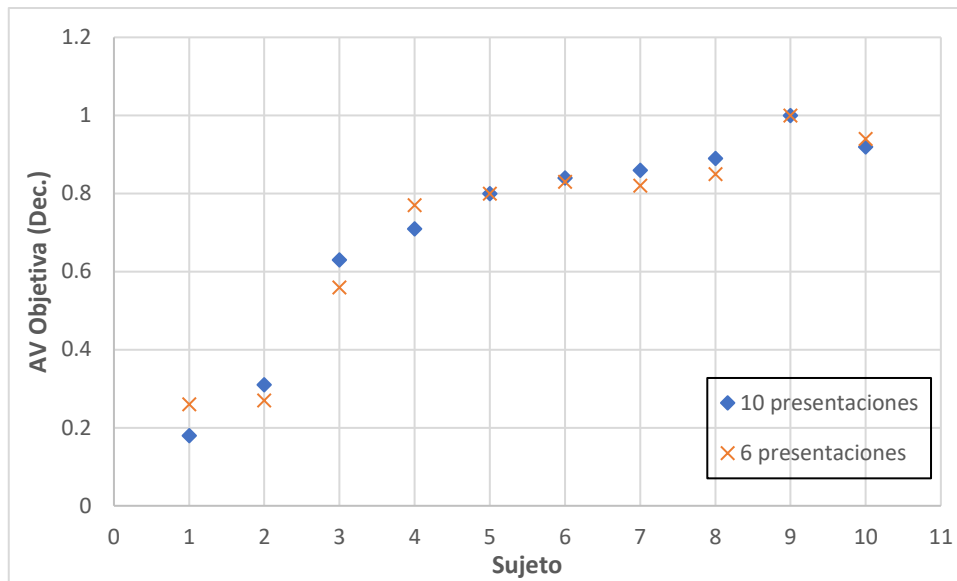


Figura 70. Agudeza visual objetiva con cinco presentaciones (azul) y con seis presentaciones (naranja).

La diferencia entre presentar el test diez o seis veces es muy pequeña para la mayoría de los sujetos, siendo el promedio de esta diferencia en agudeza visual decimal de 0.00 ± 0.05 para la agudeza visual objetiva y de 0.00 ± 0.02 para la subjetiva.

Podemos ver la correlación entre agudeza visual objetiva y subjetiva cuando presentamos cada tamaño de estímulo seis veces en lugar de diez en la Fig. 71.

Cuando en lugar de disminuir la cantidad de tamaños presentados reducimos las veces que se presenta cada tamaño, pasando de diez repeticiones a seis, la diferencia en la agudeza visual objetiva y la subjetiva es mínima. Además, la correlación entre ambas es muy alta, siendo $R^2 = 0.90$.

Cuando estamos en un entorno clínico minimizar el tiempo que se emplea con cada paciente suele ser prioritario. Los resultados obtenidos sugieren que nuestro protocolo puede optimizarse sin que afecte significativamente a los resultados obtenidos, especialmente si reducimos el número de presentaciones de cada estímulo. Sin embargo, es preciso mencionar que la muestra de sujetos es pequeña y que sería

necesario hacer un estudio en una población más numerosa y con un rango mayor de condiciones para comprobar si las conclusiones se generalizan.

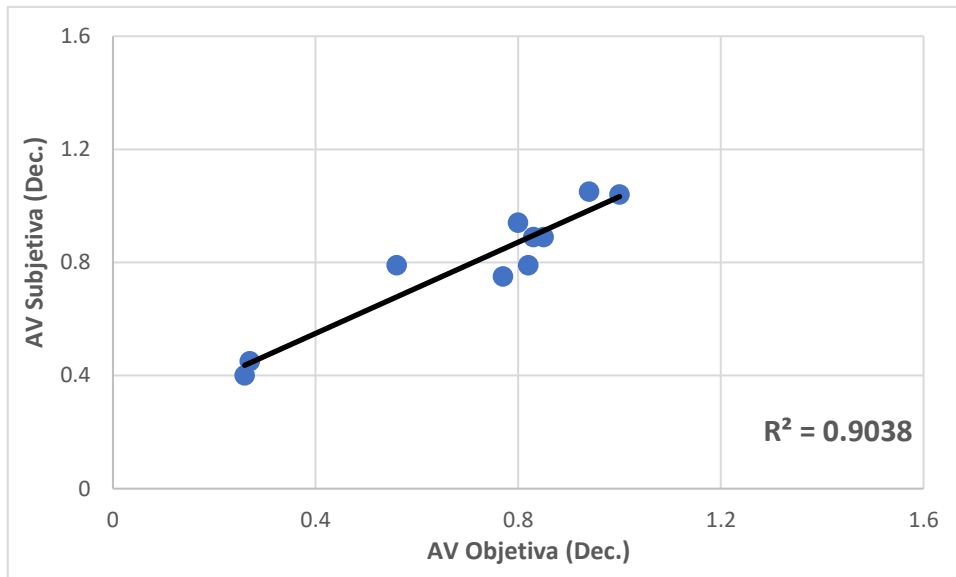


Figura 71. Correlación entre la agudeza visual objetiva (eje de abscisas) y la subjetiva (eje de ordenadas) cuando se presenta cada tamaño seis veces en lugar de diez.

Por otro lado, el análisis de optimización realizado en este apartado es muy simple y está hecho a partir de los mismos datos experimentales y no realizando experimentos alternativos. Sería interesante estudiar también la viabilidad de otros algoritmos optimizados, como el QUEST (Watson & Pelli, 1983), que podrían disminuir los tiempos de medida.

Literatura reciente sobre métodos de medida de la agudeza visual

En los últimos años, se ha investigado mucho para obtener métodos de evaluación visual que se puedan realizar a distancia e incluso que no requieran de personal cualificado. El programa para portátil COMplog (Complog Clinical Vision Measurement

Systems Ltd) se ha empleado en diversos estudios (Srinivasan et al., 2012) (Sreelatha et al., 2014) (Ritchie et al., 2021) (Laidlaw et al., 2008) (Bokinni et al., 2015) para medir la agudeza visual remotamente, con asistencia virtual de un optometrista. Sin embargo, con este método se precisa colaboración activa por parte del paciente. También, se ha estudiado la posibilidad de sustituir el proyector de optotipos que clásicamente se usa en clínica por otros métodos más actuales (Black et al., 2013) (Hervella et al., 2019), especialmente en niños (Stewart et al., 2006) (Katayama Arippol Kjaer et al., 2006) (Ma et al., 2013).

En un plano más próximo al planteamiento de esta tesis, en la literatura existen varios métodos basados en el seguimiento de pupila para la evaluación visual (Kooiker et al., 2016) (Syahbana et al., 2021) (Tsitsi et al., 2021) y para la obtención de la agudeza visual. Vrabič (Vrabič et al., 2021) empleó en su estudio un test de mirada preferencial y un sistema de seguimiento de pupila. Aunque encontraron una buena correlación entre la agudeza visual obtenida con métodos tradicionales, existía una sobreestimación para niños con agudeza visual superior a 0.4 LogMAR y una subestimación para agudezas visuales inferiores a 0.4 LogMAR. Hathibelagal (Hathibelagal et al., 2015) por su parte evaluó un método de medida de la agudeza visual de gradiente con seguimiento de mirada remoto y lo comparó con la agudeza visual empleando las cartas de Teller. En adultos, encontraron una diferencia promedio de 0.01 log ciclos por grado, mientras que en niños esta diferencia era de 0.14 log ciclos por grado. Shin (Shin et al., 2013) el test SNU de agudeza visual (Seoul National University, Seoul, Korea) y el de mirada preferencial de Teller en niños pre-verbales. El test SNU consiste en un punto circular que se mueve a 10 píxeles por segundo. El mínimo diámetro del punto que el niño seguía con la mirada se comparaba con los resultados del test de mirada preferencial de Teller. Aunque la correlación fue buena entre ambos métodos, el SNU tiene el inconveniente de ser difícil de transportar.

Algunos autores (Schwob & Palmowski-Wolfe, 2020) (Hyon et al., 2010) han medido la agudeza visual en un sistema computarizado empleando para ello el nistagmo optocinético en adultos. En el estudio de Schwob y Palmowski-Wolfe, la agudeza visual con este método fue en promedio $0.08 \text{ LogMAR} \pm 0.07$. Con la agudeza visual empleando la letra E, la agudeza visual promedio fue de $-0.17 \text{ LogMAR} \pm 0.07$. En el

estudio de Hyon emplearon dos métodos distintos para evaluar la agudeza visual objetiva: inducción y supresión, ambos usando unidades arbitrarias. El método de supresión no funcionaba en 25 de los ojos evaluados. La correlación entre el método de inducción y la agudeza visual subjetiva LogMAR fue $R^2=0.566$.

En nuestro caso, existe una subestimación de la agudeza visual de tablero de ajedrez respecto a la agudeza visual estándar medida con ETDRS. Van Hof-van Duin (van Hof-van Duin, 1989) distinguió entre tres categorías de estímulos para medir la agudeza visual: detección, resolución y reconocimiento, y hablaba de la dificultad de comparar entre ellas porque estaban implicadas diferentes áreas del cerebro. Esta puede ser la razón de las discrepancias encontradas.

En todo caso, es preciso recordar que si bien la obtención de un método rápido y fiable para determinar la agudeza visual de un paciente sería un logro muy interesante, en nuestro caso se trata de una mera herramienta puesto que el objetivo primario de esta tesis ha sido la determinación de la refracción del sujeto por un método objetivo. La refracción es la potencia esfero-cilíndrica que produce la mejor calidad visual para el paciente y la agudeza visual es la figura de mérito típicamente empleada en clínica. Sin embargo, no es necesario conocer su valor real sino comprobar su comportamiento. En este sentido, la buena correlación encontrada entre las estimaciones objetivas y ETDRS de la agudeza visual ($R^2=0.8701$) sugieren que podrían tener una evolución similar y alcanzar sus respectivos máximos para el mismo desenfoque. Es decir, podrían predecir el mismo valor de refracción. Esta posibilidad se analizó en el experimento que se presentará en el siguiente apartado.

3.2.4. Experimento 2: Refracción objetiva

3.2.4.1. Introducción

En el experimento anterior se comprobó que es posible estimar la agudeza visual del sujeto de forma objetiva empleando los movimientos pupilares. La agudeza visual es un indicativo del estado visual del paciente y suele ser la primera medida que se realiza en clínica. Además, está íntimamente relacionado con otra prueba de gran importancia como es la medida de la refracción. Mediante la refracción se obtiene la ametropía del paciente, que es uno de los motivos más comunes de agudeza visual reducida, y se pueden prescribir las correcciones requeridas para recuperar la calidad de la visión. El desarrollo de método para obtener la refracción de forma objetiva es el propósito fundamental de esta tesis.

El protocolo tradicional para obtener la refracción de un paciente se basa en la regla *máximo positivo, máxima agudeza visual*, que se traduce en determinar la potencia más positiva posible que le permita alcanzar una buena agudeza visual.

En el experimento que se presenta a continuación, se comprobó la viabilidad del método objetivo para determinar si un sujeto ha visto un estímulo como herramienta para obtener la refracción. Para ello se registraron los movimientos pupilares ante la presentación de daderos de distinta resolución mientras se le añaden distintas potencias al sujeto con una lente de foco variable.

3.2.4.2. Métodos

Equipamiento y protocolo de medida

Para este experimento se empleó el sistema de campo abierto descrito previamente en la sección 3.2.2.1. En este caso, emplearon las lentes ajustables para introducir potencias controladas en ambos ojos para medir la agudeza visual para distintos estados refractivos. De esta manera se construyó una curva de desenfoque a partir de la cual se determinó la refracción del sujeto con el criterio de *máximo positivo, máxima*

agudeza visual. Para asegurar que la curva de desenfoque tuviera varios datos a ambos lados del máximo, el barrido se estructuró en dos etapas.

En primer lugar, se midió la agudeza visual del paciente para 3 potencias: la refracción del sujeto, y 0.25 D por encima y por debajo de ella. Como refracción de partida se la refracción subjetiva realizada con VAO. En un segundo paso, se midió la agudeza visual para otras 4 potencias basadas en los resultados de la primera etapa para completar un barrido de siete potencias alrededor de la que produce la máxima agudeza visual objetiva de las tres iniciales, en pasos de 0.25 D, 0.50 D y 1.00 D hacia positivo y negativo. En la Fig. 72 se pueden ver los esquemas de barrido posibles.

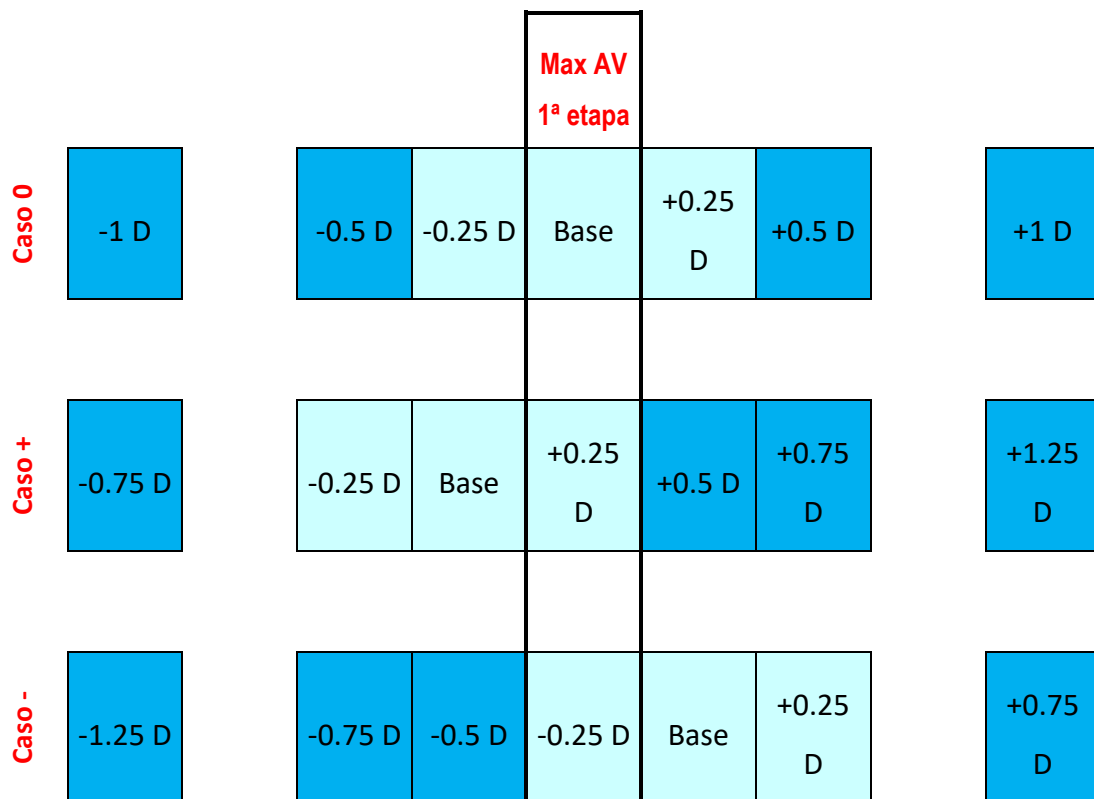


Figura 72. Esquemas posibles de barrido en potencias. "Base" representa la refracción de partida y los valores la potencia añadida a esta. Azul claro: primera fase. Azul intenso: segunda fase, definida a partir de la potencia de la primera fase que produce mayor AV (en el recuadro central).

A cada sujeto se le presentaron 50 dameros para determinar su agudeza visual objetiva con cada potencia inducida. Se superpusieron a un campo compuesto de pixeles blancos y negros alternados, percibido por el sujeto como gris uniforme, y su tamaño total fue de $0.3 \times 0.3^\circ$. A diferencia de experimentos anteriores donde se mostraban unos tamaños de escaque fijos determinados previamente, en estas medidas la resolución de cada damero se varió recursivamente en función de la respuesta objetiva en la presentación anterior, siguiendo un patrón de escalera. Se partió de una resolución equivalente a agudeza visual LogMAR de 0.2 (0.6 decimal) y a partir de ahí se incrementó el tamaño de escaque tras un fallo o se disminuyó tras un acierto. El primer salto en resolución fue de 0.1 LogMAR, y los siguientes de 0.05 LogMAR, equivalentes respectivamente a una línea y media línea en los test de optotipos habituales. El tamaño más grande de escaque estuvo limitado a 0.1 de agudeza visual decimal, mientras que no se fijó un tamaño mínimo. La agudeza visual se calculó la inversa del promedio de los últimos veinte tamaños mostrados, en minutos de arco.

En este caso hemos optado por utilizar un número fijo de cincuentas presentaciones para mejorar la precisión al obtener la agudeza visual promediando los últimos valores y no con un único valor final. Sin embargo, cabe la posibilidad de una optimización futura con un método de escalera más eficiente, en el que se acabe el protocolo al llegar a una agudeza visual determinada o tras varias oscilaciones alrededor de un valor o con otros criterios de convergencia. También se podría optimizar el salto entre tamaños para minimizar el número de presentaciones.

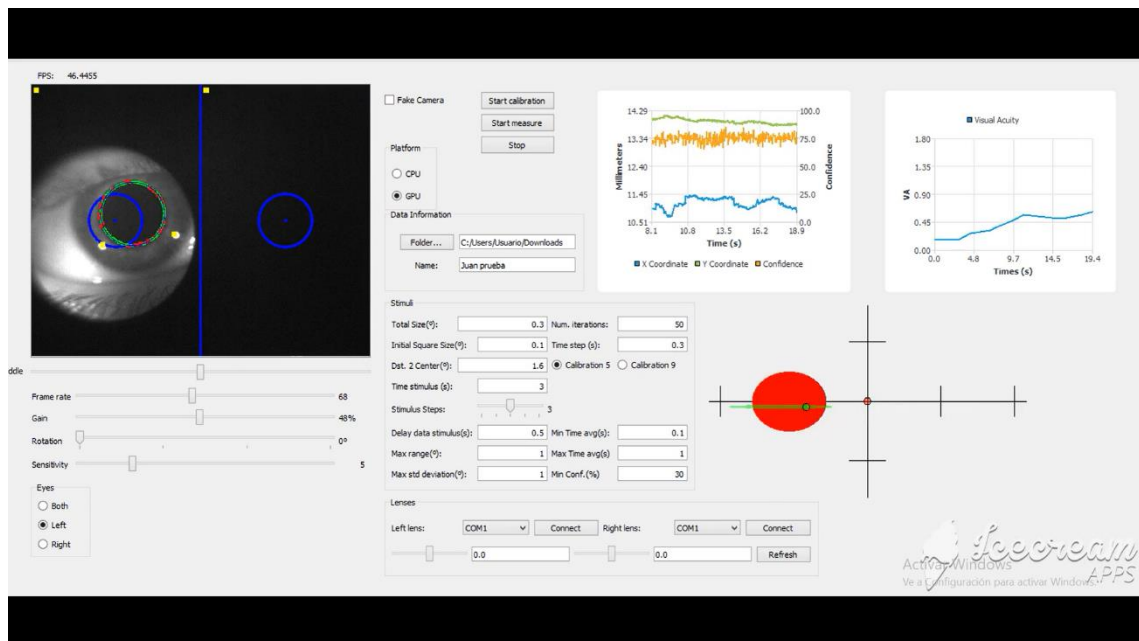


Figura 73. Interfaz del programa empleado durante el experimento de refracción subjetiva. El programa muestra todos los parámetros modificables, la posición de la pupila y los tamaños de escaque mostrados.

Presentación de estímulo y criterio de decisión

La versión del software desarrollada para este experimento mejoró la versatilidad en el diseño de la presentación de estímulos. Además de configurar los tiempos y los tamaños del test, se añadió la posibilidad de desplazarlo en una secuencia simulando un movimiento. Esto nos permitió considerar desplazamientos relativamente grandes que si se introdujeran directamente podrían sacar el estímulo de la parte central de la fovea pero que al dividirse en saltos deberían inducir un movimiento de seguimiento.

En estas medidas el test se desplazó lateralmente hasta colocarlo a 1.6° del centro del campo, a derecha o izquierda aleatoriamente. Aunque en el experimento anterior se obtuvieron buenos resultados con desplazamientos laterales de medio grado, en este caso optamos por utilizar un valor mayor para hacer más visible el movimiento de la pupila, teniendo en cuenta además que puede dividirse en etapas. Concretamente empleamos dos pasos intermedios en saltos de $1/3$ del desplazamiento total, de 0.3 segundos de duración cada uno. La presentación del estímulo finalizó cuando el

algoritmo de decisión, que se detallará más adelante, llegó a una conclusión o a los 3 segundos de iniciada, pasos intermedios incluidos. Para asegurar la fijación central del sujeto en los instantes previos a la presentación del estímulo, se mostró durante 0.3 segundos un damero de 2 x 2 escaques y 0.3 x 0.3º de tamaño total, colocado en el centro de un campo de pixeles blancos y negros alternados.

La mejora más importante introducida en la nueva versión del paquete informático fue la capacidad de procesar los datos en tiempo real. Para cada captura de la cámara el programa comprobó sobre la marcha si la posición de la pupila indicaba una dirección de mirada (relación calibrada antes del experimento para cada sujeto) compatible con la posición instantánea del estímulo, con una tolerancia de 0.4º. Esta comprobación comenzó 0.3 segundos tras el inicio de la presentación, tanto para descartar el posible tiempo de reacción del sujeto como para evitar la primera posición del estímulo, muy cercana al centro. Los resultados se fueron almacenando en una cola de datos dinámica y una secuencia de coincidencias de 0.1 segundos se tomó como indicador de que el sujeto había visto el estímulo, lo que interrumpió la presentación y desencadenó la siguiente. Por el contrario, transcurridos 3 segundos sin tal secuencia el estímulo se dio por no visto. Este algoritmo hizo que la prueba fuera muy dinámica ya que no se pierde tiempo si el sujeto ve fácilmente el objeto.

Curva de desenfoque con VAO

Para comparar los resultados del método objetivo, se hizo una curva de desenfoque con VAO de forma subjetiva, empleando las mismas potencias que para las medidas objetivas realizadas previamente. Como test visual se empleó el ETDRS, siendo nuestro método de referencia. Se realizaron tres repeticiones para cada potencia.

Sujetos

En el estudio participaron cinco sujetos jóvenes (promedio de edad 27.6 ± 1.67 años) sin patologías oculares conocidas. La refracción habitual promedio de los sujetos

fue de $-1.90 \text{ D} \pm 1.88$. Los sujetos con ametropías mayores a 3.0 D (dos sujetos, con -4 D y -3.50 D , respectivamente) portaron lentes de contacto con su corrección durante las medidas, para precompensarlos y evitar aproximarse al límite de simulación de VAO.

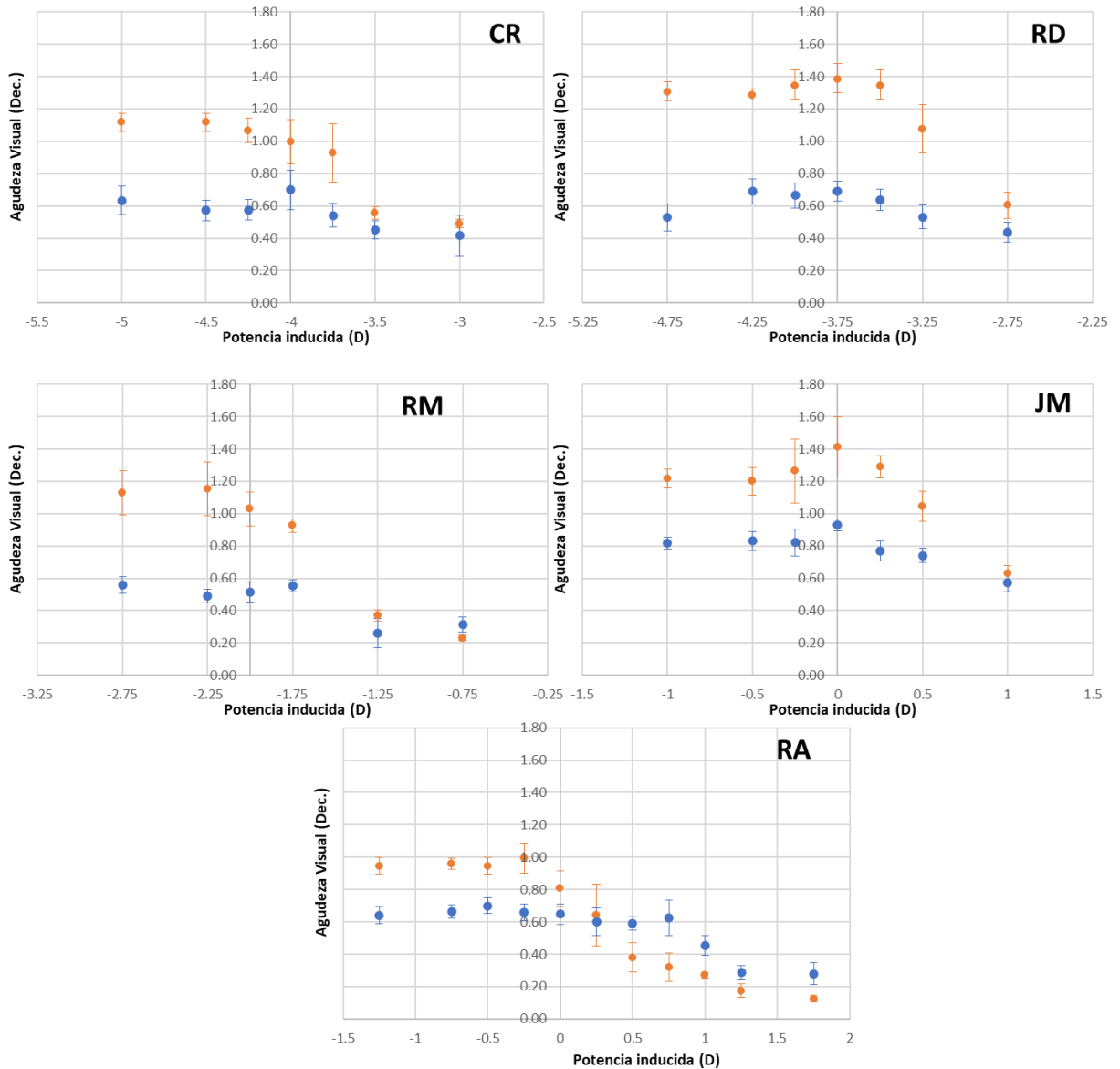


Figura 74. Curvas de desenfoque objetivas con nuestro método (azul) y subjetivas con ETDRS en VAO (naranja). Las barras de error representan la desviación estándar.

3.2.4.3. Resultados

Curvas de desenfoque

Para cada sujeto se calculó la agudeza visual forma objetiva para la serie de potencias inducidas con las lentes variables del sistema en campo abierto y se replicó el proceso subjetivamente con VAO para formar sendas curvas de desenfoque. En la Fig. 74 se muestran los resultados obtenidos para todos los sujetos. Para el sujeto RA se realizó un barrido en potencias más amplio ya que agudeza visual permaneció aproximadamente constante cuando se empleó en muestreo estándar. Se comentará su caso en la discusión.

Determinación de la refracción

Tanto en el experimento objetivo como en las medidas subjetivas realizadas con VAO, se obtuvo la refracción para cada sujeto. Para ello se empleó el criterio optométrico conocido como "*máximo positivo, máxima agudeza visual*", es decir, se seleccionó la potencia más positiva que daba una mayor agudeza visual. Las refracciones obtenidas con ambos métodos se muestran en la Tabla 11.

Aunque las agudezas visuales son inferiores con el método objetivo (ver Fig. 75), las refracciones son prácticamente iguales como puede apreciarse en la Tabla 11, excepto en el sujeto RA (ver discusión).

En la Fig. 75 se ve que existe una buena correlación entre las dos refracciones, la obtenida con nuestro método objetivo y la obtenida con VAO. Si eliminamos los datos del sujeto RA, la correlación aumenta, con un $R^2 = 0.99$ y pendiente de 0.99.

Sujetos	Rx Tablero (D)	Rx VAO (D)
CR	-4.00	-4.00
RD	-3.75	-3.75
RM	-1.75	-2.00
JM	0.00	0.00
RA	0.75	-0.25

Tabla 11. Refracción en dioptrías obtenida para cada sujeto mediante el método objetivo (columna central) y con VAO (columna derecha).

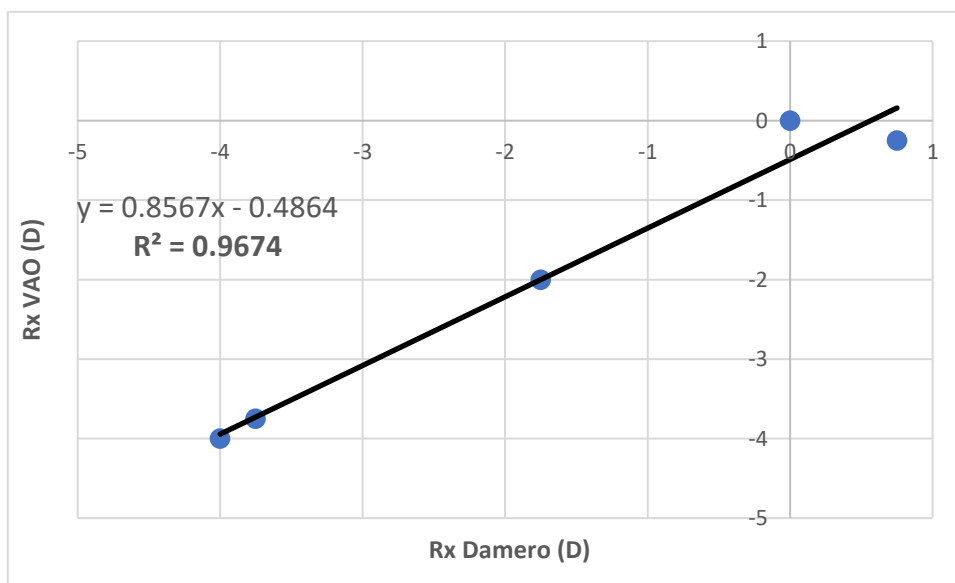


Figura 75. Refracción obtenida mediante el método objetivo (eje de abscisas) y subjetiva ETDRS con VAO (eje de ordenadas).

3.2.4.4. Discusión del Experimento 2

En este experimento obtuvimos la refracción objetiva de forma automatizada monitorizando la posición de la pupila al presentar estímulos descentrados. Al comparar los resultados obtenidos con el ETDRS vemos que las refracciones concuerdan bien en general. De hecho, solo encontramos diferencia en dos de los cinco casos, siendo ésta de 0.25 D para uno de los sujetos, lo que se encuentra dentro de las diferencias normales observadas clínicamente.

En el sujeto RA encontramos 1 D de diferencia entre el método objetivo y VAO. Mientras que con el damero el paciente obtiene su mejor agudeza visual en 0.75 D, con VAO aparece en -0.25 D. Se trata de un sujeto joven que no lleva corrección en su vida diaria. Sin embargo, cuando se gradúa bajo ciclopléjico, su refracción pasa a ser de +1.0 D. Aunque el experimento se realizó sin ningún tipo de ciclopléjico, es posible que el entorno de campo abierto en el que se realizaron las medidas objetivas favorezca más la relajación de la acomodación respecto a la situación con un equipo cerrado como VAO. No ocurría lo mismo con el sujeto JM, que tampoco lleva corrección pero bajo cicloplejia tiene una hipermetropía de +0.50 D. En este caso, la refracción es idéntica con ambos métodos. Por otro lado, la agudeza visual ETDRS medida con VAO para el sujeto RM es inferior a la de damero en las potencias positivas, hasta llegar a +0.25 D que empieza a ser superior. En el resto de sujetos encontramos agudezas visuales ETDRS similares a las de damero en las potencias más positivas y notablemente superiores en el resto de potencias inducidas.

En el Experimento 1 se obtuvo una buena correlación entre la agudeza visual ETDRS y la objetiva ($R^2=0.8701$). El promedio de la diferencia entre ambas fue 0.15 ± 0.18 , siendo la agudeza visual ETDRS mayor que la de tablero de ajedrez en general pero dándose el caso contrario en dos sujetos. En este caso, la agudeza visual ETDRS es siempre claramente mayor que la de damero para la mejor corrección y la correlación entre ambas es muy baja, con $R^2=0.4125$. Cuando hacemos esta correlación empleando las agudezas visuales obtenidas y no solo las que corresponden a las refracciones de los sujetos, el coeficiente de determinación mejora ($R^2=0.5517$), pero no llega al valor obtenido en el aparatado anterior.

No encontramos un motivo claro por el que las agudezas visuales sean inferiores a las obtenidas en el Experimento 1. Aunque en este experimento se realizaron desplazamientos totales mayores, se introdujeron pasos intermedios de medio grado para prevenir que se midiese agudeza visual periférica y asemejar la situación a la del Experimento 1, aunque dichos pasos tal vez han sido demasiado breves. Por otro lado, el patrón de escalera permitía medir cambios de resolución más pequeño, pero esto no debería afectar a la agudeza visual obtenida. Una diferencia importante entre los experimentos es el cambio del algoritmo de decisión empleado. En este caso, el tiempo mínimo necesario para asignar una respuesta correcta se tomó muy corto, de 0.1 segundos seguidos de fijación, con el fin de incrementar la velocidad del experimento. Al ser un tiempo tan limitado, podría pensarse que existe un riesgo de sobreestimar la agudeza visual, pero no a subestimarla como es el caso. Otra diferencia es que se compara la posición de la pupila con la del estímulo con una cierta tolerancia en lugar de dividir el campo en dos mitades con en el Experimento 1. El valor de tolerancia podría reducir la sensibilidad del método y el protocolo en escalera llevar la convergencia a tamaños de escaque mayores de lo necesario. Sin embargo, el valor de tolerancia tomado es bastante grande y parece poco probable que si el sujeto ve el estímulo no sea capaz de mantener la mirada en un círculo de casi 0.8° de diámetro durante una décima de segundo.

En cualquier caso, aunque las agudezas visuales estén subestimadas, las curvas de desenfoque muestran unas tendencias similares las obtenidas con el ETDRS y, salvo en el sujeto mencionado previamente, producen refracciones muy similares o idénticas.

En conclusión, los resultados obtenidos en este experimento demuestran que este método nos permite obtener la refracción de forma precisa y objetiva, sin necesidad de una interacción consciente por parte del sujeto.

3.3. Prueba de concepto: refracción objetiva en el Simulador Visual de Óptica Adaptativa VAO

3.3.1. Introducción

Esta tesis industrial se ha realizado en el seno de la empresa Voptica y el objetivo general de la misma ha sido desarrollar un método de refracción objetiva basado en el comportamiento de la pupila. Este propósito se ha planteado teniendo en mente la posibilidad de implementarlo en el simulador visual VAO, desarrollado y comercializado por Voptica. En el diseño de las pruebas realizadas hemos tenido en cuenta de forma general los parámetros (campo, resolución, etc.) del instrumento. En este último apartado vamos a comprobar si el método que hemos desarrollado y validado en el laboratorio es utilizable en la versión comercial actual de VAO. Para ello ha sido necesario introducir ciertas modificaciones en el paquete de software para hacer una versión personalizada.

Voptica S. L. es una empresa que nace como una *spin-off* del Laboratorio de Óptica de la Universidad de Murcia (LOUM). Este laboratorio ha sido pionero en muchos aspectos de la óptica fisiológica, pero destacan especialmente sus contribuciones al campo de la óptica adaptativa (Fernández et al., 2001) (Prieto et al., 2004). LOUM construyó el primer simulador visual de óptica adaptativa (Fernández et al., 2002), hito que abrió nuevas vías en el campo de la investigación visual y por el que el LOUM es conocido mundialmente. Sin embargo, este instrumento tenía las características de un prototipo para investigación, siendo necesaria una mesa óptica de grandes dimensiones para su construcción. Voptica nació con la idea de convertir este prototipo en un sistema comercial que pudiese usarse de forma fácil en universidades y clínicas oftalmológicas de todo el mundo, para tareas de investigación, pero sobre todo en aplicaciones clínicas, y de ahí surgió el Simulador Visual de Óptica (VAO) (Cánovas et al., 2010).

3.3.1.1. Simulador Visual de Óptica Adaptativa VAO

VAO consta de dos partes esencialmente. Una parte de medida objetiva, que consta del sensor de Hartmann-Shack y el láser de iluminación, y una segunda vía para hacer simulación visual, que incluye una pantalla para generar estímulos y de un modulador de fase de cristal líquido para modificar el frente de onda que llega al ojo. La simulación visual consiste en la realización de tareas visuales a través de un sistema de óptica adaptativa con el que se puede manipular la óptica del sujeto, es decir, modificar la PSF que se forma sobre la retina para simular el efecto sobre la visión que tendría cualquier elemento oftálmico.

Además de estos dos bloques fundamentales, el equipo cuenta con un sistema de monitorización de pupila formado por un sistema iluminación LED infrarroja y una webcam. Este componente es especialmente relevante en nuestro caso puesto que aunque en modo operativo estándar solo tiene una función auxiliar para centrar al sujeto, en esta aplicación se empleó para ver la reacción pupilar ante la presentación de estímulos. La Fig. 76 muestra un esquema de funcionamiento de VAO. Una descripción detallada de su funcionamiento y validación puede encontrarse en la literatura (Cánovas et al., 2010) (Hervella Ginestá, 2021).

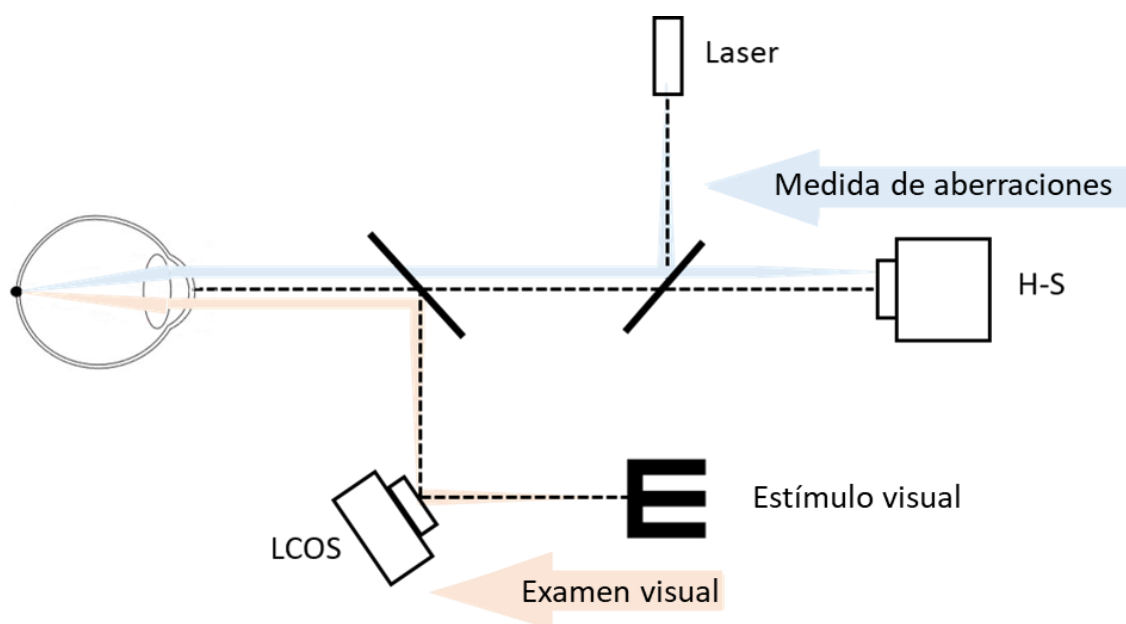


Figura 76. Esquema del funcionamiento de VAO

Sensor de Hartmann-Shack

El sensor de Hartmann-Shack (HS) nos permite medir el frente de onda procedente del ojo del sujeto (Prieto et al., 2000). VAO utiliza un láser de infrarrojo cercano de 780 nm. Las especificaciones del láser pueden encontrarse en la Tabla 12. La luz que se refleja de la retina llega hasta el sensor HS, que se encuentra ópticamente conjugado con la pupila del sujeto, y se distribuye por las microlentes del sensor que la concentran formando una matriz de puntos luminosos. A partir de las posiciones de estos puntos podemos obtener las aberraciones del paciente en forma de polinomios de Zernike, que se pueden emplear para caracterizar la óptica ocular del sujeto o en la etapa de simulación visual. Una aplicación habitual de la aberrometría es el cálculo de la refracción objetiva, que en VAO habitualmente se emplea como punto de partida para acelerar el proceso de refracción subjetiva. Las especificaciones del aberrómetro aparecen en la Tabla 13.

Longitud de onda	780 nm
Máxima energía en plano corneal	60 $\mu\text{W}/\text{cm}$

Tabla 12. Características del láser empleado en VAO

Modulador de cristal líquido

El modulador de cristal líquido sobre silicio (LCOS, del inglés *Liquid Crystal On Silicon spatial light modulator*) es capaz de adelantar o retrasar partes del frente de onda para darle la forma deseada, lo que permite modificar la óptica del paciente de la manera que deseemos. Sus características pueden encontrarse en la Tabla 14. El LCOS se encuentra conjugado con la pupila del sujeto y no solo permite corregir las aberraciones medidas con el HS, sino también introducir cualquier otra aberración o perfil óptico, como por ejemplo lentes intraoculares. Además, mediante el LCOS

podemos simular un desplazamiento del estímulo visual para colocarlo a cualquier distancia deseada. De esta manera es posible evaluar la visión del paciente en todo el rango de distancias y no solo la visión lejana.

Tamaño de pupila	3 – 8 mm
Orden de polinomios de Zernike	2º – 8º orden
Número de microlentes a máxima pupila	315
Rango de medida del desenfoque	± 11 D
Rango de HOA (pupila 4.5 mm)	± 1 μm

Tabla 13. Características del Aberrómetro de HS empleado en VAO

Número de píxeles	1920 x 1080
Tamaño de píxel del LCOS	8 x 8 μm
Linealidad de modulación	0 – 2 π @ 532 nm
Pupila artificial para modulación	4.5 mm
Salida del modulador	Polinomios de Zernike
Entrada del modulador	Archivo csv

Tabla 14. Características del LCOS empleado en VAO

Pantalla de estímulos

La pantalla de presentación de estímulos también se basa en la tecnología LCOS pero en modo modulación de intensidad. Sus características se detallan en la Tabla 15. Esta pantalla permite presentar al sujeto cualquier estímulo visual. Los implementados en el software estándar de VAO incluyen el test ETDRS, C de Landolt, Tumbling E y vídeos o imágenes cargadas por el usuario.

Colores	RGB retroiluminado
Tamaño de píxel	0.0029º
Campo de visión	3.75 x 2.11º

Tabla 15. Características del OLED empleado en VAO

Cámara de pupila e iluminación LED

Para el seguimiento de pupila se emplea una cámara monocroma (DMM 72BUC02-ML, Imagine Source, Alemania). Esta cámara no cuenta con filtro infrarrojo, por lo que es ideal para la monitorización de la pupila del paciente, que se encuentra iluminada con cuatro LEDs infrarrojos (pico en 880 nm), dos situados en la parte superior y dos en la inferior. El seguimiento de pupila se emplea principalmente para ayudar al enfoque del sujeto mientras se adquiere la medida de HS y para garantizar que el sujeto se encuentra centrado durante la realización de la evaluación visual. Este último aspecto es importante para el funcionamiento de VAO, ya que si la pupila del paciente se encuentra descentrada respecto al modulador de cristal líquido, el sujeto estará viendo a través de un patrón de aberraciones descentrado que afectará a los resultados obtenidos. Para ayudar a este centrado VAO tiene implementado un código de colores que indica si la pupila está en la posición correcta (verde), levemente descentrada (naranja) o muy alejada del centrado ideal (rojo).

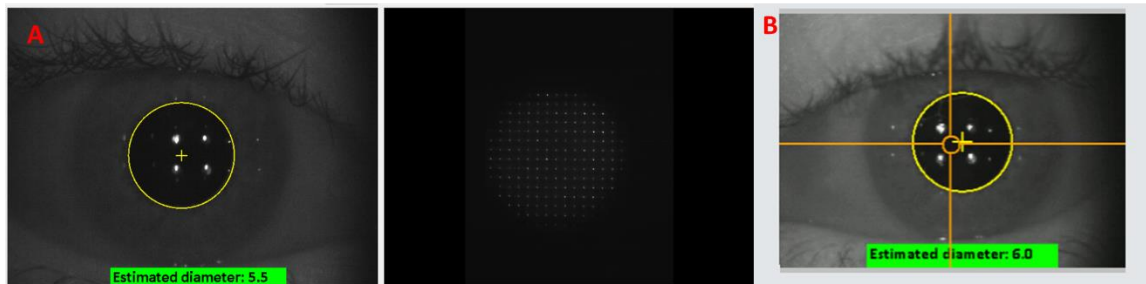


Figura 77. Imágenes de pupila presentadas en la interfaz de VAO durante la adquisición del HS (A) y durante la realización de la evaluación visual (B). La Fig. B muestra una cruz naranja, lo que indica un leve descentramiento de la pupila.

El hecho de que VAO ya contara con un sistema de seguimiento de pupila fue una gran ventaja para nuestra aplicación, ya que no fue necesario alterar físicamente el equipo sino que fue suficiente con modificaciones del paquete software de control del instrumento.

Software de VAO

Además de los elementos físicos ya descritos, un componente fundamental de VA es el programa de manejo que internamente es muy complejo y realiza gran cantidad de funciones pero está optimizado para ser fácil de usar y muy intuitivo. El funcionamiento de VAO está estructurado en diferentes modos de operación que se ajustan a las distintas necesidades clínicas que pueda tener un usuario, con distintos compromisos entre sencillez, rapidez y versatilidad. Los modos que se encuentran actualmente implementados en VAO son los siguientes:

- *Ultrafast:* permite al usuario realizar una refracción rápida y completa en ambos ojos. Este modo incluye: refracción objetiva, agudeza visual sin corrección, refracción subjetiva incluyendo cilindros cruzados, agudeza visual con corrección tanto en lejos como en cerca (40 cm), agudeza visual en cerca con adición para cerca, agudeza visual en lejos con refracción actual

(permite introducir la refracción en gafa del paciente) y curva de desenfoque.

- *Fast*: permite realizar un protocolo clínico completo. Las pruebas incluidas en este modo son: refracción objetiva, agudeza visual sin corrección, refracción subjetiva incluyendo cilindros cruzados, test rojo verde para refinar la refracción, agudeza visual con corrección tanto en lejos como en cerca (40 cm), agudeza visual en cerca con adición para cerca, agudeza visual con bajo contraste (contraste al 20%), agudeza visual con aberraciones de alto orden y curva de desenfoque.
- *Depth of focus – SA*: este protocolo consiste simular diferentes cantidades de aberración esférica y desenfoque para evaluar la visión a tres distancias (lejos, intermedio 66 cm y cerca 40 cm). También incluye refracción objetiva y subjetiva.
- *Advanced mode*: es el modo de funcionamiento más versátil y el que requiere mayor configuración por parte del usuario. Permite realizar todos los test disponibles en VAO, incluyendo entre otros: simulación de lentes intraoculares, visualización de videos, test de Ishihara, curvas de desenfoque, test de lectura y sensibilidad al contraste.

VAO es un producto compacto y fácil de manejar que puede emplearse en cualquier entorno clínico para la evaluación de diferentes aspectos de la visión. Sus características generales pueden en la Tabla 16. Además, dispone del marcado CE, lo que permite su uso clínico en Europa y otros países.

La tarea final de esta tesis será la de adaptar el método objetivo obtenido previamente al dispositivo clínico VAO. Para este método vamos a emplear la cámara de pupila descrita previamente.

Dimensiones (largo x ancho x alto)	0.89 x 0.36 x 0.56 m
Peso	25 kg
Potencia de entrada	230 VAC (50 Hz)
Poder nominal	200 W
Conectividad	2 USB, Ethernet

Tabla 16. Características generales de VAO

3.3.2. Métodos

El ensayo del protocolo de refracción objetiva en VAO requirió la modificación del paquete software de control. Al tratarse de un programa desarrollado para su uso comercial en un entorno clínico, el proceso de modificación es más complejo y laborioso que se si tratara de un software de laboratorio. Además se precisa la colaboración del departamento de software de la empresa, que tiene unos protocolos específicos de control de versiones. Por estos motivos, se descartó la implementación completa del procedimiento de refracción presentado en la sección anterior y la última parte de esta tesis se limitó a una prueba de viabilidad con modificaciones mínimas en el software de VAO. De obtener resultados satisfactorios, el programa de VAO se actualizaría para realizar reformas más complejas y optimizar el protocolo.

Para este experimento, se desarrolló un módulo específico dentro del *Advanced mode* del dispositivo, que es el que mayor versatilidad nos permite al no ser un protocolo cerrado. Este módulo tomó tres medidas de Hartmann-Shack del sujeto y las promedió para hacer una primera estimación de la refracción que se tomó como punto de partida para realizar una refracción subjetiva con el test ETDRS siguiendo el criterio de *máximo positivo máxima agudeza visual*. A continuación se completó una curva de desenfoque midiendo la agudeza visual con +1.00 D, +0.50 D, +0.25 D, -0.25 D y -0.50 D sobre la refracción subjetiva empleando igualmente el test ETDRS.

Como estímulo se empleó un tablero de ajedrez de 56 x 56 píxeles que se presentó en posición central durante 0.5 segundos, seguidos de 0.3 segundos desplazado a 0.5º y 1.7 segundos a 1.05º (360 píxeles) horizontalmente en una dirección aleatoria. La duración total de la presentación fue 2 segundos. El tamaño de píxel del monitor generador de estímulos y la potencia de las lentes que componen el sistema óptico de VAO determinan los valores concretos de tamaño angular de escaque, lo que a su vez fija las agudezas visuales que se pueden mostrar. En la Tabla 17 se encuentran los valores implementados en el software. En este experimento se utilizaron 5 resoluciones de damero para cada condición refractiva, en saltos de 0.1 LogMAR alrededor de una estimación de la agudeza visual en cada caso, previamente obtenida por ajuste. Se realizaron 5 presentaciones por tamaño. Como test de fijación central, mostrado durante 2 segundos al inicio de la secuencia y de forma continua entre presentaciones, se utilizó un tablero de ajedrez del mismo tamaño con escaques de 28 píxeles, equivalentes a una agudeza visual decimal de 0.2. Tanto el estímulo como el test de fijación se presentaron sobre un fondo constituido por una cuadrícula blanca y negra de 3 píxeles de resolución, por razones que se comentarán en la discusión.

Cada presentación individual fue iniciada por el operador pulsando un botón en la pantalla de VAO. El software del instrumento no decidió el tamaño de escaque o la dirección del desplazamiento del estímulo de cada presentación sino que leyó de un fichero la secuencia aleatoria generada externamente. Durante cada presentación el software grabó un vídeo con las imágenes de la pupila del sujeto que se procesó posteriormente con un programa externo para determinar la serie de posiciones del centro pupilar. El algoritmo de decisión empleado es el que se escogió a partir del Experimento 1: acumulativo sin zona de exclusión con 0.3 segundos de tiempo de reacción. Es decir, el evento se consideró un acierto si el centro de la pupila se encontró más frecuentemente en el semicampo, derecho o izquierdo, hacia el que se desplazó el estímulo, descartando 0.3 segundos al inicio de la presentación. En caso contrario se anotó un fallo. Los porcentajes de aciertos para cada tamaño de escaque mostrado se ajustó a un sigmoide para obtener una estimación de la agudeza visual objetiva. Este proceso se repitió para varias potencias alrededor de la refracción

subjetiva del sujeto hasta completar una curva de desenfoque análoga a la realizada con el test ETDRS.

LogMAR	Dec.	Píxeles	LogMAR	Dec.	Píxeles
-0.30	2.00	3	0.55	0.28	22
-0.20	1.55	4	0.60	0.25	25
-0.10	1.25	5	0.65	0.22	28
0.00	1.00	6	0.70	0.20	31
0.05	0.90	7	0.75	0.18	34
0.10	0.80	8	0.80	0.16	38
0.15	0.70	9	0.85	0.14	42
0.20	0.65	10	0.90	0.13	47
0.25	0.55	11	0.95	0.11	54
0.30	0.50	12	1.00	0.10	62
0.35	0.45	14	1.10	0.08	74
0.40	0.40	16	1.20	0.06	92
0.45	0.35	18	1.30	0.05	115
0.50	0.31	20			

Tabla 17. Valores de agudeza visual que se pueden mostrar en VAO, en notación LogMAR y decimal, y tamaño de escaque correspondientes en píxeles.

Para poder comparar la agudeza visual objetiva con una estimación subjetiva para el mismo tipo de estímulo, tras la finalización de cada presentación se le preguntó al sujeto por la posición del damero. Los porcentajes de acierto se ajustaron a un sigmoide a partir del que se estimó la agudeza visual subjetiva de tablero de ajedrez para cada potencia inducida.

En este experimento participaron 5 sujetos (media de edad 32.2 ± 20.5 años) sin patología ocular conocida. Las medidas fueron monoculares y cada sujeto participó con ojo derecho o izquierdo de forma aleatoria (tres ojos derechos y dos ojos izquierdos). La refracción promedio de los sujetos fue de $-1.55 \text{ D} \pm 1.59$.

3.3.3. Resultados

En la Fig. 78 se muestran las agudezas visuales en notación decimal obtenidas en función de la potencia inducida para todos los sujetos. En color naranja se muestran las agudezas visuales medidas con el tablero de ajedrez de forma objetiva, en azul la agudeza visual de damero subjetiva y en verde la agudeza visual subjetiva medida con ETDRS.

Aunque en algún caso particular la diferencia entre la agudeza visual decimal objetiva y la subjetiva de damero fue notable, en términos generales ambas fueron parecidas, con la versión subjetiva típicamente algo mayor que la objetiva. La diferencia promedio entre ambas fue -0.07 ± 0.17 si se emplea notación decimal y 0.03 ± 0.07 en LogMAR, es decir, menos de media línea. El promedio de la diferencia entre la agudeza visual decimal objetiva y la subjetiva medida con ETDRS se redujo a -0.03 ± 0.22 en decimal y -0.01 ± 0.13 en LogMAR.

Si tomamos de ejemplo al sujeto RD, se aprecia la agudeza visual de tablero va incrementándose paulatinamente hasta alcanzar su máximo en la refracción subjetiva del sujeto (potencia inducida = 0 D). Aunque existen pequeñas diferencias en la agudeza visual obtenida, la objetiva y la subjetiva de damero siguen la misma tendencia. Si comparamos la objetiva con la subjetiva ETDRS, tanto para potencia

inducida de +1.0 D como para potencia inducida de -0.50 encontramos grandes diferencias entre ambos métodos. Sin embargo, para el resto de las potencias inducidas las diferencias son muy pequeñas.

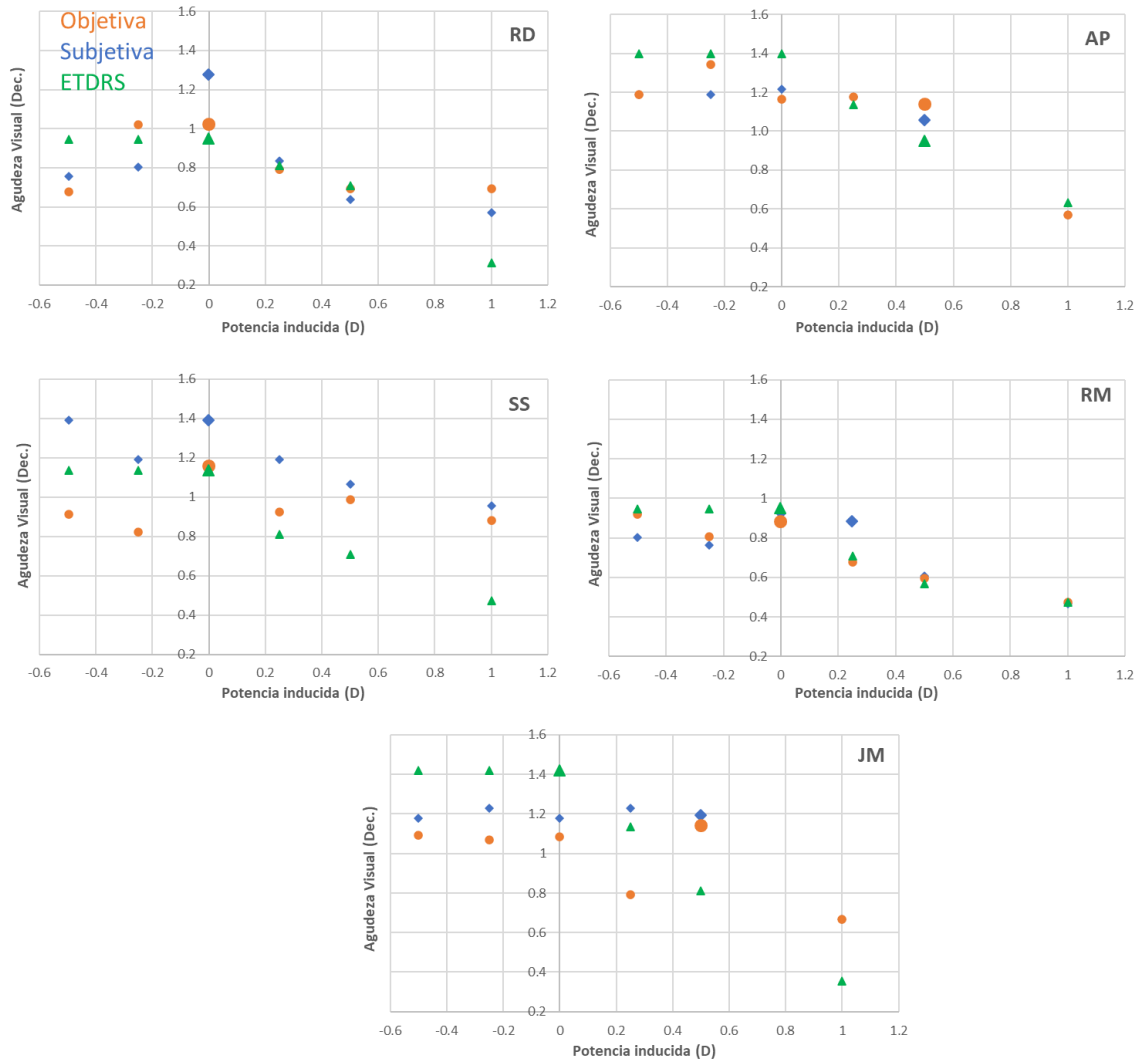


Figura 78. Agudeza visual decimal objetiva (naranja), subjetiva (azul) y subjetiva ETDRS (verde) obtenida en cada una de las potencias inducidas respecto a su refracción subjetiva. La refracción se marca con símbolos más grandes en todos los

Aunque en algún caso particular la diferencia entre la agudeza visual decimal objetiva y la subjetiva de damero es notable (sujeto SS, potencia inducida de +0.25 D), en términos generales la diferencia entre ambas es pequeña (promedio diferencia -

0.07 ± 0.17). El promedio de la diferencia entre la agudeza visual decimal objetiva de tablero de ajedrez y la subjetiva medida con ETDRS es de -0.03 ± 0.22.

Sin embargo, más que obtener la agudeza visual de un sujeto, el objetivo de esta tesis ha sido obtener su refracción de forma objetiva. Para ello se ha empleado el criterio de *máximo positivo, máxima agudeza visual* observando las curvas de desenfoque de la Fig. 78. En nuestro caso, la implementación numérica de este criterio consistió en seleccionar la potencia más positiva de las que producen agudezas visuales menos de una línea (0.1 LogMAR) peores que la máxima.

Los resultados a partir de la curva de desenfoque para cada método se muestran en la Tabla 18. Para cada sujeto se indica la refracción de referencia obtenida antes del experimento y las correcciones sobre esta que se deducen del análisis de las curvas de desenfoque para cada método.

Sujeto	Refracción de referencia	ETDRS	Tablero Objetiva	Tablero Subjetiva
RD	-3.25	0.00	0.00	0.00
AP	-0.25	+0.50	+0.50	+0.50
SS	-1.00	0.00	0.00	0.00
RM	-3.25	0.00	0.00	+0.25
JM	0	0.00	+0.50	+0.50

Tabla 18. Potencia inducida (D) sobre la refracción subjetiva del sujeto que corresponde a la refracción objetiva obtenida con cada método.

Para los sujetos RD y SS las curvas de desenfoque por los tres métodos tienen comportamientos similares y las refracciones coinciden. Algo muy similar ocurre para

RM, aunque el valor de agudeza subjetiva de damero para +0.25 D, más alta que con las otras dos estimaciones, hace que la refracción por este método discrepe en un cuarto de dioptría, lo que está dentro de la precisión clínica requerida. Finalmente, las agudezas visuales de damero, objetiva y subjetiva, de los sujetos JM y AP alcanzan su meseta para +0.5 D, por lo que ambas estimaciones de la refracción coinciden en los dos casos. Sin embargo, es preciso hacer una puntualización sobre las curvas de desenfoque ETDRS. Aunque sus comportamientos son parecidos, lo que justifica los valores seleccionados para las refracciones de referencia, la aplicación estricta del criterio numérico resulta en una corrección de +0.5 D para el sujeto AP, ya que aunque su agudeza visual ETDRS para esta potencia es menor que la máxima, la diferencia es menor de 0.1 LogMAR. En definitiva, los tres métodos empleados producen la misma refracción para AP y las únicas discrepancias observadas son $\frac{1}{4}$ de dioptría de la estimación subjetiva de damero para RM y $\frac{1}{2}$ dioptría de la agudeza ETDRS para JM, ambos valores dentro del rango de variabilidad que puede esperarse clínicamente.

3.3.4. Discusión de la prueba de concepto en VAO

En los experimentos realizados con el sistema de laboratorio basado en el aberrómetro de campo abierto (apartado 3.2) se empleó como fondo de los estímulos un campo compuesto de píxeles blancos y negros alternados en lugar de un nivel de gris constante. De esta forma se logró igualar automáticamente las luminancias promedio del fondo y del estímulo sin necesidad de un calibrado riguroso de la función gamma del monitor. Sin embargo, al repetir esta estrategia en VAO, varios sujetos reportaron ver el estímulo como un cuadrado gris claro sobre el fondo, incluso cuando no eran capaces de resolver su estructura. El motivo de ello es que la pantalla generadora de estímulos empleada en VAO (Syndiant LCOS panel) no mantiene una luminancia constante cuando se muestran dameros de escaques muy pequeños.

En la Tabla 19 se pueden ver las luminancias promedio en función del tamaño de escaque, medidas sobre las imágenes capturadas por una cámara externa situada en lugar del sujeto mientras se presentaban dameros de distinta resolución a pantalla

completa. Puede observarse que el brillo promedio es menor para dameros 1 pixel, lo que explica las observaciones de los sujetos e invalida el procedimiento si se usa un damero así de denso como fondo, ya que la respuesta pupilar del sujeto deja de estar vinculada a su capacidad para resolver la estructura del estímulo.

Número de pixeles por escaque	Nivel de gris promedio
1	118.363
2	133.261
3	150.482
4	152.148
5	158.500
6	160.747

Tabla 19. Nivel de gris promedio para cuadrículas de distinta resolución de escaque.

Puede verse que las variaciones de la luminancia van decreciendo al aumentar el tamaño de escaque pero no llegan a estabilizarse en el rango estudiado. Por otro lado, no es posible emplear dameros de escaques grandes como fondo ya que el sujeto percibiría su estructura en lugar de ver un campo uniforme. Como compromiso entre estos dos factores, para la implementación del método en VAO se tomó utilizó un fondo compuesto de teselas de 3 píxeles de lado, lo que corresponde a una agudeza visual (2.00 decimal) en el límite de lo fisiológicamente posible y por otro lado produce una luminancia promedio similar a la de escaques más grandes.

Es importante mencionar que este problema con la resolución del fondo viene dado por la presente versión de monitor generador de estímulos que utiliza VAO. Cabe la posibilidad de que se pudiera resolver por software con alguna actualización del firmware del componente, o cambiando la pantalla por otro modelo, aunque esto último supondría una modificación del hardware del instrumento, más complicado de realizar y con implicaciones para el mercado CE del instrumento.

Otra posibilidad que se podría contemplar es la sustitución del fondo tipo damero por un nivel gris uniforme. Para igualar las luminancias sería preciso determinar la función gamma del monitor y los niveles de gris del de los cuadrados blancos y negros para mantener constante la luminancia promedio de los estímulos independientemente de su resolución. Además de requerir un calibrado relativamente complejo, sería necesario introducir nuevas modificaciones en software para soportarla, por lo que no se ha podido comprobar en el marco de esta tesis.

En todo caso, esta limitación en la agudeza máxima que puede medirse no es muy relevante para el proceso de determinación de la refracción, que es el objetivo principal de esta tesis. Por un lado, en la práctica clínica es frecuente dar por buena la medida cuando se alcanza la unidad en decimal. Por otro, fuera del mejor foco es de esperar que la agudeza caiga por debajo de este valor.

Otro aspecto que merece la pena resaltar es que para realizar este estudio de viabilidad se han realizado unas modificaciones de software mínimas. Aunque estos cambios nos han permitido obtener la refracción de los sujetos con buenos resultados, no se trata de una estrategia adecuada para un entorno clínico por el tiempo que requiere. Para mejorar el protocolo sería necesario realizar el procesado de la posición de pupila en el propio VAO en tiempo real y no con un programa externo al finalizar las medidas. De esta forma, se podría implementar un patrón de escalera similar al empleado en el apartado 3.2.4. Para optimizar aún más los tiempos de medida se podría realizar una escalera combinada de tamaños y potencias, sin necesidad de medir la agudeza visual de damero del paciente para todas las potencias.

En la clínica es habitual realizar una medida con autorrefractómetro o retinoscopía y luego una refracción subjetiva, todo ello en unos 5 minutos por ojo en pacientes

colaborativos. La refracción obtenida con este método debería realizarse en tiempos similares a los de la refracción en clínica para ser un protocolo competitivo, o ligeramente superiores al tener la ventaja de ser un método que no requiere respuesta consciente por parte del paciente. Sin embargo, nunca debería ser superior a los 7 minutos por ojo debido a los márgenes de tiempo de los que se dispone en clínica. Actualmente, este protocolo requiere de unos 10 minutos por ojo, debido a todos los procedimientos manuales que hay que realizar. Sin embargo, un protocolo optimizado podría disminuir drásticamente el tiempo de medida. En VAO el tiempo de refracción promedio es de 2 minutos por ojo cuando incluimos refracción objetiva y subjetiva tradicional. Al contar con los elementos de medida, visualización y ajuste de potencia en el mismo equipo es posible optimizar el tiempo necesario para la evaluación visual. De la misma forma, este protocolo implementado en VAO contaría con las ventajas de tener un sistema optimizado para la evaluación clínica y probablemente solo requeriría de ajustes de software para disminuir el tiempo de realización del experimento.

En este experimento se ha obtenido la refracción de cinco sujetos de forma objetiva basándose en el movimiento de mirada al detectar un damero desplazado horizontalmente. En cuatro de los cinco sujetos la refracción obtenida con este método coincide con la obtenida subjetivamente empleando el criterio de máxima agudeza visual y el test visual ETDRS, considerado el método de referencia. En el sujeto restante, la diferencia entre ambas es de +0.50 D, que se encuentra dentro de las variaciones esperadas en la evaluación subjetiva. Aunque la muestra es muy pequeña, estos resultados son alentadores y pueden justificar el empleo de recursos por parte de Voptica para crear una versión mejorada de software con un protocolo optimizado en VAO, con la que se podrían realizar medidas en una muestra más amplia y diversa para validar el procedimiento antes de introducirlo en la versión comercial para su uso en entornos clínicos.

En este experimento hemos encontrado la limitación impuesta por la pantalla de generación de estímulos de VAO en cuanto al fondo empleado en la presentación de estímulos. La falta de consistencia en la luminancia promedio impide que se puedan mostrar agudezas visuales altas. Existe la posibilidad de que el problema se pueda resolver con alguna actualización por parte del fabricante. De no ser así, sería

necesario cambiar la pantalla de VAO, lo que podría acarrear cambios mayores en la óptica de VAO y sería poco factible en este momento. Sin embargo, para medir la refracción objetiva esta limitación es prácticamente irrelevante.

Este método objetivo se ha implementado en un instrumento comercial, VAO, que permite también hacer medidas objetivas basadas en la calidad óptica y medidas visuales subjetivas como refracción subjetiva o curva de desenfoque, por lo que este método se integra perfectamente dentro de las capacidades que ofrece el instrumento.

A pesar de tener que hacer algunos cambios en el programa de VAO para incluir esta nueva característica, son cambios asequibles desde el punto de vista logístico, puesto que el instrumento se diseña y construye en su totalidad en Voptica, lo que permite que la empresa realice todos los cambios pertinentes, siempre bajo las regulaciones del mercado CE. Para este experimento ya se han realizado pequeños cambios que permitían leer el fichero de secuencia, generar los daderos con los parámetros adecuados, cambiar del estímulo de fijación al siguiente estímulo de la secuencia cuando dice el operario y volver al de fijación y guardar los videos de la cámara de pupila. Sin embargo, para obtener un protocolo optimizado aplicable en un entorno clínico, VAO debería procesar las posiciones de pupila. Este cambio no debería suponer un gran problema puesto que la posición de pupila ya se registra para garantizar que el sujeto se encuentre centrado. Otro cambio necesario sería la implementación de un protocolo de escalera que combine potencia y tamaño de escaque mostrado, a fin de reducir el tiempo de medida. Esta modificación tampoco debería ser complicada a nivel de software, pues VAO ya permite cambiar de potencia inducida y tamaño de letra con gran facilidad. El cambio más importante a nivel de software sería implementar el protocolo de decisión que indique si el paciente ha visto o no el estímulo. Sin embargo, hemos visto a lo largo de esta tesis que incluso los procedimientos más simples como la división del campo en sectores, producen muy buenos resultados.

Finalmente, este método podría ser una nueva funcionalidad de un instrumento que ya permite multitud de pruebas visuales para diagnóstico y seguimiento clínico.

CAPÍTULO 4: Conclusiones

El propósito principal de este trabajo ha sido desarrollar un método de refracción objetiva basado en el comportamiento de la pupila del sujeto, con el objetivo de incorporarlo al simulador visual VAO comercializado por la empresa Voptica SL, colaboradora en este doctorado industrial.

Las principales conclusiones de esta tesis son las siguientes:

1. En la primera fase de la tesis, se estudió la viabilidad un método basado en el tamaño pupilar para identificar la visualización de estímulos por parte del sujeto. Se comprobó que existe una relación entre el cambio de tamaño pupilar y la percepción o no del estímulo por parte del sujeto, como ya había sido reportado en la literatura.
2. Por otro lado, se observó una gran inestabilidad en la dinámica pupilar y una importante variabilidad de comportamiento entre sujetos. Debido a estas limitaciones, se concluyó que este método no era adecuado para ser implementado clínicamente de forma sistemática, por lo que fue descartado.
3. En la segunda parte de la tesis, se estudió el movimiento de mirada instintivo ante la aparición de un estímulo descentrado. Empleando inicialmente el instrumento de seguimiento de pupila comercial PupilCore, se encontró un elevado porcentaje de coincidencia entre las respuestas del sujeto y las del algoritmo de decisión para los casos positivos y un comportamiento estadístico consistente para los negativos. Como consecuencia se lograron estimaciones de la agudeza visual objetiva similares a las subjetivas de damero y ETDRS, estas últimas consideradas como método de referencia.
4. Debido a las dificultades de uso del sistema comercial, se empleó un sistema de laboratorio y software propio para medir la agudeza visual de damero objetiva y subjetivamente con distintas potencias inducidas. A partir de la mejor agudeza visual de la serie, se estableció la refracción en varios sujetos, observándose muy buen acuerdo entre los resultados obtenidos por los métodos objetivo y subjetivo y a su vez con el ETDRS.

5. En la última etapa de la tesis se comprobó la posibilidad de implementar este método en el sistema comercial VAO, lográndose un buen acuerdo con los resultados del ETDRS.

Por lo tanto y para concluir, el método desarrollado en esta tesis ha demostrado el potencial para ser incluido en el catálogo de exámenes visuales que ofrece VAO. Una vez optimizado el protocolo para reducir el tiempo de la prueba e implementado en el software del aparato, ambas tareas factibles, la posibilidad de obtener la refracción de un sujeto sin necesidad de interactuar conscientemente con él podría mejorar la versatilidad de la próxima generación del instrumento comercial para uso clínico.

Bibliografía

- Abbod, M. F., Catto, J. W. F., Linkens, D. A., & Hamdy, F. C. (2007). Application of Artificial Intelligence to the Management of Urological Cancer. In *Journal of Urology* (Vol. 178, Issue 4, pp. 1150–1156). <https://doi.org/10.1016/j.juro.2007.05.122>
- Arias, A., Ginis, H., & Artal, P. (2018). Light scattering in the human eye modelled as random phase perturbations. *Biomedical Optics Express*, *9*(6), 2664. <https://doi.org/10.1364/boe.9.002664>
- Artal, P. (2000). Understanding Aberrations By Using Double-pass Techniques. *Journal of Refractive Surgery*, *16*.
- Artal, P. (Ed.). (2017). *Handbook of Visual Optics, Volume One*. CRC Press. <https://doi.org/10.1201/9781315373034>
- Artal, P., Benito, A., & Tabernero, J. (2006). The human eye is an example of robust optical design. *Journal of Vision*, *6*(1), 1–7. <https://doi.org/10.1167/6.1.1>
- Artal, P., Marcos, S., Navarro, R., & Williams, D. R. (1995). Odd aberrations and double-pass measurements of retinal image quality. *J. Opt. Soc. Am. A*, *12*(2), 195–201. <https://doi.org/10.1364/JOSAA.12.000195>
- Asgari, S., Hashemi, H., Jafarzadehpur, E., Mohamadi, A., Rezvan, F., & Fotouhi, A. (2016). OPD-Scan III: a repeatability and inter-device agreement study of a multifunctional device in emmetropia, ametropia, and keratoconus. *International Ophthalmology*, *36*(5), 697–705. <https://doi.org/10.1007/s10792-016-0189-4>
- Aston-Jones, G., & Cohen, J. D. (2005). An integrative theory of locus coeruleus-norepinephrine function: Adaptive gain and optimal performance. In *Annual Review of Neuroscience* (Vol. 28, pp. 403–450). <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.28.061604.135709>
- Atchison, D. A., Smith, G., & Smith, G. (2000). *Optics of the human eye* (Vol. 35). Oxford: Butterworth-Heinemann.
- Ba-Ali, S., Sander, B., Brøndsted, A. E., & Lund-Andersen, H. (2015). Effect of topical anti-glaucoma medications on late pupillary light reflex, as evaluated by pupillometry. *Frontiers in Neurology*, *6*(APR), 1–8. <https://doi.org/10.3389/fneur.2015.00093>

- Bahill, A. T., Adler, D., & Stark, L. (1975). Most naturally occurring human saccades have magnitudes of 15 degrees or less. *Reports*, *14*(6), 468–469.
- Bailey, I. L., & Lovie-Kitchin, J. E. (2013). Visual acuity testing. From the laboratory to the clinic. *Vision Research*, *90*, 2–9. <https://doi.org/10.1016/J.VISRES.2013.05.004>
- Beatty, J. (1982). Task-Evoked Pupillary Responses, Processing Load, and the Structure of Processing Resources. In *Psychological Bulletin* (Vol. 91, Issue 1).
- Benito, A., Hervella, L., Taberner, J., Pennos, A., Ginis, H., Sánchez-Romera, J. F., Ordoñana, J. R., Ruiz-Sánchez, M., Marín, J. M., & Artal, P. (2016). Environmental and genetic factors explain differences in intraocular scattering. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, *57*(1), 163–168. <https://doi.org/10.1167/iovs.15-17897>
- Binda, P., Pereverzeva, M., & Murray, S. O. (2013). Pupil constrictions to photographs of the sun. *Journal of Vision*, *13*(6), 1–9. <https://doi.org/10.1167/13.6.8>
- Black, J. M., Jacobs, R. J., Phillips, G., Chen, L., Tan, E., Tran, A., & Thompson, B. (2013). An assessment of the iPad as a testing platform for distance visual acuity in adults. *BMJ Open*, *3*. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2013>
- Boettner, E. A., & Wolter, J. R. (1962). Transmission of the Ocular Media. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, *1*(6), 776–783. <https://doi.org/10.1017/S0025315406014421>
- Bokinni, Y., Shah, N., Maguire, O., & Laidlaw, D. A. H. (2015). Performance of a computerised visual acuity measurement device in subjects with age-related macular degeneration: Comparison with gold standard ETDRS chart measurements. *Eye*, *29*(8), 1085–1091. <https://doi.org/10.1038/eye.2015.94>
- Bramness, J. G., Khiabani, H. Z., & Mørland, J. (2010). Impairment due to cannabis and ethanol: Clinical signs and additive effects. *Addiction*, *105*(6), 1080–1087. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2010.02911.x>
- Brandt, M., Truckenbrod, C., Meigen, C., Vogel, M., Poulain, T., Kiess, W., & Wahl, S. (2021). Impaired visual acuity caused by uncorrected refractive errors and amblyopia in a German paediatric cohort. *Ophthalmic and Physiological Optics*, *41*(1), 42–52. <https://doi.org/10.1111/opo.12748>

- Cánovas, C., Prieto, P. M., Manzanera, S., Mira, A., & Artal, P. (2010). Hybrid adaptive-optics visual simulator. *Optics Letters*, *35*(2), 196–198.
- Carballal, A., Cedron, F., Santos, I., Santos, A., & Romero, J. (2021). Minimal neural network topology optimization for aesthetic classification. *Neural Computing and Applications*, *33*(1), 107–119. <https://doi.org/10.1007/s00521-020-05550-x>
- Carpenter, R. H. S. (1988). *Movements of the eyes*.
- Carpenter, R. H. S. (1996). Eye Movements and the Mechanisms of Accommodation and the Pupil. In U. Greger Rainer and Windhorst (Ed.), *Comprehensive Human Physiology: From Cellular Mechanisms to Integration* (pp. 829–837). Springer Berlin Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-642-60946-6_41
- Chirre, E., Prieto, P. M., & Artal, P. (2014). Binocular open-view instrument to measure aberrations and pupillary dynamics. *Optics Letters*, *39*(16), 4773. <https://doi.org/10.1364/ol.39.004773>
- Choi, M., Weiss, S., Seidemann, A., Howland, H. C., Wilhelm, B., & Wilhelm, H. (2000). Laboratory, Clinical, and Kindergarten Test of a New Eccentric Infrared Photorefractor (PowerRefractor). *Optometry and Vision Science*, *77*(10). <http://www.multichannelsystems.com>
- Coelho e Silva, A. (2013). *Modelling Light Scattering in the Human Retina*. <https://doi.org/10.13140/2.1.1939.5848>
- Cornsweet, T. N. (1956). Determination of the Stimuli for Involuntary Drifts and Saccadic Eye Movements. *Journal of the Optical Society of America*, *46*(11), 987–993.
- Dawson, C. W., & Wilby, R. (1998). Une approche de la modélisation pluie-deblt par ies réseaux neuronaux artificiels. *Hydrological Sciences Journal*, *43*(1), 47–66. <https://doi.org/10.1080/02626669809492102>
- Dolgin, E. (2015). The myopia boom. *Nature*, *519*, 276–278.
- Dragoumis, I., Richards, A., Alexander, P., Poulson, A., & Snead, M. (2017). Retinal detachment in severe myopia. In *The Lancet* (Vol. 390, Issue 10090, p. 124). Lancet Publishing Group. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31614-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31614-8)

- Engbert, R., & Kliegl, R. (2003). Microsaccades uncover the orientation of covert attention. *Vision Research*, 43(9), 1035–1045. [https://doi.org/10.1016/S0042-6989\(03\)00084-1](https://doi.org/10.1016/S0042-6989(03)00084-1)
- Erkelens, C. J., Steinman, R. M., & Collewijn, H. (1989). Ocular vergence under natural conditions. II. Gaze shifts between real targets differing in distance and direction. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, 236(1285), 441–465. <https://doi.org/10.1098/rspb.1989.0031>
- Ferencova, N., Visnovcova, Z., Olexova, L. B., & Tonhajzerova, I. (2021). Eye Pupil – A Window into Central Autonomic Regulation via Emotional/Cognitive Processing. *Physiological Research*, 70, 669–682. <https://doi.org/10.33549/physiolres.934749>
- Fernández, E. J., & Artal, P. (2008). Ocular aberrations up to the infrared range: from 632.8 to 1070 nm. *Optics Express*, 16(26), 21199–21208. <https://doi.org/10.1364/OE.16.021199>
- Fernández, E. J., Iglesias, I., & Artal, P. (2001). Closed-loop adaptive optics in the human eye. *OPTICS LETTERS*, 26(10). <http://epubs.osa.org/opticsexpress>.
- Fernández, E. J., Manzanera, S., Piers, P., & Artal, P. (2002). Adaptive Optics Visual Simulator. *Journal of Refractive Surgery*, 18, 634–638.
- Fernández, E. J., Unterhuber, A., Prieto, P. M., Hermann, B., Drexler, W., & Artal, P. (2005). Ocular aberrations as a function of wavelength in the near infrared measured with a femtosecond laser. *OPTICS EXPRESS*, 13(2), 400–409. <http://journalofvision.org/1/1/1>.
- Frcophth, P. J. P., & Craig, J. P. (2004). Northern New Zealand Rhegmatogenous Retinal Detachment Study: epidemiology and risk factors. In *Clinical and Experimental Ophthalmology* (Vol. 32).
- Freepik. (n.d.). *Freepik*. https://www.freepik.es/vector-gratis/musculos-ojo-humano_6904859.htm.
- Fulton, A. B., Manning, K. A., & Dobson, V. (1978). *A behavioral method for efficient screening of visual acuity in young infants II. Clinical application*.
- Furlan, W. D., Martínez Corral, M., Pons Martí, A., & Saavedra, G. (1998). *Instrumentos ópticos y optométricos. Teoría y prácticas*.

- Furlan, W., García Monreal, J., & Muñoz Escriva, L. (2000). *Fundamentos de Optometría: Refracción Ocular*.
- Gaddy, J. R., Rollag, M. D., & Brainard, G. C. (1993). Pupil Size Regulation of Threshold of Light-Induced Melatonin Suppression*. In *J Clin Endocrinol Metab* (Vol. 77, Issue 5). <https://academic.oup.com/jcem/article-abstract/77/5/1398/2650148>
- Gamlin, P. D. R. (2006). The pretectum: Connections and oculomotor-related roles. In *Progress in Brain Research* (Vol. 151, pp. 379–405). Elsevier. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(05\)51012-4](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(05)51012-4)
- Geng, J. J., Blumenfeld, Z., Tyson, T. L., & Minzenberg, M. J. (2015). Pupil diameter reflects uncertainty in attentional selection during visual search. *Frontiers in Human Neuroscience*, 9(August), 1–14. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2015.00435>
- Guirao, A., & Williams, D. R. (2003). A Method to Predict Refractive Errors from Wave Aberration Data. In *Optometry and Vision Science* (Vol. 80, Issue 1).
- Gurnani, B., & Kaur, K. (2022). *Autorefractors*.
- Harb, E. N., & Wildsoet, C. F. (2019). *Origins of Refractive Errors: Environmental and Genetic Factors*. <https://doi.org/10.1146/annurev-vision-091718>
- Hartmann, J. (1900). Bemerkungen über den Bau und die Justierung von Spektrographen. *Zeitschrift Für Instrumentenkunde*, 47–60.
- Hashemi, H., Fotouhi, A., Yekta, A., Pakzad, R., Ostadimoghaddam, H., & Khabazkhoob, M. (2018). Global and regional estimates of prevalence of refractive errors: Systematic review and meta-analysis. In *Journal of Current Ophthalmology* (Vol. 30, Issue 1, pp. 3–22). Iranian Society of Ophthalmology. <https://doi.org/10.1016/j.joco.2017.08.009>
- Hathibelagal, A. R., Leat, S. J., Irving, E. L., Nandakumar, K., || M. E., Boptom, *, & Boptom, §. (2015). Measuring Infant Visual Acuity with Gaze Tracker Monitored Visual Fixation. In *Optometry and Vision Science* (Vol. 92, Issue 7). www.optvissci.com.
- Hemenger, R. P., Garner, L. F., & Ooi, C. S. (1995). *Change With Age of the Refractive Index Gradient of the Human Ocular Lens*.

- Hervella Ginestá, L. A. (2021). *Clinical validation of an Adaptive Optics Visual Simulator*.
Universidad de Murcia.
- Hervella, L., Villegas, E. A., Prieto, P. M., & Artal, P. (2019). Assessment of subjective refraction with a clinical adaptive optics visual simulator. *Journal of Cataract and Refractive Surgery*, 45(1), 87–93. <https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2018.08.022>
- Higgins, S. T., Stitzer, M. L., McCaul, M. E., Bigelow, G. E., & Liebson, I. A. (1985). Pupillary response to methadone challenge in heroin users. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 37(4), 460–463. <https://doi.org/10.1038/clpt.1985.71>
- Hildreth, J. D. (1973). Bloch's law and a temporal integration model for simple reaction time to light t^* . In *Perception & Psychophysics* (Vol. 14, Issue 3).
- Holden, B. A., Fricke, T. R., Wilson, D. A., Jong, M., Naidoo, K. S., Sankaridurg, P., Wong, T. Y., Naduvilath, T. J., & Resnikoff, S. (2016). Global Prevalence of Myopia and High Myopia and Temporal Trends from 2000 through 2050. *Ophthalmology*, 123(5), 1036–1042. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2016.01.006>
- Hou, R. H., Scaife, J., Freeman, C., Langley, R. W., Szabadi, E., & Bradshaw, C. M. (2006). Relationship between sedation and pupillary function: Comparison of diazepam and diphenhydramine. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 61(6), 752–760. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2006.02632.x>
- Hyon, J. Y., Yeo, H. E., Seo, J. M., Lee, I. B., Lee, J. H., & Hwang, J. M. (2010). Objective measurement of distance visual acuity determined by computerized optokinetic nystagmus test. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 51(2), 752–757. <https://doi.org/10.1167/iovs.09-4362>
- Jackson, A. J., & Bailey, I. L. (2004). *Visual Acuity Investigation of Ocular, Heart and Lung Diseases and Household Fuel Use in Kaski District, Nepal View project*. <https://www.researchgate.net/publication/279643659>
- Jampel, R. S., & Shi, D. X. (2002). The Absence of So-called Compensatory Ocular Countertorsion The Response of the Eyes to Head Tilt. In *Arch Ophthalmol* (Vol. 120).
- Johnson, C. A., & Casson, E. J. (1995). Effects of Luminance, Contrast, and Blur on Visual acuity. *Optometry & Vision Science*, 72(12), 864–869.

- Katayama Arippol Kjaer, P., Rios Salomão, S., & Belfort, R. (2006). A computerized method for visual acuity assessment. *Arq Bras Oftalmol*, *69*(6), 907–921.
- Katidioti, I., Borst, J. P., & Taatgen, N. A. (2014). *Journal of Experimental Psychology : Applied*
What Happens When We Switch Tasks : Pupil Dilation in Multitasking
When We Switch Tasks : Pupil Dilation in Multitasking.
- Kelly, D. H. (1979). Motion and vision. II. Stabilized spatio-temporal threshold surface. *J. Opt. Soc. Am.*, *69*(10), 1340–1349. <https://doi.org/10.1364/JOSA.69.001340>
- Kinyoun, J., Barton, F., Fisher, M., Hubbard, L., Aiello, L., & Ferris, F. (1989). Detection of Diabetic Macular Edema: Ophthalmoscopy Versus Photography—Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report Number 5. *Ophthalmology*, *96*(6), 746–751.
[https://doi.org/10.1016/S0161-6420\(89\)32814-4](https://doi.org/10.1016/S0161-6420(89)32814-4)
- Klein, M. (1944). *Principles of retinoscopy*.
- Kleinstein, R. N., Mutti, D. O., Sinnott, L. T., Jones-Jordan, L. A., Cotter, S. A., Manny, R. E., Twelker, J. D., & Zadnik, K. (2021). Uncorrected refractive error and distance visual acuity in children aged 6 to 14 years. *Optometry and Vision Science*, *98*(1), 3–12.
<https://doi.org/10.1097/OPX.0000000000001630>
- Ko, H. K., Poletti, M., & Rucci, M. (2010). Microsaccades precisely relocate gaze in a high visual acuity task. *Nature Neuroscience*, *13*(12), 1549–1554. <https://doi.org/10.1038/nn.2663>
- Koelewijn, T., de Kluiver, H., Shinn-Cunningham, B. G., Zekveld, A. A., & Kramer, S. E. (2015). The pupil response reveals increased listening effort when it is difficult to focus attention. *Hearing Research*, *323*, 81–90. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2015.02.004>
- Kooiker, M. J. G., Pel, J. J. M., Verbunt, H. J. M., de Wit, G. C., van Genderen, M. M., & van der Steen, J. (2016). Quantification of visual function assessment using remote eye tracking in children: validity and applicability. *Acta Ophthalmologica*, *94*(6), 599–608.
<https://doi.org/10.1111/aos.13038>
- Kowler, E. (2011). Eye movements: The past 25 years. In *Vision Research* (Vol. 51, Issue 13, pp. 1457–1483). <https://doi.org/10.1016/j.visres.2010.12.014>
- Kowler, E., & Steinman, R. M. (1980). SMALL SACCADES SERVE NO USEFUL PURPOSE: REPLY TO A LETTER BY R. W. DITCHBURN. *Vision Research*, *20*, 273–276.

- Krauskopf, J., Cornsweett, T. N., & Riggs, L. A. (1960). Analysis of Eye Movements during Monocular and Binocular Fixation*. *Journal of the Optical Society of America*, 50(6), 572–578.
- Laidlaw, D. A. H., Taylor, V., Shah, N., Atamian, S., & Harcourt, C. (2008). Validation of a computerised logMAR visual acuity measurement system (COMPlog): Comparison with ETDRS and the electronic ETDRS testing algorithm in adults and amblyopic children. *British Journal of Ophthalmology*, 92(2), 241–244.
<https://doi.org/10.1136/bjo.2007.121715>
- Lee, S., Ha, J., Zokhirova, M., Moon, H., & Lee, J. (2018). Background Information of Deep Learning for Structural Engineering. *Archives of Computational Methods in Engineering*, 25(1), 121–129. <https://doi.org/10.1007/s11831-017-9237-0>
- Li, X. (2003). Incidence and Epidemiological Characteristics of Rhegmatogenous Retinal Detachment in Beijing, China. *Ophthalmology*, 110(12), 2413–2417.
[https://doi.org/10.1016/S0161-6420\(03\)00867-4](https://doi.org/10.1016/S0161-6420(03)00867-4)
- Liao, H. I., Yoneya, M., Kidani, S., Kashino, M., & Furukawa, S. (2016). Human pupillary dilation response to deviant auditory stimuli: Effects of stimulus properties and voluntary attention. *Frontiers in Neuroscience*, 10(FEB). <https://doi.org/10.3389/fnins.2016.00043>
- Lisberger, S. G., & Westbrook, L. E. (1985). Properties of Visual Inputs that Initiate Horizontal Smooth Pursuit Eye Movements in Monkeys'. *The Journal of Neuroscience*, 5(6), 1662–1673.
- Liu, H. H., Xu, L., Wang, Y. X., Wang, S., You, Q. S., & Jonas, J. B. (2010). Prevalence and progression of myopic retinopathy in Chinese adults: The Beijing eye study. *Ophthalmology*, 117(9), 1763–1768. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2010.01.020>
- Lobato-Rincón, L. L., Campos, M. C. C., Navarro-Valls, J. J., Bonnin-Arias, C., Chamorro, E., & Roda, C. S.-R. (2013). Utilidad de la pupilometría dinámica en el control de alcoholemia de los conductores Utility of dynamic pupillometry in alcohol testing on drivers. *Adicciones*, 25(2), 137–145.
- Lobato-Rincón, L.-L., Cabanillas-Campos, M. del C., Bonnin-Arias, C., Chamorro-Gutierrez, E., Murciano-Cespedosa, A., & Sanchez-Ramos Roda, C. (2014). Pupillary behavior in relation

- to wavelength and age. *Frontiers in Human Neuroscience*, 8(April), 1–8.
<https://doi.org/10.3389/fnhum.2014.00221>
- Lombardo, M., & Lombardo, G. (2010). Wave aberration of human eyes and new descriptors of image optical quality and visual performance. *Journal of Cataract and Refractive Surgery*, 36(2), 313–331. <https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2009.09.026>
- Ma, D. J., Yang, H. K., & Hwang, J. M. (2013). Reliability and validity of an automated computerized visual acuity and stereoacuity test in children using an interactive video game. *American Journal of Ophthalmology*, 156(1).
<https://doi.org/10.1016/j.ajo.2013.02.018>
- Madhiarasan, M., & Deepa, S. N. (2016). A novel criterion to select hidden neuron numbers in improved back propagation networks for wind speed forecasting. *Applied Intelligence*, 44(4), 878–893. <https://doi.org/10.1007/s10489-015-0737-z>
- Marsack, J. D., Thibos, L. N., & Applegate, R. A. (2004). Metrics of optical quality derived from wave aberrations predict visual performance. *Journal of Vision*, 4(4), 322–328.
<https://doi.org/10.1167/4.4.8>
- Mathôt, S., Melmi, J.-B., & Castet, E. (2015). Intrasaccadic perception triggers pupillary constriction. *PeerJ*, 3, e1150. <https://doi.org/10.7717/peerj.1150>
- Mathôt, S., & van der Stigchel, S. (2015). New Light on the Mind's Eye: The Pupillary Light Response as Active Vision. *Current Directions in Psychological Science*, 24(5), 374–378.
<https://doi.org/10.1177/0963721415593725>
- McCamy, M. B., Collins, N., Otero-Millan, J., Al-Kalbani, M., Macknik, S. L., Coakley, D., Troncoso, X. G., Boyle, G., Narayanan, V., Wolf, T. R., & Martinez-Conde, S. (2013). Simultaneous recordings of ocular microtremor and microsaccades with a piezoelectric sensor and a video-oculography system. *PeerJ*, 2013(1). <https://doi.org/10.7717/peerj.14>
- Meyer, C. H., Lasker, A. G., & Robinson, D. A. (1985). The upper limit of human smooth pursuit velocity. *Vision Research*, 25(4), 561–563. [https://doi.org/10.1016/0042-6989\(85\)90160-9](https://doi.org/10.1016/0042-6989(85)90160-9)
- Montagna, B., Pestilli, F., & Carrasco, M. (2009). Attention trades off spatial acuity. *Vision Research*, 49(7), 735–745. <https://doi.org/10.1016/j.visres.2009.02.001>

- Morgan, I. G., French, A. N., Ashby, R. S., Guo, X., Ding, X., He, M., & Rose, K. A. (2018). The epidemics of myopia: Aetiology and prevention. In *Progress in Retinal and Eye Research* (Vol. 62, pp. 134–149). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2017.09.004>
- Murphy, B. J. (1977). PATTERN THRESHOLDS FOR MOVING AND STATIONARY GRATINGS DURING SMOOTH EYE MOVEMENT'. *Vision Research*, *18*, 521–530.
- Navarro, R. (2009). Objective refraction from aberrometry: theory. *Journal of Biomedical Optics*, *14*(2), 024021. <https://doi.org/10.1117/1.3103319>
- Netser, S., Dutta, A., & Gutfreund, Y. (2014). Ongoing activity in the optic tectum is correlated on a trial-by-trial basis with the pupil dilation response. *J Neurophysiol*, *111*, 918–929. <https://doi.org/10.1152/jn.00527.2013>.-The
- Norcia, A. M., Appelbaum, L. G., Ales, J. M., Cottureau, B. R., & Rossion, B. (2015). The steady-state visual evoked potential in vision research: A review. *Journal of Vision*, *15*(6), 1–46. <http://www.journalofvision.org/content/15/6/4>
- Ohlsson, J., Villarreal, G., Sjöström, A., Abrahamsson, M., & Sjöstrand, J. (2002). Screening for amblyopia and strabismus with the Lang II stereo card. *Acta Ophthalmol. Scand*, *80*, 163–166.
- Otero-Millan, J., Troncoso, X. G., Macknik, S. L., Serrano-Pedraza, I., & Martinez-Conde, S. (2008). Saccades and microsaccades during visual fixation, exploration, and search: Foundations for a common saccadic generator. *Journal of Vision*, *8*(14). <https://doi.org/10.1167/8.14.21>
- Pesudovs, K., Parker, K. E., Cheng, H., & Applegate, R. A. (2007). *The Precision of Wavefront Refraction Compared to Subjective Refraction and Autorefraction*. <http://www.sarverassociates.com>
- Praveen, M. R., Vasavada, A. R., Jani, U. D., Trivedi, R. H., & Choudhary, P. K. (2008). Prevalence of Cataract Type in Relation to Axial Length in Subjects with High Myopia and Emmetropia in an Indian Population. *Am J Ophthalmol.*, *145*(1), 176–181.
- Prieto, P. M., Fernández, E. J., Manzanera, S., & Artal, P. (2004). Adaptive optics with a programmable phase modulator: applications in the human eye. *Optics Express*, *12*(17), 4059–4071. <http://abstracts.iovs.org/cgi/content/abstract/44/5/998>.

- Prieto, P. M., Vargas-Martín, F., Goelz, S., & Artal, P. (2000). *Analysis of the performance of the Hartmann-Shack sensor in the human eye.*
- Privitera, C. (2010). Pupil dilation during visual target detection. *Journal of ...*, 10(2010), 1–14.
<https://doi.org/10.1167/10.10.3.Introduction>
- Pupil core tech- specs.* (n.d.). <https://Pupil-Labs.Com/Products/Core/>.
- Rademaker, G. G. J., & ter Braak, J. W. G. (1948). ON THE CENTRAL MECHANISM OF SOME OPTIC REACTIONS. *Brain*, 71(1), 48–76. <http://brain.oxfordjournals.org/>
- Rashbass, C., & Westheimer, G. (1961). DISJUNCTIVE EYE MOVEMENTS. In *J. Physiol* (Vol. 159).
- Riggs, L. A., & Ratliff, F. (1951). Visual Acuity and the Normal Tremor of the Eyes. In *Emptl. Med. and Szbrg* (Vol. 142, Issue 1).
- Ritchie, A., Atamian, S., Shah, N., Laidlaw, A., & Hammond, C. (2021). Can visual acuity be reliably measured at home? Validation of telemedicine remote computerised visual acuity measurements. *British and Irish Orthoptic Journal*, 17(1), 119–126.
<https://doi.org/10.22599/bioj.179>
- Robles, C., Prieto, P. M., Mompean, J., Tabernero, J., & Artal, P. (2017). Crystalline lens position dynamics during mixed saccadic/convergence eye movements. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 58(8).
- Rossi, E. A., & Roorda, A. (2010). The relationship between visual resolution and cone spacing in the human fovea. *Nature Neuroscience*, 13(2), 156–157.
<https://doi.org/10.1038/nn.2465>
- Schulz, E. (1984). Binocular micromovements in normal persons. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 222, 95–100.
- Schwob, N., & Palmowski-Wolfe, A. (2020). Establishing an Objective Measurement of Visual Acuity with a Computerised Optokinetic Nystagmus Suppression Test. *Klinische Monatsblätter Fur Augenheilkunde*, 237(4), 502–505. <https://doi.org/10.1055/a-1119-6123>
- Shack, R. v., & Platt, B. C. (1971). Production and use of a lenticular Hartmann screen. *J. Opt. Soc. Am.*, 61(5).

- Sheridan, M. D. (1973). The STYCAR Graded-balls Vision Test. *Develop. Med. Child Nerrol*, 15, 423–432.
- Shin, Y. J., Lee, I. B., Wee, W. R., Lee, J. H., & Hwang, J. M. (2013). A novel computerized visual acuity test for children. *Korean Journal of Ophthalmology : KJO*, 27(3), 194–198.
<https://doi.org/10.3341/kjo.2013.27.3.194>
- Simon, J. W., Siegfried, J. B., Mills, M. D., Calhoun, J. H., & Gurland, J. E. (2004). A new visual evoked potential system for vision screening in infants and young children. *Journal of AAPOS*, 8(6), 549–554. <https://doi.org/10.1016/j.jaapos.2004.08.009>
- Slooter, J. (1981). CLINICAL USE OF VISUAL ACUITY MEASURED WITH PUPIL RESPONSES. *Documents Ophthalmologica*, 50, 389–399.
- Slooter, J., & van Norren, D. (1980). Visual acuity measured with pupil responses to checkerboard stimuli. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*
- Smith, G., & Atchison, D. A. (1997). *The Eye and Visual Optical Instruments*.
<https://doi.org/10.1017/CBO9780511609541>
- Sparks, D. L. (1986). *Translation of Sensory Signals Into Commands for Control of Saccadic Eye Movements: Role of Primate Superior Colliculus* (Vol. 66, Issue 1).
www.physiology.org/journal/physrev
- Spauschus, A., Marsden, J., Halliday, D. M., Rosenberg, J. R., & Brown, P. (1999). The origin of ocular microtremor in man. *Exp Brain Res*, 126, 556–562.
- Spierer, A., Rozman, Z., Chetrit, A., Novikov, I., & Barkay, A. (1999). Vision screening of preverbal children with teller acuity cards. *Ophthalmology*, 106(4), 849–854.
[https://doi.org/10.1016/S0161-6420\(99\)90176-8](https://doi.org/10.1016/S0161-6420(99)90176-8)
- Sreelatha, O., Ramesh, S., Jose, J., Devassy, M., & Srinivasan, K. (2014). Virtually controlled computerised visual acuity screening in a multilingual Indian population. *Rural and Remote Health*, 14(2908). <http://www.rrh.org.au> Available: <http://www.rrh.org.au>
- Sridhar, M. S. (2018). Anatomy of cornea and ocular surface. In *Indian Journal of Ophthalmology* (Vol. 66, Issue 2, pp. 190–194). Medknow Publications.
https://doi.org/10.4103/ijo.IJO_646_17

- Srinivasan, K., Ramesh, S. V., Babu, N., Sanker, N., Ray, A., & Karuna, S. M. (2012). Efficacy of a remote based computerised visual acuity measurement. *British Journal of Ophthalmology*, *96*(7), 987–990. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2012-301751>
- Stewart, C. E., Hussey, A., Davies, N., & Moseley, M. J. (2006). Comparison of logMAR ETDRS chart and a new computerised staircased procedure for assessment of the visual acuity of children. *Ophthalmic and Physiological Optics*, *26*(6), 597–601. <https://doi.org/10.1111/j.1475-1313.2006.00407.x>
- Syahbana, Y. A., Yasunari, Y., Hiroyuki, M., Mitsuhiro, A., Kanade, S., & Yoshitaka, M. (2021). Nystagmus estimation for dizziness diagnosis by pupil detection and tracking using mexican-hat-type ellipse pattern matching. *Healthcare (Switzerland)*, *9*(7). <https://doi.org/10.3390/healthcare9070885>
- Tamura, ichi, & Tateishi, M. (1997). Capabilities of a Four-Layered Feedforward Neural Network: Four Layers Versus Three. In *IEEE TRANSACTIONS ON NEURAL NETWORKS* (Vol. 8, Issue 2).
- Thibos, L. N., Wheeler, W., & Horner, D. (1997). Power Vectors: An Application of Fourier Analysis to the Description and Statistical Analysis of Refractive Error. *Optometry and Vision Science*, *74*(6), 367–375. <https://doi.org/10.1097/00006324-199706000-00019>
- Thibos, L. N., Xin, H., Bradley, A., & Applegate, R. A. (2004). Accuracy and precision of objective refraction from wavefront aberrations. *Journal of Vision*, *4*(4), 329–351. <https://doi.org/10.1167/4.4.9>
- Tress, K. H., & El-sobky, A. A. (1979). *PUPIL RESPONSES TO INTRAVENOUS HEROIN (DIAMORPHINE) IN DEPENDENT AND NON-DEPENDENT HUMANS*. 213–217.
- Tsitsi, P., Benfatto, M. N., Seimyr, G. Ö., Larsson, O., Svenningsson, P., & Markaki, I. (2021). Fixation Duration and Pupil Size as Diagnostic Tools in Parkinson’s Disease. *Journal of Parkinson’s Disease*, *11*(2), 865–875. <https://doi.org/10.3233/JPD-202427>
- van der Kraats, J., Smit, E. P., & Sooter, J. A. (1977). Objective measurements by the pupil balance method. *Van Der Kraats, J., Smit, E. P., & Sooter, J. A. (1977). Objective Measurements by the Pupil Balance Method. Documenta Ophthalmologica Proceedings Series, 14, 231.*

- van Hof-van Duin, J. (1989). The development and study of visual acuity. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 31, 543–552.
- Vrabič, N., Juroš, B., & Tekavčič Pompe, M. (2021). Automated Visual Acuity Evaluation Based on Preferential Looking Technique and Controlled with Remote Eye Tracking. *Ophthalmic Research*, 64(3), 389–397. <https://doi.org/10.1159/000512395>
- Walker, H. K., Hall, W. D., Hurst, J. W., & editors. (1990). *Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations*.
- Walline, J. J., Kinney, K. A., Zadnik, K., & Mutti, D. O. (n.d.). Repeatability and validity of astigmatism measurements. *Journal of Refractive Surgery (Thorofare, N.J. : 1995)*, 15(1), 23–31. <https://doi.org/10.3928/1081-597X-19990101-05>
- Wang, C. A., & Munoz, D. P. (2015). A circuit for pupil orienting responses: Implications for cognitive modulation of pupil size. In *Current Opinion in Neurobiology* (Vol. 33, pp. 134–140). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2015.03.018>
- Wang, T., Huang, P. J., Chen, C., Liu, D. W., & Yi, J. L. (2021). A comparison of visual acuity measured by ETDRS chart and standard logarithmic visual acuity chart among outpatients. *International Journal of Ophthalmology*, 14(4), 536–540. <https://doi.org/10.18240/ijo.2021.04.09>
- Watson, A. B., & Pelli, D. G. (1983). QUEST: A Bayesian adaptive psychometric method. *Perception & Psychophysics*, 33(2), 113–120.
- Wilhelm, B., Stuibler, G., Lüdtker, H., & Wilhelm, H. (2014). The effect of caffeine on spontaneous pupillary oscillations. *Ophthalmic and Physiological Optics*, 34(1), 73–81. <https://doi.org/10.1111/opo.12094>
- Woodhouse, J. M., Morjaria, S. A., & Adler, P. M. (2007). Acuity measurements in adult subjects using a preferential looking test. *Ophthalmic and Physiological Optics*, 27(1), 54–59. <https://doi.org/10.1111/j.1475-1313.2006.00454.x>
- Zénon, A., Sidibé, M., & Olivier, E. (2014). Pupil size variations correlate with physical effort perception. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 8(AUG). <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2014.00286>

Agradecimientos

Esta tesis no habría sido posible sin la ayuda de muchas personas que me han acompañado en el camino.

En primer lugar, doy las gracias a mis directores, Pablo Artal y Pedro Prieto. Pablo me dio la oportunidad de entrar en el mundo de la investigación gracias a una beca de verano y a partir de ahí formar parte del LOUM primero y luego de Voptica. Junto a él he podido participar en proyectos muy interesantes, siempre con grandes ideas por su parte de cómo llevarlos a cabo. Siempre ha sido y será un gran guía y un ejemplo a seguir y le estaré siempre agradecida por dejarme formar parte de su equipo y permitirme aprender y mejorar a su lado. Pedro es la primera persona que conocí al entrar a la carrera. Tuve la grandísima suerte de ser su alumna en óptica y de que haya formado parte desde el inicio de mi carrera investigadora. Con él he estado en cada proyecto y en cada etapa. Siempre ha sido el que ha resuelto mis dudas y con el que he mantenido las mejores discusiones científicas. Le doy las gracias por su actitud y por crear un ambiente tan agradable en el que trabajar. Fue el primero en creer en mí y en apoyarme en este camino y nunca podré agradecerle lo suficiente todo lo que ha hecho por mí, tanto en lo profesional como en lo personal en estos años.

Durante estos años en el LOUM y en Voptica he tenido la oportunidad de trabajar con gente excepcional. Eloy, Juanma, Esther, Antonio, Josua, que además de ser mis compañeros fueron mis profesores, y gracias a ellos y a otros profesores de la facultad (demasiados para ser nombrados sin olvidar a alguno) descubrí lo bonita que puede ser la óptica. A Carmen, que se ha convertido en uno de los pilares del laboratorio desde que llegó. A Silvestre, con el que empecé en la investigación y que resolvió cualquier duda con la paciencia y la amabilidad infinitas que le caracterizan. Gracias a él la investigación me pareció aún más bonita de lo que ya me parecía al empezar. Rosa M., que se ha convertido en una gran amiga y una grandísima compañera de tesis. Juan Mompeán, un gran amigo con el que he compartido muchísimas horas de laboratorio y sin el que esta tesis no habría sido posible. Siempre será un placer

trabajar con él y siempre le agradeceré su inigualable ayuda. Y también dar las gracias a su mujer Rosa, con la que he pasado momentos maravillosos. Raúl Duarte, que se convirtió en mi mejor amigo durante la carrera y ahora tengo la suerte de poder compartir con él momentos en el laboratorio. Quiero agradecer a Alba, una gran amiga y excelente investigadora que hizo los tiempos de pandemia mucho más soportables, su gran apoyo y sus ánimos, y a su pareja Sergio, que hace cualquier momento más divertido. También dar las gracias a Adrián, una persona maravillosa y un gran amigo con el que espero seguir compartiendo momentos. A Vahid, con el que además de compartir investigación he tenido la suerte de tenerlo de compañero de despacho y de tesis. A Javi, sin el que no habría sido posible la última parte de la tesis y que siempre me ha ofrecido su ayuda como sujeto cuando era necesario. Santi, siempre dispuesto a echar una mano, con él he compartido muy buenos momentos tanto en Voptica y en el LOUM como fuera del ámbito profesional. A Lin, que aunque hemos compartido poca investigación por el momento, hemos pasado muy buenos momentos juntos con la OSA. Gracias también al resto de miembros de la OSA: Pedro, Pin, Dulce, Elena, seguro que la divulgación de óptica nos sigue trayendo muy buenos momentos juntos. Durante este tiempo he trabajado con mucha gente maravillosa y espero no olvidar a nadie porque le estoy profundamente agradecida por el apoyo y la ayuda prestada: Dani, Juan Tabernero, Haris, Dimitrios, Alex, Martin, Manu, Rahul, Dibyendu, Fran, Fina, Augusto, Ben, Alfonso, Irek, Alberto, Lucie, Yiwei, muchísimas gracias.

Muchísimas gracias a los miembros pasados y presentes de Voptica. A Bart y Guillermo, que a pesar de no haber trabajado trabajado estrechamente con ellos, siempre ofrecían su ayuda. A Niko, Paloma, Luis G. y María, con los que pasado grandes momentos. A Rosa, Lucía, Shoab, Sunil, Jose O., Jose B., David, Oscar y Luis A., que son compañeros maravillosos con los que es un placer trabajar. A Jose María y Encarna, los estudios clínicos siempre son mejores con vosotros de compañeros.

En lo personal, tengo que dar las gracias eternamente a mi familia, pero especialmente a mis padres, César y Consuelo, por apoyarme en este camino aún en los momentos más difíciles, y a mi hermano Juan Antonio, que siempre será mi modelo a seguir. A mis mejores amigos, Iván, Miriam, Jose, Alex y Noemi, y también a mis princesitas Valeria y Paula. Ellos están siempre a mi lado disfrutando de los momentos

buenos y mejorando los momentos malos. A mi marido Raúl, mi principal apoyo, que me ha comprendido y animado pese a todas las dificultades. Siempre daré gracias a la vida porque alguien tan bueno, inteligente y dulce se haya cruzado en mi camino y permanezca a mi lado cada día. A su familia, que ya considero mía también, especialmente a Maribel, Ramón, Víctor, Luisa, Mavi y mis queridísimos Fran y Lucía. Gracias por vuestro apoyo.

A todos los que habéis formado parte de esta tesis directa o indirectamente, mi más sincero agradecimiento.

