

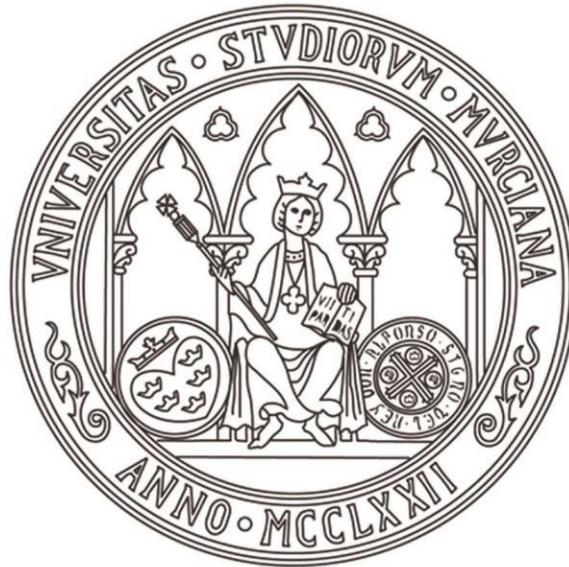


UNIVERSIDAD DE MURCIA
ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

TESIS DOCTORAL

Impacto sobre la visión de la exposición a filtros de
difusión. Análisis morfológico de la retina
y la coroides en sujetos miopes

D. José Antonio Villa Carpes
2023



UNIVERSIDAD DE MURCIA
ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

TESIS DOCTORAL

Impacto sobre la visión de la exposición a filtros de
difusión. Análisis morfológico de la retina
y la coroides en sujetos miopes

Autor: D. José Antonio Villa Carpes

Director/es: D. Enrique Josua Fernández Martínez
D. Juan Manuel Bueno García



**DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD
DE LA TESIS PRESENTADA PARA OBTENER EL TÍTULO DE DOCTOR**

Aprobado por la Comisión General de Doctorado el 19-10-2022

D./Dña. José Antonio Villa Carpes

doctorando del Programa de Doctorado en

Programa de Doctorado en Investigación en Ciencias de la Visión

de la Escuela Internacional de Doctorado de la Universidad Murcia, como autor/a de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor y titulada:

Impacto sobre la visión de la exposición a filtros de difusión. Análisis morfológico de la retina y la coroides en sujetos miopes

y dirigida por,

D./Dña. Enrique Josua Fernández Martínez

D./Dña. Juan Manuel Bueno García

D./Dña.

DECLARO QUE:

La tesis es una obra original que no infringe los derechos de propiedad intelectual ni los derechos de propiedad industrial u otros, de acuerdo con el ordenamiento jurídico vigente, en particular, la Ley de Propiedad Intelectual (R.D. legislativo 1/1996, de 12 de abril, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, modificado por la Ley 2/2019, de 1 de marzo, regularizando, aclarando y armonizando las disposiciones legales vigentes sobre la materia), en particular, las disposiciones referidas al derecho de cita, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

Si la tesis hubiera sido autorizada como tesis por compendio de publicaciones o incluyese 1 o 2 publicaciones (como prevé el artículo 29.8 del reglamento), declarar que cuenta con:

- *La aceptación por escrito de los coautores de las publicaciones de que el doctorando las presente como parte de la tesis.*
- *En su caso, la renuncia por escrito de los coautores no doctores de dichos trabajos a presentarlos como parte de otras tesis doctorales en la Universidad de Murcia o en cualquier otra universidad.*

Del mismo modo, asumo ante la Universidad cualquier responsabilidad que pudiera derivarse de la autoría o falta de originalidad del contenido de la tesis presentada, en caso de plagio, de conformidad con el ordenamiento jurídico vigente.

En Murcia, a 1 de junio de 2023

Fdo.: José Antonio Villa Carpes

Esta DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD debe ser insertada en la primera página de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor.

Información básica sobre protección de sus datos personales aportados

Responsable:	Universidad de Murcia. Avenida teniente Flomesta, 5. Edificio de la Convalecencia. 30003; Murcia. Delegado de Protección de Datos: dpd@um.es
Legitimación:	La Universidad de Murcia se encuentra legitimada para el tratamiento de sus datos por ser necesario para el cumplimiento de una obligación legal aplicable al responsable del tratamiento. art. 6.1.c) del Reglamento General de Protección de Datos
Finalidad:	Gestionar su declaración de autoría y originalidad
Destinatarios:	No se prevén comunicaciones de datos
Derechos:	Los interesados pueden ejercer sus derechos de acceso, rectificación, cancelación, oposición, limitación del tratamiento, olvido y portabilidad a través del procedimiento establecido a tal efecto en el Registro Electrónico o mediante la presentación de la correspondiente solicitud en las Oficinas de Asistencia en Materia de Registro de la Universidad de Murcia



UNIVERSIDAD DE
MURCIA

D. Juan Manuel Bueno García, Catedrático de Universidad del Área de Óptica en el Departamento de Física, AUTORIZA:

La presentación de la Tesis Doctoral titulada "Impacto sobre la visión de la exposición a filtros de difusión. Análisis morfológico de la retina y la coroides en sujetos miopes", realizada por D. José Antonio Villa Carpes, bajo mi inmediata dirección y supervisión, y que presenta para la obtención del grado de Doctor por la Universidad de Murcia.

En Murcia, a 26 de Mayo de 2023

Firmado por JUAN
MANUEL BUENO GARCIA -
NIF:***5558** el día
23/05/2023 con un
certificado emitido



UNIVERSIDAD DE
MURCIA

D. Enrique Josua Fernández Martínez, Profesor Titular de Universidad del Área de Óptica en el Departamento de Física, AUTORIZA:

La presentación de la Tesis Doctoral titulada "Impacto sobre la visión de la exposición a filtros de difusión. Análisis morfológico de la retina y la coroides en sujetos miopes", realizada por D. José Antonio Villa Carpes, bajo mi inmediata dirección y supervisión, y que presenta para la obtención del grado de Doctor por la Universidad de Murcia.

En Murcia, a 26 de Mayo de 2023

Firmado por FERNANDEZ MARTINEZ ENRIQUE JOSUA -
***2923** el día 23/05/2023 con un certificado
emitido por AC FNMT Usuarios

*"If I have seen further, it is by
standing upon the shoulders of
giants"*

Sir Isaac Newton, 1675

Índice

Capítulo 1. Introducción

1.1. El globo ocular.....	1
1.2. Retina.....	2
1.3. Aporte sanguíneo de la retina.....	3
1.4. Coroides.....	4
<i>1.4.1 Histología de la coroides.....</i>	<i>5</i>
<i>1.4.2 Modulación del grosor coroideo y su influencia óptica.....</i>	<i>6</i>
<i>1.4.3 Coroides y emetropización.....</i>	<i>7</i>
<i>1.4.4 Ritmo circadiano del grosor coroideo y crecimiento ocular.....</i>	<i>8</i>
<i>1.4.5. Presión intraocular y coroides.....</i>	<i>9</i>
<i>1.4.6. Tomografía con luz de baja coherencia (OCT) y coroides.....</i>	<i>10</i>
1.5. Emborronamiento de la imagen retiniana.....	11
<i>1.5.1. Aberraciones de bajo y alto orden.....</i>	<i>12</i>
<i>1.5.2. Difusión óptica (scattering).....</i>	<i>13</i>
1.6. Adaptación visual a la difusión óptica.....	14
1.7. Filtros de Bangerter.....	16
1.8. Hipótesis y objetivos.....	18
1.9. Estructura del trabajo.....	20

Capítulo 2. Material y Métodos

2.1. Implicaciones éticas y aprobación del plan de trabajo.....	21
--	-----------

2.2. Sujetos	22
2.3. Medida de la refracción y queratometría	23
2.4. Medida de presión intraocular	25
2.5. Medidas de OCT	25
2.5.1. <i>Procesado de imágenes de OCT</i>	26
2.5.2. <i>Selección de las imágenes</i>	30
2.6. Filtros de Bangerter	30
2.7. Medida de la agudeza visual. Test de Freiburg	31
2.8. Análisis estadístico	33
2.8.1. <i>Test de Shapiro-Wilk</i>	33
2.8.2. <i>Análisis de regresión</i>	33
2.8.3. <i>T-student para datos pareados</i>	34
2.8.4. <i>Test de ANOVA</i>	34

Capítulo 3. Espesor retiniano y coroideo en sujetos miopes

3.1 Protocolo experimental	37
3.2. Resultados	38
3.2.1. <i>Presión intraocular</i>	38
3.2.2. <i>Agudeza visual</i>	39
3.2.3. <i>Refracción y espesores</i>	41
3.2.4. <i>Área coroidea y refracción</i>	46
3.3. Discusión	47

Capítulo 4. Espesores retiniano y coroideo tras la exposición a filtros de Bangerter

4.1. Protocolo experimental	57
4.2. Resultados	58
4.2.1. <i>Región Foveal</i>	58

4.2.2. <i>Región nasal</i>	61
4.2.3. <i>Regiones temporales</i>	64
4.2.4. <i>Área de coroides. Grupo FB y grupo control</i>	67
4.3. Discusión	69

Capítulo 5. Adaptación visual tras la exposición a difusión óptica inducida con FB

5.1. Población y protocolo experimental	71
5.2. Resultados	73
5.2.1. <i>Refracción</i>	73
5.2.2. <i>Agudeza visual</i>	73
5.2.3. <i>Refracción objetiva y queratometría</i>	77
5.2.3. <i>Presión intraocular</i>	78
5.3. Discusión	78

Capítulo 6. Conclusiones

Conclusiones	83
Bibliografía	85
Anexo I	99
Anexo II	101
Producción científica relacionada	103
Agradecimientos	105

Abreviaturas

A.M.	After Meridiem
ANOVA	Análisis de Varianza
AV	Agudeza Visual
Cd	Candelas
D	Dioptrías
EDI	Enhanced Depth Imaging
EPR	Epitelio pigmentario de la Retina
F	F de Fischer
FBs	Filtros de Bangerter
Fig.	Figura
FrACT	Freiburg Test
IPS	In-plane Switching
LASIK	Queratomileusis in situ asistida con láser
logMAR	Log of Minimum Angles Resolution
m	pendiente de una recta
mm	Milímetros
mmHg	Milímetros de Mercurio
OCT	Tomografía con luz de baja coherencia
p	Nivel de significación estadística
P.M.	Post Meridiem
PIO	Presión Intraocular
PPI	Píxeles por pulgada
PSF	Point spread function
Px	Píxel
EE	Equivalente Esférico
SS	Swept Source
μm	Micrómetros
μm ²	Micrómetros al cuadrado

Lista de Figuras

1.1.	Estructura de la retina en un corte de tomografía con luz de una baja coherencia	3
1.2.	Histología de la coroides.....	5
1.3.	Variación circadiana del grosor coroideo sub-foveal.....	8
1.4.	Ejemplo de imagen OCT de la retina registrada con un instrumento comercial.....	11
1.5.	Patrón de microburbujas y promedio radial de la función de dispersión de punto	17
1.6.	Imágenes retinianas simuladas comparando los FBs de 0.8 y 0.4 y el desenfoque y con filtros gaussianos.....	18
1.7.	AV decimal en función de densidad del FB.....	18
2.1.	Autorrefractómetro KR-8900 usado en este trabajo para las medidas de refracción	24
2.2.	Tonómetro CT-80 utilizado para las medidas de PIO de este trabajo.....	25
2.3.	DRI Triton OCT <i>Swept Source</i>	26
2.4.	Ejemplo de imagen real de OCT en uno de los sujetos del estudio donde las líneas perpendiculares a la capa epitelio pigmentario trazadas en distintas excentricidades no convergen en un único punto, mostrando a la ausencia de un centro de curvatura.....	27
2.5.	Efecto del programa de aplanamiento sobre una imagen real de fondo de ojo	28
2.6.	Imagen de OCT con referencia en la membrana de Bruch donde se representan todas las medidas de retina y coroides realizadas en los sujetos...29	
2.7.	Localización del centro de la fovea por parte del instrumento.....	30
2.8.	Gafas con filtro de Bangerter adhesivo de densidad de 0,6 montado en el cristal neutro	31
3.1.	Protocolo experimental realizado para las medidas de este Capítulo 3...37	

3.2.	Histograma de frecuencias de grupos de miopía.....	38
3.3.	Histograma de AVs para todos los sujetos involucrados en el estudio	39
3.4.	Valores de AV en función de la PIO para todos los sujetos involucrados en el estudio.....	40
3.5.	Relación entre la AV y los valores de refracción. La recta representa el mejor ajuste lineal a los datos.....	40
3.6.	Valores de espesor retiniano foveal en función de la AV.....	41
3.7.	Espesor coroideo sub-foveal vs. AV	41
3.8.	(a) Grosor coroideo en función del equivalente esférico en la región sub- foveal. (b) Valores de grosor coroideo promedio para cada grupo experimental de miopía.	42
3.9	(a) Espesor retiniano foveal vs. EE. (b) Valores medios de dicho espesor para los tres grupos de miopía.....	42
3.10.	(a) Relación entre el espesor coroideo y el equivalente esférico en la región nasal. (b) Valores medios de grosor coroideo para cada grupo experimental.....	43
3.11.	(a) Grosor retiniano en la región nasal en función del EE. (b) Valores medios de dicho espesor para los tres grupos de miopía.....	43
3.12.	(a) Espesor coroideo vs. equivalente esférico en las regiones T1 (a) y T2 (b)	44
3.13.	Valores de grosor coroideo promedio en las regiones T1 y T2	44
3.14	Grosor de la retina en las regiones T1 (a) T2 (b) en función del EE. Valores promedios de dichos espesores cada grupo experimental en las localizaciones T1 (c) y T2 (d)	45
3.15.	Grosor coroideo (a) y retiniano (b) en función de la ubicación en ojos miopes bajos, moderados y altos.	46
3.16.	(a) Área coroidea en función de la refracción. (b) Valores medios de área coroidea para cada grupo experimental de miopía.....	46
4.1.	Protocolo experimental de obtención de imágenes de OCT.....	58
4.2.	(a) Grosor foveal final en función del grosor inicial para cada sujeto. (b) Δ Retina para cada subgrupo de miopía.....	59
4.3.	Grosor foveal final en función del final en el grupo FB y grupo control....	60

4.4. (a) Espesor coroideo final en función de espesor coroideo inicial en la región foveal. (b) Δ Coroides entre los diferentes subgrupos de miopía.....	60
4.5. Comparativa de los ajustes lineales del grupo FB y el ajuste del grupo control de espesor de coroides en fovea.....	61
4.6. (a) Ajuste lineal del grosor retina N final en función de la inicial para cada sujeto. (b) Δ Retina para cada subgrupo de miopía.	61
4.7. Comparativa de los ajustes lineales del grupo FB y el ajuste del grupo control de espesor de retina en región nasal.....	62
4.8. (a) Ajuste lineal de espesor coroideo final en función de espesor coroideo inicial en la región nasal. (b) Δ Coroides para los diferentes subgrupos de miopía.....	63
4.9. Comparativa de los ajustes lineales del grupo FB y el ajuste del grupo control de espesor de coroides en región nasal.....	63
4.10. (a) Grosor retina T1 final en función de grosor inicial para cada sujeto. (b) Δ Retina para cada subgrupo de miopía en región T1. (c) Grosor retina T2 final en función de inicial para cada sujeto. (d) Δ Retina para cada subgrupo de miopía en región T2.	64
4.11. (a) Grosor final en función de inicial en región T1 para el grupo FB y su grupo control. (b) Grosor final en función de inicial en región T2 para el grupo FB y su grupo control.....	65
4.12. (a) Espesor coroideo final en función del espesor coroideo inicial en la región T1. (b) Δ Coroides entre los diferentes subgrupos de miopía en región T1. (c) Espesor coroideo final en función de espesor coroideo inicial en la región T2. (d) Δ Coroides entre los diferentes subgrupos de miopía en región T2.....	66
4.13. (a) Comparativa de los ajustes lineales del grupo FB (puntos azúles y línea negra) y su grupo control. (b) Comparativa de los ajustes lineales del grupo FB (puntos azúles y línea negra) y su grupo control en la región T2.....	67
4.14. (a) Ajuste lineal del área final en función de la inicial para cada sujeto. (b) Δ Área para cada subgrupo de miopía.....	68
4.15. Valores de área final en función de inicial en el grupo FB (puntos amarillos y línea negra) y el modelo del grupo control.....	68
5.1. Diagrama de flujo para el protocolo experimental usado en este capítulo	72

5.2.	Distribución de refracciones de grupo control (azul) y grupo FB (rojo)...	73
5.3.	Valores de AV1 en función del EE para controles (azul) y FB (rojo)	73
5.4.	Evolución de agudezas visuales en el grupo control durante el protocolo experimental. Cada punto supone la media de todos los valores promedio obtenidos para cada momento.....	74
5.5.	AV3 vs. AV2 para todos los sujetos con FB. La línea negra representa el mejor ajuste lineal de los datos.....	75
5.6.	Relación entre AV1-AV2 y refracción para los sujetos con FB (puntos rojos) y los del grupo control (puntos azules).....	75
5.7.	AV4 vs. AV1 para todos los sujetos con FB. La línea negra representa el mejor ajuste lineal de los datos.	76
5.8.	Medias de AV en cada condición experimental para los sujetos con FB.....	77
5.9.	Comparación de los valores queratométricos (a) y el equivalente esférico (b) antes y después de llevar el FB.	77
5.10.	Comparación de los valores PIO antes y después de llevar el FB (rojos) y el grupo control (azules).	78

Resumen

Introducción: El sistema visual humano es capaz de adaptarse y cambiar su respuesta en función de las condiciones de la visión. Los filtros de Bangerter (FBs) son filtros ópticos que generan diferentes grados de difusión, produciendo una disminución de la agudeza visual (AV) gradual, lo que permite emplearlos en la práctica clínica para el tratamiento de la ambliopía. Si bien el impacto que produce el desenfoque en el sistema visual humano ha sido ampliamente estudiado, no ocurre lo mismo con el impacto de la difusión óptica inducida, particularmente con filtros de Bangerter.

Objetivos: Analizar los posibles cambios en el sistema visual asociados a la exposición controlada de difusión mediante FBs de densidad 0.6. Investigar el posible impacto de la visión con difusión durante un periodo de tiempo de 40 minutos sobre la morfología de la retina y de la coroides en una población de sujetos miopes estables con visión normal. Evaluar la respuesta visual en este grupo de sujetos miopes mediante la medida de AV, explorando posibles fenómenos de adaptación asociados a la exposición a la difusión. Caracterizar posibles alteraciones de otros parámetros biométricos del ojo asociadas a la visión con difusión.

Material y métodos: 64 sujetos participaron en las medidas experimentales de este trabajo. De ellos, un total de 42 sujetos, miopes sin otro tipo de patología ocular y con visión normal, constituyeron el grupo FB. Otro grupo formado por 22 sujetos con similares características conformaron el grupo de control. Las medidas incluyeron la obtención de la AV, queratometría, presión intraocular, refracción, la morfología de la retina y coroides mediante tomografía óptica con luz de baja coherencia (OCT), bajo diferentes condiciones de visión, con y sin filtro de difusión, así como tras un periodo de exposición continuado a esta.

Resultados: El estudio morfológico de la retina mostró que no existen cambios del grosor foveal en relación con el grado de miopía cuando ésta es baja o moderada, apareciendo diferencias significativas de grosor únicamente para miopías elevadas. Por el contrario, el grosor coroideo subfoveal mostró una correlación lineal con la refracción. Tras la exposición a difusión controlada no se midieron cambios morfológicos en la retina o en la coroides, ni en ningún otro parámetro biométrico del ojo. Por otra parte, la exposición a la difusión sí generó un significativo efecto de adaptación, medido en términos de AV. Ésta mostró una mejora del 15% tras un periodo de adaptación de 40 minutos con respecto a la medida inicial con difusión.

Conclusiones: El grosor foveal se mantiene estable en relación con el grado de miopía, mientras que el grosor coroideo subfoveal se modifica con la miopía. El efecto de visión a través de una difusión baja, como la inducida en este trabajo, y para tiempos de exposición relativamente cortos (40 minutos), produce una mejora de la AV que puede corresponder a un fenómeno de adaptación puramente neuronal, pues ningún otro parámetro morfológico estudiado del ojo presenta alteración asociada. Los resultados son de interés práctico en el uso, incluso para tiempos cortos, de filtros de difusión para el ojo, como por ejemplo en tratamientos de ambliopía. También son relevantes para entender la degradación visual que producen los estadios iniciales de cataratas.

Abstract

Introduction: The human visual system is capable of adapting and changing its response based on vision conditions. Bangerter filters are optical filters that generate different degrees of diffusion, producing a gradual decrease in visual acuity, which allows their use in clinical practice for the treatment of amblyopia. Although the impact of blur on the human visual system has been extensively studied, It is not the case of the impact of induced optical diffusion, particularly with Bangerter filters.

Objectives: To analyze possible changes in the visual system associated with controlled diffusion exposure through Bangerter filters of density 0.6. To investigate the possible impact of vision through diffusion vision for a period of 40 minutes on retinal and choroidal morphology in a population of stable myopic subjects with normal vision. To evaluate the visual response in this group of subjects by measuring visual acuity, exploring possible adaptation phenomena associated with exposure to diffusion. Characterize possible alterations of other biometric parameters of the eye associated with vision through diffusion.

Material and methods: 64 subjects participated in the measurements of this work. Out of these, a total of 42 subjects, myopic without any other type of ocular pathology and with normal vision, constituted the measurement group. Another group compounded by of 22 subjects with similar characteristics formed the control group. Measurements included obtaining visual acuity, keratometry, intraocular pressure, refraction, retinal and choroidal morphology using low coherence light optical tomography, OCT, under different viewing conditions, with and without diffusion filter, as well as those after a period of continuous exposure to it.

Results: The morphological study of the retina showed that there are no changes in the foveal thickness in relation to the degree of myopia when it is low or moderate, appearing significant differences in thickness only for high myopia. In contrast, subfoveal choroidal thickness showed a linear correlation with refraction. After exposure to controlled diffusion, neither morphological changes were measured in the retina and choroid, nor in any other biometric parameter of the eye. On the other hand, exposure to diffusion did generate a significant adaptation effect, measured in terms of visual acuity. This showed an improvement of 15% after an adaptation period of 40 minutes with respect to the initial measurement with diffusion.

Conclusions: The foveal thickness remained stable in relation to the degree of myopia, while the subfoveal choroidal thickness changed with the degree of myopia. The effect of vision through low diffusion, such as the one induced in this work, and for relatively short exposure times of 40 minutes, produced an improvement in visual acuity that may correspond to a purely neuronal adaptation phenomenon, since no other studied morphological parameter of the eye presented associated changes. The results are of practical interest in the use, even for short times, of diffusion filters for the eye, such as in amblyopia treatments. They are also relevant to understanding the visual degradation produced by the initial stages of cataracts.

CAPÍTULO 1

Introducción

1.1 El globo ocular

El ojo es un órgano altamente especializado que se encarga de la visión, un proceso en el que inicialmente la energía de la luz de las imágenes proyectadas en la retina produce cambios físico-químicos en los fotorreceptores. Estos cambios generan potenciales de acción nerviosa, que son conducidos hacia el nervio óptico y posteriormente al cerebro, donde la información se procesa para generar la percepción visual [Forrester, 2016]. El ojo es además capaz de regular la cantidad de radiación percibida a través de la variación de diámetro pupilar, en función de las diferentes condiciones de luminosidad ambiental [Kolb, 2007].

Desde el punto de vista anatómico, el ojo puede aproximarse a una esfera con un volumen de unos 6,5 ml. Aunque la longitud axial ocular varía entre individuos, tiene un valor promedio de 24 mm (con un rango entre 21 y 26 mm). Los ojos de pequeño tamaño (<20 mm) suelen ser hipermétropes, mientras que los ojos largos (26-29 mm) suelen ser miopes. De forma simplificada podríamos resumir la anatomía ocular en 3 capas:

- a) Capa externa: comprende la esclera y la córnea. La esclera es la parte blanca del ojo que lo cubre prácticamente en su totalidad excepto por la parte anterior, donde se sitúa la córnea (con una curvatura mayor que la esclera). La esclera es rígida y da forma al globo ocular protegiendo sus estructuras internas. La córnea es una lente transparente, que se sitúa en la parte anterior

del ojo y permite que la luz entre en el mismo. En el límite entre ambas, se encuentra el limbo esclero-corneal.

- b) Capa intermedia: se subdivide en una parte anterior (iris y cuerpo ciliar) y una parte posterior (coroides). El iris es un músculo, altamente pigmentado con forma circular y contráctil, similar al diafragma de una cámara fotográfica. Se sitúa delante del cristalino y del cuerpo ciliar. Es el límite anatómico entre la cámara anterior y posterior. El cuerpo ciliar es un anillo de 5-6 mm de anchura que se extiende desde el espolón escleral hasta la ora serrata. La coroides por su parte está compuesta con una vasta red de capilares, la cual es el principal suministro sanguíneo de los fotorreceptores de la retina.
- c) Capa interna: la retina, es la capa más interna y contiene entre otros a los fotorreceptores. Estos son de dos tipos: conos y bastones.

1.2. Retina

La retina es la capa más interna del ojo. Esta capa se encuentra en el plano focal del sistema óptico ocular (si éste es emétrope) y es responsable de convertir la luz de los objetos del exterior en impulsos neuronales transmitidos al cerebro para generar la visión. Se compone de dos capas: la retina neurosensorial y el epitelio pigmentario (denominado a veces RPE, del inglés *Retinal Pigment Epithelium*). La primera está fuertemente fijada en su terminación anterior, la ora serrata, y a nivel de los márgenes de la cabeza del nervio óptico. En su parte más externa se sitúan los fotorreceptores.

Esta estructura ocular se puede subdividir en dos partes: la retina central y la retina periférica. Se considera retina central a una zona de 6 mm de diámetro alrededor de la fóvea. Más allá se encuentra la retina periférica. La retina central está dominada por los conos, mientras que en la periférica son los bastones los que predominan [Kolb, 1991]. Por medio de técnicas de imagen como la tomografía óptica con luz de baja coherencia (OCT, del inglés *Optical Coherence Tomography*) se pueden observar las diferentes capas de la retina en vivo, con una definición comparable a la de un corte histológico (Figura 1.1) [*Atlas of Retinal OCT*, 2018].

La región macular es la región más sensible de la retina, se localiza al lado temporal del nervio óptico en el examen de fondo de ojo. En el centro de la mácula hay una depresión avascular llamada fóvea, que es la región retiniana

con la más alta concentración de conos. Concéntricamente encontramos las regiones: perifovea, parafovea, fovea, zona avascular foveal, foveola y depresión foveal [Kolb, 2020].

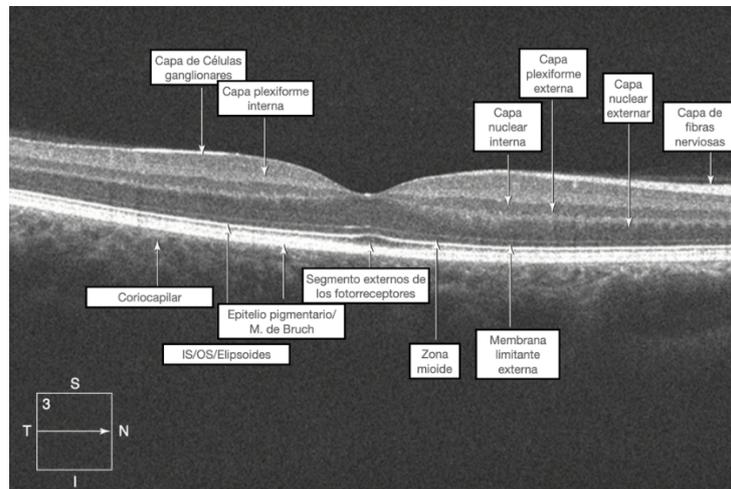


Figura 1.1. Estructura de la retina en un corte de tomografía de coherencia óptica. Adaptado de [Atlas of Retinal OCT, 2018].

1.3. Aporte sanguíneo de la retina

La retina es un tejido neural con un metabolismo extremadamente activo que conlleva el más alto consumo de oxígeno en el cuerpo humano. Al igual que el cerebro, presenta una barrera hematotisular altamente selectiva, cuya función primaria es regular el correcto ambiente extracelular que facilite la transmisión neural [Forrester, 2016].

El aporte sanguíneo de la retina proviene fundamentalmente de la arteria central de la retina y los vasos coroideos. Este aporte dual se denomina holangiótico. La coroides presenta el mayor aporte sanguíneo (65-85%) y es fundamental en la homeostasis de la retina externa y los fotorreceptores. El porcentaje restante (20-30%) se obtiene a través de la arteria central de la retina y sirve para nutrir los dos tercios internos de la retina [Henkind, 1979].

La arteria carótida interna da lugar a la arteria oftálmica que a su vez da origen a las arterias ciliares posteriores largas, arterias ciliares posteriores cortas, el círculo de Zinn y la arteria central de la retina [Henkind, 1979]. La arteria central de la retina se introduce hacia la anterior cubierta por la superficie dural del nervio óptico. Posteriormente se introduce en el interior del nervio óptico acompañada de la vena central de la retina y algunas fibras simpáticas, y pasa a través de la lámina cribosa (zona de riesgo potencial de enfermedad oclusiva).

Se divide a su vez en ramas superiores e inferiores que a su vez se subdividen en arterias nasales y temporales. En algunos casos es posible encontrar una arteria ciliarretiniana que provee de una anastomosis entre la circulación coroidea y retiniana. El drenaje de todo este flujo vascular se realiza a través de las venas vorticosas que terminan fusionando en la vena oftálmica superior y la vena oftálmica inferior que confluyen en el seno cavernoso [Kiel, 2010].

1.4. Coroides

La coroides es una estructura vascular que se encarga del aporte sanguíneo de la retina externa y presenta funciones tanto de tipo anatómico como fisiológico. Es fuente de oxígeno y aporte de nutrientes de la retina externa e interviene en la regulación de la temperatura ocular. Además, desempeña un papel en la modulación de la presión intraocular (PIO) en tanto en cuanto un 35% del drenaje del humor acuoso acontece desde la cámara anterior por la vía uveoescleral [Nickla, 2010].

Detrás de la fovea existen células musculares lisas cuya contracción puede adelgazar la coroides, realizando una acción opuesta a la de los *lacunae* (lagunas revestidas de membranas que pueden cambiar su volumen favoreciendo el aumento el grosor coroideo). Se ha observado que la coroides tiene neuronas intrínsecas casi mayoritariamente detrás de la retina central que pueden controlar estas células musculares lisas y modular el flujo coroideo [Nickla, 2010]. También se cree que podrían tener un papel en la modulación de la vascularización y el crecimiento de la esclera.

El estudio de diferentes modelos animales muestra que cambios en el grosor coroideo pueden producir un desplazamiento de la retina hacia delante y hacia atrás, lo que lleva aparejado un desplazamiento del plano focal. Así, un adelgazamiento sería el equivalente a llevar lentes negativas y un incremento del grosor coroideo produciría un efecto equivalente a la adición de lentes positivas [Nickla, 2010].

A su vez, también se cree que los cambios en el grosor coroideo están relacionados con el crecimiento escleral y consecuentemente del ojo, de forma que incrementos transitorios en el grosor coroideo van seguidos por una prolongada disminución en la síntesis de matriz extracelular y una ralentización de la elongación ocular. De esta forma parece que el engrosamiento coroideo

podría estar relacionado mecánicamente con la síntesis escleral de macromoléculas, y podría jugar un papel en el control del crecimiento ocular y en la etiología de la miopía e hipermetropía [Nickla, 2010].

1.4.1. Histología de la coroides

La coroides se extiende desde el nervio óptico hasta la pars plana para convertirse en el cuerpo ciliar. Ésta se compone de 4-6 capas dependiendo del número de regiones vasculares que consideremos. Comúnmente se ha dividido en diferentes capas: coriocapilar, capa de Haller, capa de Sattler y supracoroides (Figura 1.2). El epitelio pigmentario (EPR), la membrana de Bruch (CIB) y la unión coroidoescleral (COB) la delimitan interna y externamente respectivamente.

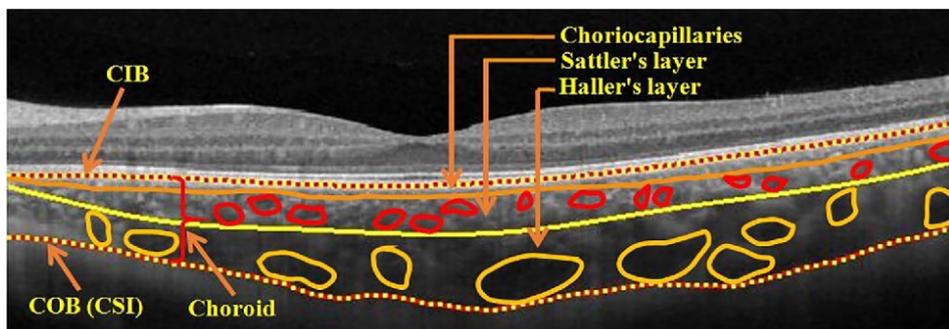


Figura 1.2. Histología de la coroides [Uppugunduri, 2018].

La coroides humana presenta unos 200 μm de grosor al nacimiento y decrece hasta los 80 μm a los 90 años [Nickla, 2010]. La coriocapilar es una red altamente anastomosada de capilares formando una fina maya posicionada junto a la membrana de Bruch. Su grosor es de unas 10 μm en la fovea, donde la densidad capilar es mayor, adelgazando hacia la periferia hasta llegar a las 7 μm . Los capilares que conforman la coriocapilar nacen de las arteriolas de la capa de Sattler, cada una de las cuales irriga un área hexagonal de una sola capa de capilares, lo que da lugar a la estructura parcheada de la coriocapilar. Los capilares presentan un diámetro relativamente grande y están fenestrados. Estas fenestraciones hacen que sean altamente permeables a proteínas, contribuyendo a mantener la elevada presión oncótica del estroma extravascular. Junto a la capa de Sattler y la capa externa de la coriocapilar existe una capa fibrosa adherida a la membrana de Bruch. Se cree que estas fibras de colágeno mantienen el diámetro capilar constante. La capa de grandes vasos de Haller y

la parte interna de la capa de Sattler (pequeñas y medianas arteriolas) componen la región vascular de la coroides.

Otro de los elementos importantes son las neuronas coroideas intrínsecas, especialmente numerosas en humanos, y situadas principalmente al nivel de la región central y temporal decreciendo hacia la periferia. Éstas tienen una función desconocida y probablemente desempeñen un papel en la regulación del flujo sanguíneo. Además, cabe remarcar su situación junto al musculo liso que rodea el estroma y la supracoroides alrededor de los *lacunae* linfáticos, por lo que se ha propuesto que podrían inervar esos músculos cambiando el grosor coroidal como respuesta al desenfoque de la retina [Nickla, 2010].

1.4.2. Modulación del grosor coroidal y su influencia óptica

Se ha sugerido que la coroides podría participar en el ajuste refractivo como un mecanismo acomodativo lento. En aves se ha observado que la coroides puede incrementar hasta 1 mm su grosor en respuesta al desenfoque miópico, lo que equivale a más de 17 D [Nickla, 2010]. De la misma forma, cuando ocurre un desenfoque hipermetrópico la coroides adelgaza, aunque dicha reducción de espesor está más limitada por factores mecánicos.

El principal responsable del aumento del grosor coroidal es la expansión de los *lacunae* en aves, pudiendo producirse una reducción de la miopía de alrededor de 7 D en ojos que lleven lentes de +15 D. Se trata además de una respuesta relativamente rápida observándose modificaciones de 100 μm en varias horas tras el desenfoque [Nickla, 2010]. Además se trata de una respuesta local, de forma que si sólo una parte de la retina experimenta el desenfoque miópico, es esa parte de la coroides subyacente la única que se engrosa [Wallman, 1995]. Estudios realizados en humanos han observado que cuando se realiza un desenfoque miópico sobre una sola parte de la retina aparece un incremento del grosor coroidal sobre la zona expuesta [Hoseini-Yazdi, 2019]. Estos hallazgos apoyan la hipótesis de que existe una respuesta regional al desenfoque miópico también en el ojo humano, hecho que puede tener implicaciones en el desarrollo de diseños ópticos para realizar intervenciones orientadas al control de la miopía. Estas respuestas parecen actuar reduciendo el emborronamiento retiniano, siendo generalmente aceptado que forman parte

del proceso ópticamente guiado de emetropización, el cual debiera conducir a un crecimiento ocular sin error refractivo [Chiang, 2015].

Otros estudios han observado que tras 60 minutos de desenfoque hipermetrópico continuo en humanos se produce un incremento significativo de la longitud axial. Al comparar los resultados con periodos de desenfoque hipermetrópico con interrupciones se observó que el incremento de la longitud axial era significativamente menor que con el desenfoque continuo. De esta forma si el desenfoque hipermetrópico contribuye a la progresión de la miopía en humanos, la interrupción con breves periodos de tiempo podría reducir este efecto miopigénico [Delshad, 2021].

1.4.3. Coroides y emetropización

El proceso de emetropización está determinado tanto por factores ambientales como genéticos. La comprensión de los factores que subyacen al proceso de emetropización tiene una relevancia clínica directa para la prevención de la miopía.

Los modelos animales han demostrado que el entorno visual es determinante en la regulación del crecimiento ocular. En aves, los ojos funcionalmente miopes con lentes positivas compensan la miopía haciéndose hipermétropes durante el periodo de visión con las lentes positivas. Por otro lado, las aves hipermétropes con lentes negativas se vuelven miopes. Una vez cesa el estímulo de la gafa, los ojos compensan en la dirección opuesta volviendo a la emetropía [Wildsoet, 1995].

Se ha observado que con periodos breves de exposición al desenfoque miópico tiene lugar un incremento del grosor transitorio de la coroides, perdurando solo unas horas [Nickla, 2007]. Además se ha reportado que la exposición a un desenfoque miópico tiene un efecto en la tasa de elongación ocular 10 veces más duradero que el efecto del desenfoque hipermetrópico, pudiendo ser esos periodos breves los responsables del efecto duradero de breves periodos de desenfoque miópico [Zhu, 2009].

Medidas a partir de imágenes OCT en humanos han mostrado que un desenfoque miópico de 2 D produce un incremento rápido del grosor corioideo subfoveal, siendo significativo a los 10 minutos de exposición, con un incremento total de 20 μm a los 60 minutos. Por otro lado, 2 D de desenfoque hipermetrópico

generan un descenso del grosor coroideo subfoveal en el ojo experimental en 20-35 minutos. Se han medido cambios de en torno al 5-8% del grosor coroideo subfoveal por el desenfoque retiniano, siendo esta respuesta más rápida para el desenfoque miópico que el hipermetrópico [Delshad, 2021].

Si bien es cierto que se ha demostrado la influencia del entorno visual en el crecimiento ocular, todavía no está claramente descrito cómo participa la coroides en la modulación del crecimiento ocular y la relación entre el engrosamiento de la coroides y la inhibición del alargamiento ocular.

1.4.4. Ritmo circadiano del grosor coroideo y crecimiento ocular

Tanto en aves como en humanos se han observado oscilaciones circadianas del grosor coroideo. En aves aparece un engrosamiento por la noche y un adelgazamiento durante el día [Nickla, 2010]. En humanos se han medido oscilaciones del grosor coroideo central y del área total de la coroides, observándose que se alcanzan valores máximos y mínimos a las 6:00 y 15:00 horas respectivamente [Kinoshita, 2017]. Mediante el análisis de imágenes de OCT se ha encontrado que el grosor mínimo coroideo sub-foveal tiene lugar a las 18:00 h, mientras que máximo aparece a las 3:00 horas (Figura 1.3). Los mayores espesores se situaron entre las 3:00 y la 9:00 horas, y menores entre las 15:00 y 21:00 horas [Usui, 2012].

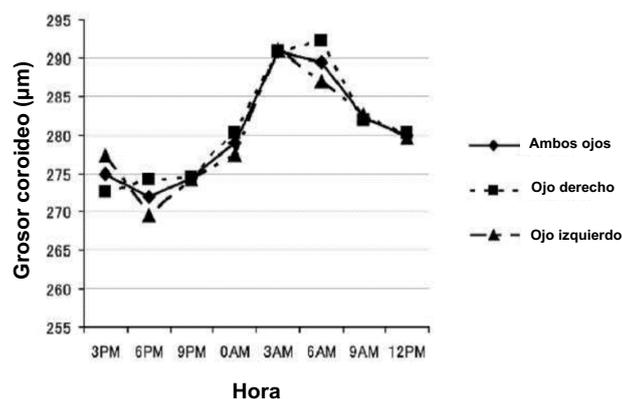


Figura 1.3. Variación circadiana del grosor coroideo sub-foveal. Adaptado de [Usui, 2012].

Factores como la edad, la longitud axial y el género en sujetos sanos influyen en las variaciones del volumen coroideo. Se produce un descenso del volumen coroideo del 7.3% por cada década de vida, y de un 7.6% por cada milímetro de

longitud axial, siendo los hombres los que tienen un volumen coroideo mayor en comparación con las mujeres [Barteselli, 2012].

1.4.5. Presión intraocular y coroides

La PIO es la presión del humor acuoso en el interior de la cámara anterior del ojo. Está influida por el mecanismo de producción de humor a nivel de los cuerpos ciliares y la reabsorción de éste a nivel del trabeculum y la vía uveo-escleral. Su valor se puede obtener de forma teórica mediante la ecuación de Goldmann ($PIO = (F/C) + Pv$), donde F es la producción de humor acuoso, C es la salida de dicho humor y Pv se corresponde con el valor de presión venosa episcleral [Ryan, 2020]. Las diferencias de PIO entre los dos ojos de un mismo sujeto pueden estar asociadas a ciertas patologías, como es el caso de la inflamación ocular o un desprendimiento de retina.

La tonometría es el método por el cual se determina la PIO, siendo ésta un aspecto importante en la evaluación de sujetos con riesgo de glaucoma. Las unidades de medida son milímetros de mercurio (mmHg). Los instrumentos pueden medir usando aire (tonometría por aire) o por aplanación física de contacto (tonómetro de Goldman).

Los valores de PIO normal dependen de la paquimetría corneal central y la rigidez corneal. Es por ello por lo que en sujetos con cirugías refractivas previas con adelgazamiento estromal los valores pueden aparecer falseados, siendo la PIO real elevada. Los valores normales oscilan entre 10 y 21 mmHg. Los valores por encima de 21 mmHg se consideran de hipertensión ocular, mientras que aquellos por debajo de 5 mmHg se consideran asociados a hipotensión ocular [Browling, 2016; Perlman, 2007].

La PIO normal también cambia según la hora del día, los latidos cardíacos, la tensión arterial y la respiración. El patrón diurno varía, con tendencia a ser mayor por la mañana y menor por la tarde. Esto se debe en parte a la variación circadiana en la síntesis de humor acuoso, que es menor por la noche [Perlman, 2007].

Algunos estudios han relacionado el grosor coroideo con los valores de PIO [Zhang, 2017], de forma que valores bajos se relacionan con coroides más gruesas. Se ha observado que las reducciones de PIO que se generan tras cirugía de glaucoma producen un aumento subsiguiente del grosor coroideo

[Kara, 2013]. Dicho aumento de grosor parece estar relacionado tanto con el incremento a nivel de la capa de grandes vasos coroides como del espacio intersticial coroideo [Zhang, 2017]. En este mismo estudio se reportan incrementos del grosor coroideo en la capa de grandes vasos de 1.5 μm por cada 1 mmHg de descenso de PIO. Este valor es equiparable al incremento de 1.3 μm del espacio intersticial por cada 1 mmHg de PIO.

1.4.6. Tomografía con luz de baja coherencia (OCT) y coroides

El desarrollo de nuevos métodos para medir el grosor coroideo en vivo ha permitido abrir nuevos horizontes en investigación, tanto en procesos normales como patológicos que implican a la coroides. Técnicas como la OCT de dominio espectral y *swept-source* permiten obtener imágenes de la coroides en vivo [Hirata, 2011], lo que ha supuesto una auténtica revolución en el registro de imágenes retinianas [Maul, 2011].

En la OCT de dominio espectral (SD-OCT, de sus siglas en inglés), el patrón de interferencia entre el haz de referencia y el haz que procede de la muestra bajo estudio se registra con un espectrómetro. A diferencia de las OCT de dominio temporal, la SD-OCT no requiere un espejo de referencia que físicamente se mueva pues analiza la información en el espacio de frecuencias. Este método permite una adquisición de imágenes mucho más rápida y de más calidad que la OCT de dominio temporal. La imagen OCT con este tipo de instrumento permite la visualización de la anatomía microscópica de la retina con alto detalle. Dado que el epitelio pigmentario es altamente reflectivo, en las imágenes de OCT existe un límite en la penetración de la luz más allá de él, con un descenso en la resolución de las imágenes de la coroides [*Atlas of Retinal OCT*, 2018].

Por otra parte, la OCT *swept-source* (SS-OCT, de sus siglas en inglés) es una tecnología que introduce ciertas modificaciones en la SD-OCT y proporciona mayor resolución en profundidad y claras ventajas frente a modalidades anteriores. Entre estas ventajas se encuentra una menor atenuación de la señal en profundidades de la retina mayores, altas eficiencias de detección, y un incremento del rango de obtención de imágenes con una mejor penetración de la coroides (Figura 1.4). En esta técnica se utiliza una fuente de luz de banda

espectral variable que realiza un barrido rápido en frecuencias sobre la retina [Atlas of Retinal OCT, 2018].

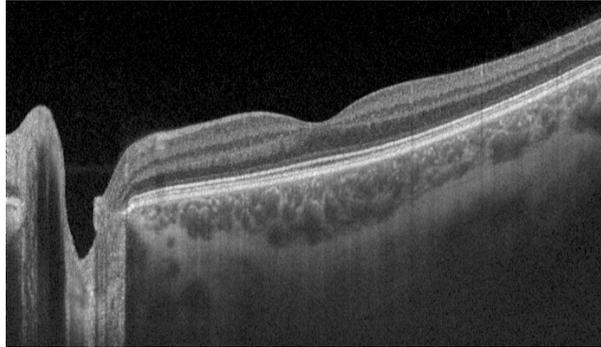


Figura 1.4. Ejemplo de imagen OCT de la retina registrada con un instrumento comercial (imagen de elaboración propia).

La fuente de iluminación de la SS-OCT es de mayor longitud de onda que la de la SD-OCT (1050 nm frente a 840 nm). Esto permite minimizar los efectos de dispersión de la luz en la zona del epitelio pigmentario de la retina y los vasos sanguíneos. De esta forma se obtiene una alta resolución (1 μm vs. 10 μm) que mejora sustancialmente la calidad de las imágenes. Además, situar el plano imagen a nivel de la coroides facilita la obtención de mejores imágenes en esta zona de la retina [Waldstein, 2015].

Las imágenes de OCT han permitido apreciar cómo el grosor coroideo no tiene una distribución homogénea [Ouyang, 2011] sino que varía dependiendo de la edad del sujeto, el sexo y la longitud axial ocular [Barteselli, 2012]. Actualmente OCT se ha convertido en una de las principales herramientas en investigación sobre la coroides [Brown, 2009; Shinojima, 2012; Tan, 2012; Usui, 2012].

La OCT se ha mostrado además como una herramienta útil en el estudio de las modificaciones de la coroides en relación con el desenfoque y el emborronamiento [Chiang, 2015; Delshad, 2021; Hoseini-Yazdi, 2019; Hoseini-Yazdi, 2020; Read, 2019; Sander, 2018].

1.5. Emborronamiento de la imagen retiniana

El ojo no es un sistema óptico perfecto sino que presenta limitaciones que hacen que la imagen que proporciona esté alejada de la ideal, perfecta o limitada por difracción. Los principales factores que afectan a la calidad de la imagen en el ojo son, además de la difracción, las aberraciones ópticas y la difusión óptica,

también conocida por el término *scattering* en la literatura [Cerviño, 2007]. Estos límites ópticos e imperfecciones del ojo producen una degradación de la imagen retiniana generada a partir de un objeto exterior.

Por otra parte, la representación neuronal de las imágenes puede variar y pasar de tener unos contornos y detalles definidos a que éstos sean difusos. Estos mecanismos de adaptación neuronal modulan la imagen retiniana finalmente percibida, actuando de forma diferente en función de la sensibilidad a las frecuencias espaciales (altas, medias o bajas).

1.5.1. Aberraciones de bajo y alto orden

Para que la luz procedente de un objeto puntual atraviese la óptica del ojo y converja sobre la retina dando lugar a una imagen perfecta el frente de onda asociado al haz convergente debe ser una esfera, cuyo centro de curvatura sea la posición de la imagen retiniana del punto observado [Lombardo, 2010].

Para cada punto de la pupila la distancia (normalmente medida en micrómetros) existente entre el frente de onda real y el frente de onda ideal es lo que se denomina aberración. La envolvente de los rayos que han recorrido igual camino óptico se denomina frente de onda. La medida de este frente de onda permite determinar las aberraciones oculares. Mayores aberraciones producen peor calidad de las imágenes.

De forma general las aberraciones se pueden clasificar en aberraciones de bajo orden y de alto orden.

1.- Las aberraciones de bajo orden suponen el 90% de las aberraciones oculares [Lombardo, 2010; Rapuano, 2012]. Estas incluyen el desenfoque (miopía si es negativo, hipermetropía si es positivo) y el astigmatismo (regular o de 2º orden). Otras aberraciones de bajo orden como desplazamientos prismáticos (orden uno) y pistón (orden cero) no afectan a la imagen retiniana, produciendo únicamente un desplazamiento global de dicha imagen.

2.- Las aberraciones de alto orden también están presentes en el ojo, aunque las de principal interés desde al punto de vista clínico son la aberración esférica, la aberración de coma y el trébol (o *trefoil*, de su término en inglés). La aberración esférica depende del tamaño de la pupila y es una de las causas principales de la miopía nocturna. En condiciones fotópicas (i.e. alta iluminación), la pupila se contrae (miosis), bloquea los rayos más periféricos y minimiza el

efecto de dicha aberración. Por otra parte, la aberración de coma es común en pacientes con injertos corneales excéntricos, queratoconos y ablaciones de láser descentradas. Puede considerarse como una aberración esférica descentrada con respecto al eje principal, de forma que los rayos que pasan por la periferia se desvían de forma diferente a los que pasan por la zona central, lo que resulta en un aumento desigual (o no proporcional) de la imagen. El trébol produce menos degradación en la calidad de la imagen comparado con el coma en condiciones de similar magnitud [Lombardo, 2010; Rapuano, 2012].

1.5.2. Difusión óptica (*scattering*)

El *scattering* es un proceso físico de interacción entre la luz y la materia. Cuando la luz atraviesa un medio heterogéneo, ésta se dispersa en diferentes direcciones. Dependiendo de la longitud de onda de la luz y del tamaño de las partículas con las que interacciona el fenómeno es más o menos direccional [Artal, 2017]

En particular, en función del tamaño de las partículas que generan el *scattering* se dan lugar interferencias constructivas o destructivas. Si las partículas son de pequeño tamaño los rayos dispersados tienden a producir interferencias constructivas. Este tipo de *scattering* es el que tiene lugar al nivel del polo posterior ocular, generado por las moléculas proteicas que componen el cristalino.

La luz dispersada en los medios oculares también llega a la retina y excita a los fotorreceptores, degradando la imagen retiniana. El efecto visual producido es la aparición de halos alrededor de la imagen (denominado *glare*). En la retina la luz dispersada tiene tres componentes: la fracción dispersada por el cristalino y la córnea, la parte dispersada a través de la pared ocular a la retina, y la luz que penetra la retina y por fenómenos de reflexión múltiple se dispersa posteriormente.

En ojos jóvenes sanos los niveles de *scattering* son bajos. Es por ello que cuando se quieren simular diferentes cantidades de difusión es necesario usar elementos ópticos adicionales conocidos como filtros difusores, que puede ser bien estáticos o bien dinámicos

1.6. Adaptación visual a la difusión óptica

La adaptación visual es una de las múltiples formas de neuroplasticidad y se refiere a cambios en la percepción relativamente rápidos cuando los observadores se exponen a un estímulo visual direccional [Artal, 2017]. Es bien conocido que nuestro sistema visual es capaz de cambiar las características de su respuesta basándose tanto en su reciente experiencia visual como en las condiciones ambientales. Tal es así, que se producen fenómenos de adaptación en situaciones de elevado o bajo contraste, aumentando o disminuyendo la sensibilidad al contraste. La adaptación al emborronamiento de la imagen retiniana inducido por el desenfoque también puede producir cambios tanto en la agudeza visual (AV) como en la sensibilidad al contraste [Venkataraman, 2015].

Las variaciones ambientales, como es el caso de situaciones de visibilidad reducida, así como los errores refractivos, afectan a la percepción del estímulo visual. Los posibles ajustes mediante adaptación visual pueden ser importantes para compensar, al menos parcialmente, estas variaciones, de forma que se mantenga la continuidad de los perfiles espaciales esperados de los objetos, o una percepción más precisa de la escena.

El emborronamiento natural (no inducido) de las imágenes retinianas varía ampliamente entre los observadores. El que una imagen aparezca difusa o muy definida depende de la distribución de contrastes a lo largo de las diferentes frecuencias espaciales. Sin embargo, tiene también un componente tanto de percepción como de adaptación. Así, el suavizado de las transiciones muy definidas en una imagen con un filtro espacial de paso baja hace que éstas aparezcan borrosas, mientras que si se acentúan con un filtro de paso alta las imágenes aparecen más definidas [Webster, 2002].

La amplitud del espectro de la mayoría de las escenas naturales varía aproximadamente con el inverso de la frecuencia espacial de las imágenes ($1/f$) [Webster, 2002]. Las células de la corteza visual están adaptadas a esta circunstancia: la respuesta visual está calibrada para compensar estas variaciones de sensibilidad que se producen en la escala espacial [Webster, 2002]. La calibración espacial podría estar relacionada con un ajuste continuo de los procesos de adaptación cortical. Los cambios observados pueden ser importantes en la fusión de las respuestas corticales y la estructura espacial de

las imágenes naturales, proveyendo constancia entre las estructuras de las imágenes a pesar de la presencia de alteraciones de diversa duración en el observador. En algunos trabajos se ha analizado si la percepción visual del emborronamiento muestra cambios adaptativos. Para ello se ha medido el enfoque percibido de imágenes que eran físicamente emborronadas o definidas para evaluar el papel que juegan los mecanismos neuronales de adaptación (minimizando el de los posibles cambios ópticos). De esta forma, se ha encontrado que lo definido de una imagen está fuertemente sesgado por la adaptación previa al emborronamiento. Parece que la exposición a una imagen poco enfocada induce la impresión de una imagen original más definida. Las imágenes menos definidas se visualizaban como más definidas tras la adaptación, y las imágenes definidas se visualizan como menos definidas. Además, las imágenes parecen mejor enfocadas si se prolonga la exposición [Webster, 2002].

Otros trabajos han explorado los efectos de la adaptación generada por el desenfoque en términos de sensibilidad al contraste [Rajeev, 2010]. Con un desenfoque de +2 D se ha medido la sensibilidad al contraste para frecuencias espaciales entre 0.5 y 12 ciclos/grado antes y después de la adaptación a ese desenfoque. Durante el periodo de 30 minutos de adaptación con las lentes de +2 D, los sujetos fueron expuestos a una sucesión de imágenes estáticas calibradas. En este estudio se mostró que, tras 30 minutos de visión desenfocada, la sensibilidad al contraste en el rango de altas frecuencias espaciales mejoraba [Rajeev, 2010]. La observación simultánea de una disminución de la sensibilidad al contraste en bajas frecuencias espaciales sugirió que los cambios no eran originados por un efecto aprendizaje únicamente, sino también por adaptación neuronal.

En otros trabajos se ha estudiado si la exposición al desenfoque durante un periodo de adaptación puede generar cambios en términos de mejora de AV [Poulere, 2013]. En ese sentido, Poulere et al. compararon los efectos del desenfoque inducido y la adaptación al mismo en términos de AV para evaluar diferencias entre emétopes y miopes. Se midió la AV monocular (en LogMar) con la C de Landolt, estableciendo 3 medidas: AV lejana con corrección; AV inmediatamente después con un desenfoque de +2D; y AV tras un periodo de 60 minutos de adaptación binocular a dicho desenfoque. Observaron que el

deterioro de la AV fue mayor en pacientes emétopes comparado con los miopes. Tras el tiempo de adaptación, se encontró una mejora de la AV tanto en emétopes como miopes. Otros estudios se han centrado en describir los fenómenos de adaptación visual al emborronamiento producido por aberraciones de alto orden ó por el astigmatismo natural [Artal, 2004; Fernández, 2020; Sawides, 2011; Vinas, 2012].

1.7. Filtros de Bangerter

Los filtros de Bangerter (FBs) fueron inicialmente introducidos por Bangerter en 1960 con el propósito de producir una reducción gradual y controlada de la calidad de la imagen en el ojo sano [Bangerter, 1960]. La compañía Ryser (St. Gallen, Suiza) desarrolló los filtros especialmente para Bangerter, los cuales consistían en filtros de penalización óptica por *scattering* con densidades graduadas desde 20/20 a 20/200. Los filtros, particularmente los de menores densidades, pasan prácticamente desapercibidos sobre las lentes oftálmicas y permiten la función visual binocular, forzando el uso de la visión preferentemente sobre el ojo libre del filtro [Bangerter, 1960]. Estos filtros fueron diseñados como método de modulación del grado de privación visual de las oclusiones oculares, produciendo un emborronamiento por difusión de la imagen retiniana, que degrada la AV del ojo a niveles preestablecidos [Rutstein, 2010].

El nivel del filtro indica la AV decimal predicha por el fabricante cuando el filtro se posiciona en frente de un ojo con AV normal. Por ejemplo, un filtro de 0.2 predice una degradación de la AV a 20/100, y un filtro de 0.3 a 20/70. La degradación de la AV predicha en adultos normales se ha encontrado a veces inconsistente cuando se compara con las especificaciones originales del fabricante del filtro [Rutstein, 2011]. El intervalo de dureza o degradación de la imagen de los FBs abarca desde 0 a 1.0.

En el estudio de Pérez et al. se llevó a cabo una caracterización óptica de los FBs [Pérez, 2010]. En el estudio microscópico se apreció un patrón característico de microburbujas. El número de microburbujas en un área seleccionada se relacionaba con la severidad de degradación de la imagen (Figura 1.5). Se analizaron las funciones de dispersión de imagen puntual (PSF, point spread function) para los filtros de densidades (0.3, 0.4, 0.6 y 0.8), es decir, el grado de *scattering* que generaban dichos filtros. El promedio radial de estas

imágenes y la referencia de la función de dispersión (PSF) se muestran en la gráfica de la Figura 1.5. Este análisis cuantitativo de los FBs deja claro que los filtros de 0.6, 0.4 y 0.3 dispersan la luz fuera del pico central de una forma similar.

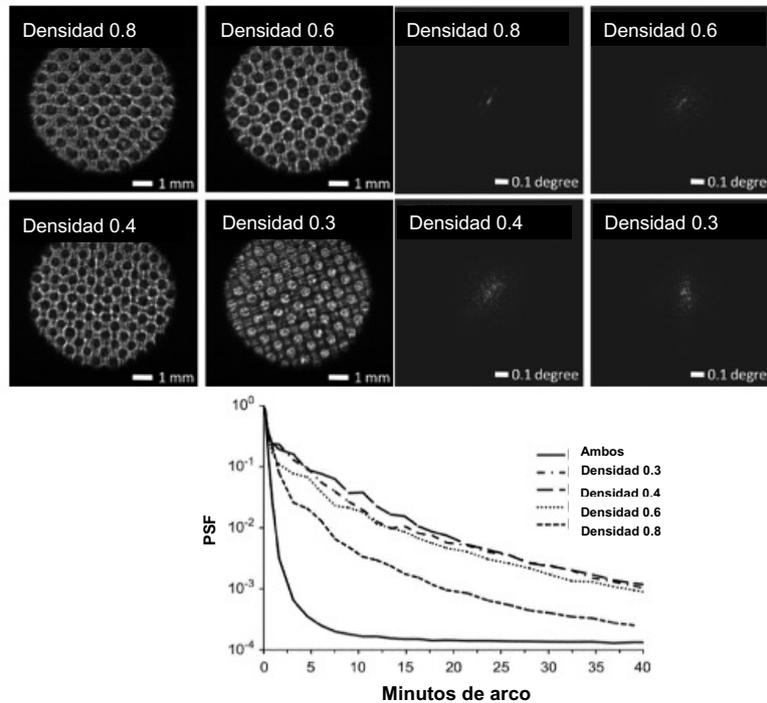


Figura 1.5. Patrón de microburbujas (arriba), y promedio radial de la función de dispersión (PSF) (abajo). Adaptado de [Pérez, 2010].

La dispersión óptica producida por los FBs da lugar a una disminución de la calidad de la imagen retiniana [Castro-Torres, 2021] que puede generar cierta adaptación visual en pacientes con alteraciones refractivas [Villa-Carpes, 2021].

Los FBs son en primera aproximación similares a un filtro gaussiano en tanto en cuanto producen una reducción monótona del contraste en frecuencia espaciales crecientes. En la Figura 1.6 se muestran las simulaciones de las imágenes retinianas generadas con dos FBs (0.8 y 0.4), así como las imágenes correspondientes a desenfoque de 0.35 y 0.6 D y a dos filtros gaussianos. En ese mismo estudio también se analizó la AV generada por dichos filtros en función de la densidad de éstos (Figura 1.7).

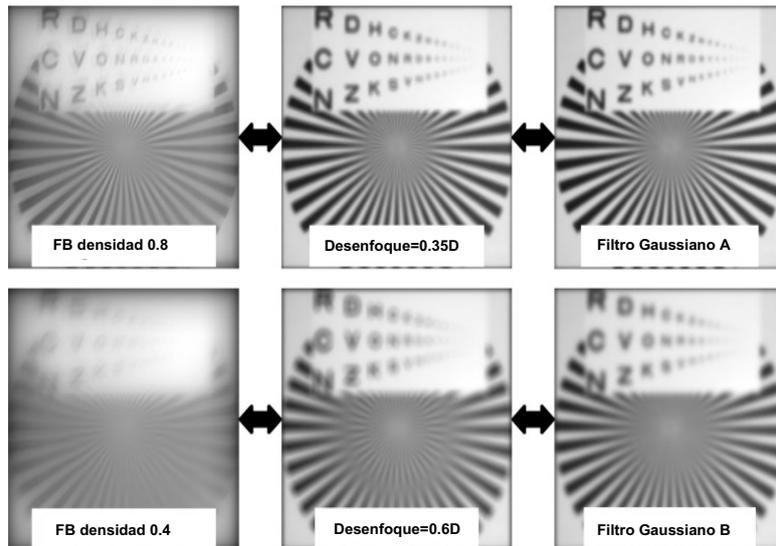


Figura 1.6. Imágenes retinianas simuladas comparando los FBs de 0.8 y 0.4 y el desenfoque y con filtros gaussianos. Adaptado de [Pérez, 2010].

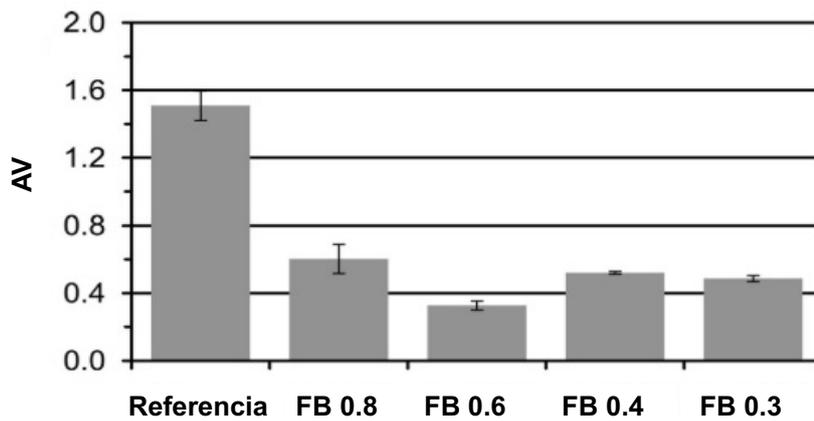


Figura 1.7. Agudeza visual decimal (AV) en función de densidad del FB. Adaptado de [Pérez, 2010].

Desde el punto de vista clínico, los FBs también se han utilizado en el tratamiento de la diplopía y la ambliopía [Iacobucci, 2001; Lang, 1999; Papageorgiou, 2019]. Una ventaja de este tipo de penalización óptica es que permite mantener cierto grado de visión binocular y estereopsis asociada, la cual desaparece cuando se aplica la terapia de oclusiones. También se ha encontrado que los FBs producen una cierta degradación en la función binocular proporcional a la pérdida de AV [Pérez, 2010].

1.8. Hipótesis y objetivos

Una vez presentada la introducción general al trabajo se van a exponer las **hipótesis** más importantes de esta Tesis:

- Los valores de PIO, refracción y AV de sujetos jóvenes miopes con visión normal y sin otro tipo de patología ocular, presentan correlación con la morfología de la retina y la coroides.
- Tras someter al sistema visual, con su corrección óptica adecuada, a la difusión óptica inducida por FBs se puede producir un fenómeno de adaptación local de la retina que se manifiesta en una modificación de los valores de grosor de la retina y la coroides.
- La exposición continuada a FBs produce un fenómeno de adaptación en términos de un aumento de la mejor AV corregida.

Para abordar las hipótesis anteriores se plantean una serie de **objetivos** a cumplir en el desarrollo de este trabajo de investigación:

- Desarrollar un método mejorado para la obtención del espesor retiniano y coroidal a partir de imágenes de OCT.
- Establecer, y en su caso caracterizar, una posible correlación entre la PIO y el espesor de la retina y la coroides.
- Establecer, y en su caso caracterizar, una posible correlación entre el espesor de la retina y el equivalente esférico (EE).
- Establecer, y en su caso caracterizar, una posible correlación entre el espesor coroidal (subfoveal, dos excentricidades temporales, excentricidad nasal) y el EE.
- Realizar un protocolo experimental sobre sujetos miopes con exposición a FBs (densidad 0.6) durante 40 minutos y analizar el grosor de la retina y coroidal en las diferentes excentricidades antes y después del periodo de exposición.

Por otro lado, es ampliamente conocido que los sujetos miopes tienen una tolerancia mayor a las aberraciones ópticas de alto orden, pero este fenómeno de tolerancia no se ha explorado en términos de *scattering*. Por ello en un segundo experimento se van a abordar los siguientes objetivos:

- Analizar la evolución de la AV tras un periodo de exposición al *scattering* inducido con FBs en una población de sujetos miopes normales.
- Establecer, y en su caso caracterizar, si existe un proceso de adaptación visual tras la exposición a dichos filtros de densidad 0.6 durante 40 minutos.

- Estudiar la refracción objetiva (esfera y cilindro) y queratometría antes y después del periodo de exposición al FB, para así observar si se producen modificaciones de dichos parámetros que pudieran actuar como condicionantes en los resultados de la AV medida.

1.9. Estructura del trabajo

Esta Tesis Doctoral se estructura en seis capítulos con el fin de abordar las hipótesis planteadas y alcanzar los objetivos propuestos. El contenido se muestra a continuación:

- En el **Capítulo 1**, se realiza un repaso de la anatomía, histología y fisiología del globo ocular, la importancia de la coroides, el emborronamiento por *scattering*, la adaptación visual y los FBs. Además, se fijan las hipótesis y objetivos principales.
- En el **Capítulo 2** se describe la población de sujetos miopes sanos incluidos en el estudio, así como los métodos de medida de la refracción y toma de AV. También se presentan detalles sobre el registro de imágenes OCT y el algoritmo de procesado.
- En el **Capítulo 3** se presentan los resultados del estudio de la correlación del espesor retiniano y coroideo medido con OCT y su relación con la PIO, la AV y la refracción.
- En el **Capítulo 4** se analiza la posible variación del grosor retiniano y coroideo tras la exposición a FBs.
- En el **Capítulo 5** se estudia la posible adaptación visual a la difusión óptica inducida con FBs durante un periodo de exposición de 40 minutos.
- En el **Capítulo 6** se exponen las conclusiones más relevantes de este trabajo.

CAPÍTULO 2

Material y métodos

En este capítulo se exponen los recursos, instrumentación y métodos que se han empleado en los diferentes experimentos que se han llevado a cabo en el trabajo.

2.1. Implicaciones éticas y aprobación del plan de trabajo

En el marco del presente trabajo se realizaron diversas medidas con sujetos. Para garantizar un adecuado tratamiento de los datos y los derechos de las personas se ha seguido la normativa existente a tal fin. En el Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca existe un Comité Ético de Investigación encargado de supervisar las características de los proyectos de investigación realizados dentro del contexto hospitalario. A tal efecto se cumplieron los requerimientos protocolizados según dicho Comité, que emitió informe favorable a la propuesta, mediante la aportación del equipo investigador, el cuaderno de recogida de datos de pacientes, la autorización del jefe de servicio responsable (Servicio de Oftalmología), así como la elaboración del Plan de Investigación Básico y una Hoja de Información a pacientes para evaluación previa a la autorización. Conjuntamente se siguieron las recomendaciones de la Declaración de Helsinki. Dicha declaración establece las directrices éticas para la investigación médica en seres humanos, incluyendo el requisito de obtener el consentimiento informado de los participantes, la obligación de garantizar la

confidencialidad de los datos de los pacientes, la necesidad de garantizar que los participantes no sean sometidos a daño físico o mental innecesario, y la importancia de la revisión ética de la investigación. La declaración también establece la responsabilidad de los investigadores, patrocinadores y comités de ética en la garantía de la protección de los derechos, seguridad y bienestar de los sujetos de la investigación.

2.2. Sujetos

Para el reclutamiento de voluntarios a participar en las medidas experimentales se realizó un llamamiento a través de los tablones de anuncios y medios de difusión telemáticos del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia. Se emplearon aquellos canales con difusión entre médicos y enfermeros residentes. Se especificó como criterio inicial el no padecer enfermedad alguna. Los interesados contactaron con el autor de este trabajo, quien fue programando las citas para la realización de las distintas medidas.

Previo a la toma de medidas a cada uno de los participantes se les entregó la Hoja de Información (Anexo I) con el explicativo de todas las pruebas del estudio, así como de los objetivos de éste. Los participantes que tras la lectura completa de la Hoja de Información quisieron participar en el estudio rellenaron la Hoja de Consentimiento Informado por escrito (Anexo II), la cual quedó apropiadamente archivada y en custodia del investigador.

Aquellos sujetos con algún tipo de patología ocular o con una diferencia de refracción superior a 0.5 D entre la refracción objetiva y la refracción prescrita fueron descartados del estudio. Todos los sujetos presentaron valores normales de AV en alto contraste, con un valor promedio en el grupo de casos de 1.24 en escala decimal. Todas las medidas en este trabajo fueron monoculares y se realizaron en el ojo derecho.

Tras la selección inicial, se reunió a un total de 64 sujetos sanos para el trabajo. De ellos, 42 sujetos (grupo de medida) fueron sometidos a las distintas condiciones experimentales en los estudios realizados en el marco de este trabajo, mientras que otro grupo de 22 sujetos fueron considerados como grupo control de los experimentos. La distribución de sujetos en uno y otro grupo se hizo de manera aleatoria. En el caso del grupo control, los sujetos pasaron por

el mismo protocolo de medidas, pero sin cambiar las condiciones experimentales. El grupo de medida estuvo formado por 25 mujeres y 17 hombres con una edad media de 27 ± 4 años. El grupo control lo conformaron 10 mujeres y 13 hombres con una edad media de 27 ± 4 años.

2.3. Medida de la refracción y queratometría

La medida de la refracción ocular en el ojo derecho se llevó a cabo de manera objetiva utilizando un instrumento clínico comercial (KR-8900, Topcon, Japón) mostrado en Figura 2.1, perteneciente a la denominada familia de autorrefractómetros. Este tipo de instrumentos, disponibles desde los años 70 del s. XX, permiten la estimación de la refracción de forma objetiva, sin necesidad de realizar medidas psicofísicas o test perceptuales, operan en distintos meridianos del ojo proyectando luz sobre la retina, y analizando posteriormente la imagen que se forma sobre ella a través de la porción de luz reflejada por el fondo del ojo [Furlan, 2002].

En este contexto, existen distintas técnicas que proporcionan la refracción en estos instrumentos: el enfoque de un retículo, modalidades basadas en retinoscopía, y aquellas que usan el principio de desdoblamiento de Scheiner [Furlan, 2002]. Los autorrefractómetros utilizan luz en el rango infrarrojo ya que produce menor estimulación visual de la retina, y es reflejada de forma más eficiente por ésta comparada con la luz de otras frecuencias. Además, la transparencia de los medios oculares al rango infrarrojo cercano es alta. De forma simultánea a la medida de la refracción en luz infrarroja, estos instrumentos utilizan siempre la presentación de un estímulo de fijación en el rango visible. De este modo el sujeto mantiene la fijación y el tono visual durante la operación del instrumento. Típicamente se proyecta una escena ligeramente desenfocada (con imagen en un plano delante de la retina) favoreciendo una relajación refleja de la acomodación.



Figura 2.1. Autorrefractómetro KR-8900 usado en este trabajo para las medidas de refracción (imagen de elaboración propia).

Además de la refracción objetiva, se obtuvo en todos los casos el radio (o radios) de curvatura de la porción central de la córnea. Esta medida se denomina queratometría, y se lleva a cabo de forma objetiva por los llamados queratómetros automáticos. El autorrefractómetro empleado (KR-8900, Topcon Japón) posee esta capacidad incorporada, por lo que ambas medidas se obtuvieron de forma simultánea en los sujetos. Esencialmente, el principio de funcionamiento de los queratómetros automáticos se basa en la proyección de un objeto (mira queratométrica) de tamaño conocido sobre la córnea. Las miras suelen ser patrones de luz infrarroja que pueden variar según el modelo (anillos, puntos, etc.). Dado que la distancia del objeto es conocida, por medio del registro del tamaño de la imagen reflejada en la película lagrimal pre-corneal pueden obtenerse los datos queratométricos mediante sencillos cálculos de óptica geométrica [Lorente, 2008]. La medida que se obtiene del radio de curvatura se expresa típicamente en milímetros y corresponde a los meridianos perpendiculares de mayor y menor valor, para una córnea de superficie esférica. La mayor parte de los instrumentos modernos proporcionan también las constantes de asfericidad (K) de cada meridiano. La conversión a potencia que realizan los autoqueratómetros (en D) se realizan utilizando por defecto el índice de refracción efectivo $n=1.3375$. En lo que respecta a la precisión, los autoqueratómetros son comparables tanto a los topógrafos como a los queratómetros manuales operados por un usuario entrenado, con una ventaja en la rapidez y repetibilidad entre operarios.

Merece la pena mencionar que irregularidades corneales leves o moderadas constituyen una posible fuente de error en las medidas del queratómetro automático. Cuando existen irregularidades importantes el instrumento no obtiene mediciones precisas.

2.4. Medida de presión intraocular

La medida de la PIO es una técnica importante en la evaluación del estado del ojo, especialmente en la detección y monitoreo del glaucoma. La PIO se define como la presión ejercida por el humor acuoso, y se mide típicamente en milímetros de mercurio (mmHg). Existen varias técnicas para medir la PIO, siendo la tonometría de aplastamiento la más común, la cual utiliza un instrumento llamado tonómetro de aplanamiento para medir la resistencia del ojo a una pequeña cantidad de presión.

La medida de la PIO en cada sujeto se obtuvo por medio de un tonómetro computerizado, que automatiza la técnica antes descrita de aplanamiento (CT-80, Topcon, Japón). La Figura 2.2 muestra el dispositivo empleado.



Figura 2.2. Tonómetro CT-80 utilizado para las medidas de PIO de este trabajo (imagen de elaboración propia).

2.5. Medidas de OCT

De cada participante se obtuvieron imágenes de la retina del ojo derecho (sin midriasis) mediante la técnica OCT. En la Figura 2.3 se muestra el instrumento empleado (DRI Triton, Topcon, Japón). Para ello se usó un modo preestablecido de registro en el instrumento denominado “Scan 5 Line Cross”. En esta modalidad de imagen se obtienen 5 cortes horizontales y 5 cortes

verticales alrededor de la fovea separados 0.15 mm, con una longitud de cada línea o escaneo de 9 mm y una resolución de 1024 puntos por línea. Cada línea se obtiene promediando e intensificando la intensidad de la señal a partir de 16 tomas por corte.

El equipo OCT incorpora la tecnología denominada “*swept source*” (SS), que podría traducirse como de fuente de luz de operación secuenciada, cuyo escaneo de longitudes de onda permite una mayor penetración tisular que los sistemas de la generación anterior, denominados de dominio espectral. El equipo permite la obtención de imágenes con un diámetro pupilar mínimo de 2.5 mm y presenta una resolución en profundidad teórica de 2.02 μm , con resolución lateral de 20 μm . La velocidad de muestreo de cada punto (escaneo A) al ir generando las líneas de escaneo es de 100.000 puntos/s.



Figura 2.3. DRI Triton OCT Swept Source (imagen de elaboración propia).

2.5.1. Procesado de imágenes de OCT

En algunas secciones de este trabajo se analizará la información morfológica de la retina de forma cuantitativa (numérica), por lo que es necesario establecer un método para extraer distancias y grosores reales a partir de las imágenes de la retina. A la hora de establecer distancias en las imágenes de OCT obtenidas en sujetos reales una primera limitación surge del hecho de que habitualmente las capas de la retina muestran cierta curvatura. En ocasiones el

centro de curvatura no está claramente definido (Figura 2.4), es decir: no existe un único centro de curvatura.

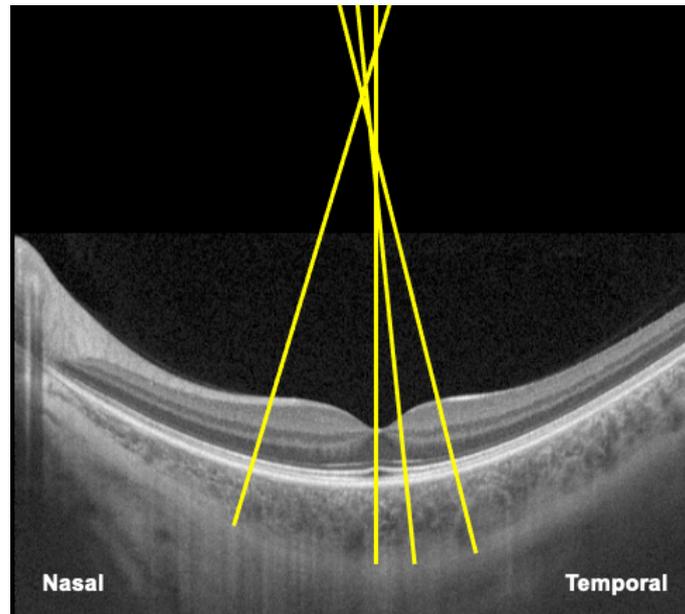


Figura 2.4. Ejemplo de imagen real de OCT en uno de los sujetos del estudio donde las líneas perpendiculares al EPR trazadas en distintas excentricidades no convergen en un único punto, mostrando a la ausencia de un centro de curvatura común (imagen de elaboración propia).

Con el fin de soslayar esta limitación se desarrolló un *software* usando el entorno de programación MATLAB™. Mediante el programa desarrollado se aplanaron digitalmente las imágenes tomando como referencia la membrana de Bruch y el epitelio pigmentario. Con esta operación las medidas son comparables entre sujetos, independientemente de la curvatura de las capas que aparece en sus respectivas imágenes de OCT. La Figura 2.5 muestra con un ejemplo la operación del algoritmo sobre una imagen real. Es interesante resaltar que además de factores geométricos asociados al escaneo del haz inherentes a la propia técnica, la curvatura del polo posterior y la variabilidad anatómica de los sujetos son factores adicionales que producen diferencias reales en las imágenes.

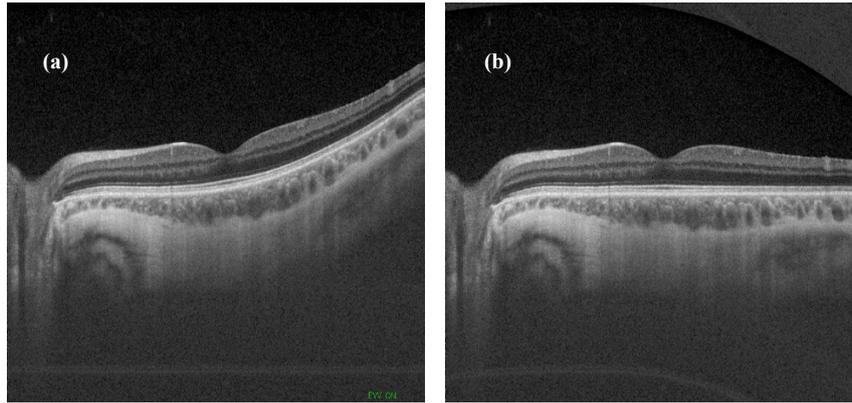


Figura 2.5. Efecto del programa de aplanamiento sobre una imagen real de fondo de ojo. En el panel de la izquierda se muestra la imagen tal y como se registra en el instrumento OCT. La imagen de la derecha muestra la misma imagen tras su procesado por el programa de aplanamiento. La referencia para generación de la imagen aplanada es el epitelio pigmentario (imagen de elaboración propia).

Una vez que se tuvo la capacidad de aplanar las imágenes del fondo de ojo de manera robusta, se procedió a desarrollar una rutina de análisis, esta vez dentro del entorno de programación abierto para el procesado digital de imágenes ImageJ™. Esta rutina permite realizar operaciones de medida y marcado de puntos de referencia dentro de las imágenes aplanadas de OCT. Los parámetros de interés que se obtuvieron de forma semi-manual con este programa fueron:

1. Espesor foveal.
2. Espesor coroideo sub-foveal.
3. Espesor retiniano temporal a 2.25 mm de la fóvea (zona T1).
4. Espesor coroideo temporal a 2.25 mm de la fóvea (zona T1).
5. Espesor retiniano temporal a 3.375 mm de la fóvea (zona T2).
6. Espesor coroideo temporal a 3.375 mm de la fóvea (zona T2).
7. Espesor retiniano nasal a -2.25 mm de la fóvea (zona N).
8. Espesor coroideo nasal a -2.25 mm de la fóvea (zona N).
9. Área de la coroides.

En la Figura 2.6 se muestran gráficamente los parámetros obtenidos en cada imagen.

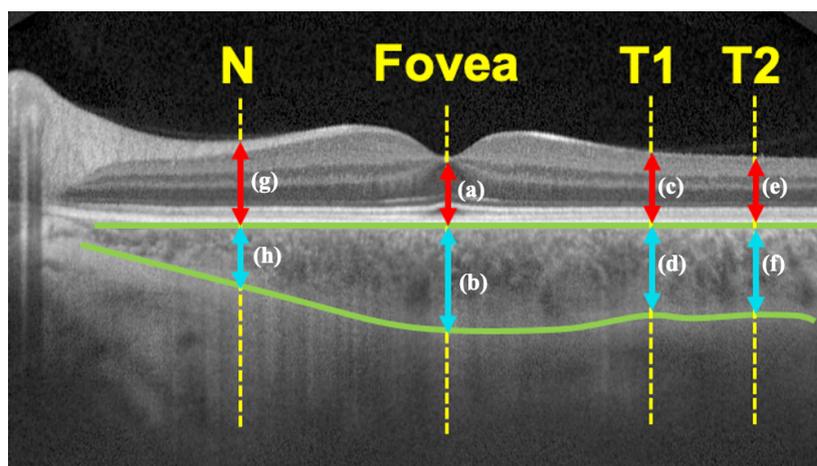


Figura 2.6. Imagen de OCT con referencia en la membrana de Bruch donde se representan todas las medidas de retina y coroides realizadas en los sujetos. (a) Espesor retiniano foveal; (b) espesor coroideo sub-foveal; (c, e, g) espesor retiniano en las regiones T1, T2 y N; (d, f, h) espesor coroideo en las localizaciones T1, T2 y N (imagen de elaboración propia).

El programa de asistencia para la determinación de parámetros morfológicos opera de la siguiente forma: el usuario señala manualmente mediante el cursor la localización de la fovea a la vista a la depresión morfológica que ésta causa en la retina. El programa, de forma automática y mediante una conversión adecuada de píxeles a distancia ($8.79 \mu\text{m}/\text{px}$ en la dirección horizontal; $2.02 \mu\text{m}/\text{px}$ en la vertical), marca las localizaciones N, T1 y T2. El usuario señala de forma manual sobre la imagen con el cursor varios puntos del límite exterior de la coroides. El programa, mediante un algoritmo basado en la interpolación con esplines cúbicos, une los puntos y muestra una propuesta de límite inferior. El operario marca con líneas verticales los espesores en los puntos N, T1 y T2 tanto en retina como en coroides. Los resultados numéricos de cada operación quedan registrados en un fichero que el usuario puede recuperar tras el análisis de la imagen.

Los resultados numéricos expuestos en este trabajo en cuanto a los parámetros anteriormente descritos son siempre la media aritmética de al menos tres iteraciones con el programa de ayuda de medida.

2.5.2. Selección de las imágenes

El protocolo de registro de imágenes OCT en el instrumento comercial incluye 5 imágenes de planos paralelos en la dirección vertical y 5 en la dirección horizontal, todas ellas alrededor de la fóvea, tal y como se ha explicado anteriormente. El instrumento utiliza un sistema de fijación para mantener controlada la posición de los distintos planos escaneados basado en características morfológicas macroscópicas del fondo de ojo. Sin embargo, este tipo de tecnología puede presentar ciertas desviaciones en algunos casos. En particular, puede haber eventualmente una determinación inexacta de la depresión foveal. Con el fin de mejorar el análisis de las imágenes se procedió de manera manual a comprobar que la imagen OCT central correspondía a la que presentaba la máxima depresión foveal. En aquellos casos donde se detectaron inconsistencias se procedió a realizar una reasignación del escaneo central, previo al análisis de las imágenes. En la Figura 2.7 se muestra un ejemplo de secuencia de 5 imágenes, donde la imagen central no corresponde a la depresión foveal mayor.

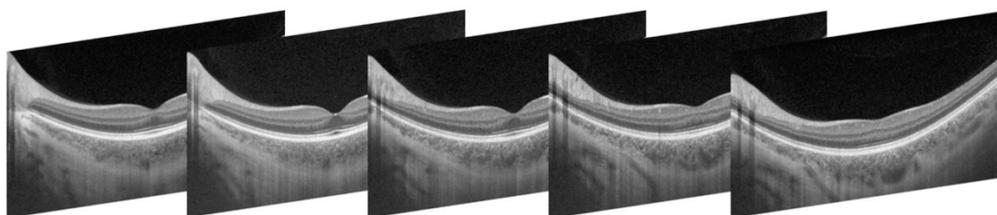


Figura 2.7. En esta secuencia se muestra un ejemplo de determinación inexacta del centro de la fóvea por parte del instrumento, pues la segunda imagen por la izquierda presenta mayor depresión foveal que la siguiente, que es la que debe representar la zona central de la retina [Fernández, 2022].

2.6. Filtros de Bangerter

Para realizar experimentos en los que se quiere introducir de forma controlada difusión sobre la imagen percibida por los sujetos pueden emplearse FBs (Ryser Ophthalmologie, Suiza), tal y como se ha explicado en la Introducción. Estos filtros se comercializan como láminas semi-adhesivas que quedan fijadas de manera estable sobre las lentes oftálmicas. En este trabajo todos los FB empleados fueron de densidad 0.6. En el laboratorio docente de Óptica Oftálmica de la Facultad de Óptica y Optometría de la Universidad de

Murcia se procedió al montaje de tres monturas de pasta con lentes oftálmicas de potencia neutra sobre las que se colocó el FB antes mencionado (Figura 2.8). Las monturas fueron extra grandes, lo que permitió su uso incluso en presencia de gafas por parte del sujeto. Detalles sobre los FBs se pueden encontrar en el apartado 1.7 de la Introducción.



Figura 2.8. Gafas con filtro de Bangerter adhesivo de densidad de 0.6 montado en el cristal. Adaptado de [Gomez, 2016].

2.7. Medida de la agudeza visual. Test de Freiburg

En ciertos experimentos del presente trabajo se ha medido la calidad visual bajo distintas condiciones experimentales, por ejemplo con la visión afectada por difusión inducida por FBs durante ciertos periodos de tiempo. En este sentido, se ha elegido la determinación de la AV como parámetro relevante.

Para medirla se ha utilizado un método bien establecido que se ha convertido en un estándar en el campo por su reproducibilidad, precisión y robustez: el Test de Freiburg (FrACT, de sus siglas en inglés) [Bach, 1997]. Este test viene integrado en una multiplataforma de acceso abierto que permite la medida de diversos parámetros de calidad visual, entre ellos la AV. Dicha plataforma se ha utilizado en más de 200 publicaciones y ha sido citada en más de 800 trabajos científicos con un amplio reconocimiento en la comunidad científica. El programa utiliza métodos psicométricos combinados con sistemas de anti-aliasing para proporcionar medidas de AV, sensibilidad al contraste y agudeza de Vernier [Bach, 1997]. La disminución de los tamaños del optotipo

durante las medidas se sustenta en una aproximación bayesiana, que se determina por la estrategia “*Best PEST*” [Lieberman, 1982]. Además, el FrACT cumple con la normativa europea para evaluar la AV (ISO 8596) y está refrendada por la comisión de la Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft.

Los optotipos utilizados en el FrACT incluyen entre otros la C de Landolt, la E de Snellen, y las letras Sloan. Los resultados pueden ser mostrados como LogMAR, fracción de Snellen o AV decimal, pudiendo exportarse todos los detalles para el procesado de los datos. El test permite además la obtención de un amplio rango de tomas de AV: desde cuenta dedos (1.9 LogMAR) y movimiento de manos (2.3 LogMAR) hasta AV superiores a 2.0 decimal que corresponden a menos de -0.3 LogMAR [Bach, 1997].

El procedimiento básico de toma de AV comienza con un optotipo muy grande que va disminuyendo en tamaño dependiendo del acierto en la respuesta. El objetivo es determinar la máxima resolución espacial o umbral. Como existe una disminución gradual de la certidumbre a la hora de responder correctamente al test, que es proporcional al tamaño del estímulo, la AV debe obtenerse como un umbral de una función estocástica [Bach, 1997]

Un detalle adicional del procedimiento de obtención de AV con FrACT es que usa siempre un test de elección forzada. Esto significa que el sujeto debe responder también en el caso en el que no pueda distinguir el optotipo u orientación de este. En ese caso, los resultados son aleatorios, lo cual es tenido en cuenta en el análisis ulterior de las respuestas, para ir construyendo la curva psicométrica.

En nuestro estudio, la pantalla del optotipo se situó a 4 m del sujeto, siendo la iluminación de la pantalla del ordenador máxima. ésta presentaba un tamaño de 13.3 pulgadas diagonales y tecnología IPS con una resolución de 2560 x 1600 pixeles, y 227 PPI con un brillo máximo de pantalla de 300 cd/m² (Macbook pro retina, Apple ®, USA). La sala estaba iluminada en condiciones fotópicas. Cada medida de la AV se obtuvo de un promedio de tres series de 30 repeticiones de la C de Landolt con cuatro orientaciones (arriba, abajo, izquierda y derecha) que se proyectaron durante un periodo de 0.3 s. Se indicó al sujeto que siempre debía dar una respuesta. Como ya se ha indicado anteriormente, la toma de la AV se realizó de forma monocular y en el ojo derecho.

2.8. Análisis estadístico

Para el análisis de los datos experimentales se emplearon diversos tests estadísticos de uso general, que van a describirse de forma sucinta a continuación para ayudar a la mejor interpretación de los resultados.

2.8.1. Test de Shapiro-Wilk

Como en cualquier estudio estadístico es fundamental analizar la normalidad de la muestra con el fin de determinar los test estadísticos adecuados. Dadas las características del presente estudio ($n < 50$ sujetos) se utilizó como test de normalidad el test de Shapiro-Wilk. Dicho test es aplicable en el análisis de muestras compuestas por menos de 50 elementos.

En dicho test W indica si la variable estudiada presenta una distribución normal. Si se obtiene un p valor > 0.05 , se acepta la hipótesis nula luego la distribución se toma por normal. Si el p valor es inferior a 0.05, se rechaza la hipótesis nula y se concluye que la distribución no es normal. Es decir la hipótesis nula se rechazará si W es demasiado pequeño. El valor de W puede oscilar entre 0 y 1.

2.8.2. Análisis de regresión

Es un tipo de análisis estadístico para establecer la posible correlación entre una o más variables de un conjunto de datos observados. Se intenta determinar la relación entre una variable de interés (dependiente) respecto del valor de una o más variables predictoras. Todas las variables involucradas (dependiente y las predictoras utilizadas) deben ser numéricas para este tipo de análisis.

Este análisis también permite establecer el grado de correlación entre una o más variables indicando cuál de las variables predictoras tiene mayor o menor incidencia en el valor de la variable dependiente. Esto se logra mediante el coeficiente de correlación, donde 1.0 indica correlación completa y 0 nula correlación.

2.8.3. T-student para datos pareados

Se dice que dos medias son dependientes o pareadas cuando proceden de grupos o muestras dependientes, esto es, cuando existe una relación entre las observaciones de las muestras. Este escenario ocurre a menudo cuando los resultados se generan a partir de los mismos individuos bajo dos condiciones distintas como ocurre en este estudio.

Para poder determinar si los resultados han experimentado una diferencia significativa en las condiciones X e Y , se calcula para cada uno de los elementos de la muestra el cambio en la magnitud estudiada $D_i = X_i - Y_i$. A pesar de que no exista diferencia entre las dos condiciones (por ejemplo, que la presión sanguínea es igual antes y después del tratamiento), al calcular la diferencia entre el antes y después de cada individuo probablemente el valor no sea exactamente cero, ya que debido a la variabilidad se van a producir desviaciones por encima y por debajo de cero. Sin embargo, el promedio de todas las diferencias $\mu_{\text{diferencia}}$ tenderá a cero, si no hay cambio real asociado a las nuevas condiciones de media.

Este test es solo aplicable si las poblaciones presentan una distribución normal.

2.8.4. Test de ANOVA

La técnica de análisis de varianza (ANOVA), también conocida como análisis factorial y desarrollada por Fisher en 1930, constituye la herramienta básica para el estudio del efecto de uno o más factores sobre la media de una variable continua.

Es por lo tanto un test estadístico a emplear cuando se desea comparar las medias de dos o más grupos. Esta técnica puede generalizarse también para estudiar los posibles efectos de los factores sobre la varianza de una variable.

La hipótesis nula de la que parten los diferentes tipos de ANOVA es que la media de la variable estudiada es la misma en los diferentes grupos, en contraposición a que al menos dos medias difieren de forma significativa. ANOVA permite comparar múltiples medias a través del estudio de las varianzas.

El funcionamiento básico de un ANOVA consiste en calcular la media de cada uno de los grupos para a continuación comparar la varianza de estas medias frente a la varianza promedio de los grupos.

Bajo la hipótesis nula de que las observaciones de los distintos grupos proceden todas de la misma población (tienen la misma media y varianza), la varianza ponderada entre grupos será la misma que la varianza promedio dentro de los grupos.

Conforme las medias de los grupos estén más alejadas las unas de las otras, la varianza entre medias se incrementará y dejará de ser igual a la varianza promedio dentro de los grupos.

CAPÍTULO 3

Espesor retiniano y corioideo en sujetos miopes

3.1. Protocolo experimental

En el experimento que se presenta en este capítulo se registraron imágenes OCT de la retina los 42 sujetos (miopes) ya referidos en el Capítulo 2. A estos sujetos se les midió la AV, la refracción objetiva, la queratometría y la PIO (Figura 3.1). Todo esto se realizó siempre sobre el ojo derecho y en la franja horaria comprendida entre las 16:00h y 18:00h.

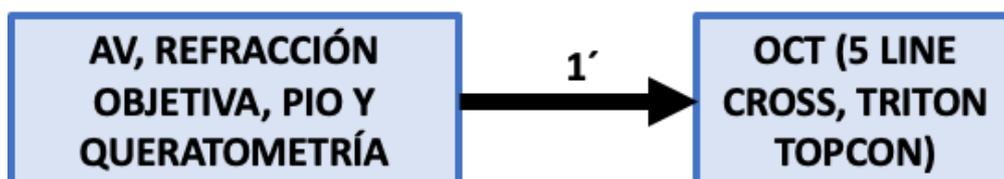


Figura 3.1. Protocolo experimental realizado para las medidas de este Capítulo 3.

De cada conjunto de 5 imágenes OCT obtenidas en los meridianos horizontales se seleccionó la que presentó mayor depresión foveal, en ella usando la rutina descrita en el capítulo anterior se midieron las distancias allí descritas tanto para la retina como para la coroides. Cada distancia se calculó 3 veces y el resultado final fue la media de ellas (con la desviación estándar

correspondiente). A lo largo de este capítulo se analiza la correlación entre los espesores en las zonas pre-definidas y los valores de refracción y PIO.

Con el fin de organizar los resultados se distribuyó el total de individuos de acuerdo con su EE, estableciéndose 3 grupos (Figura 3.2):

1. Grupo de Miopía Baja ($EE \in [0.00, -1.00 D]$) con 11 sujetos.
2. Grupo de Miopía Moderada ($EE \in [-1, -4.00 D]$) con 15 sujetos
3. Grupo de Miopía Alta ($EE \in [-4, -10.00 D]$) con 16 sujetos.

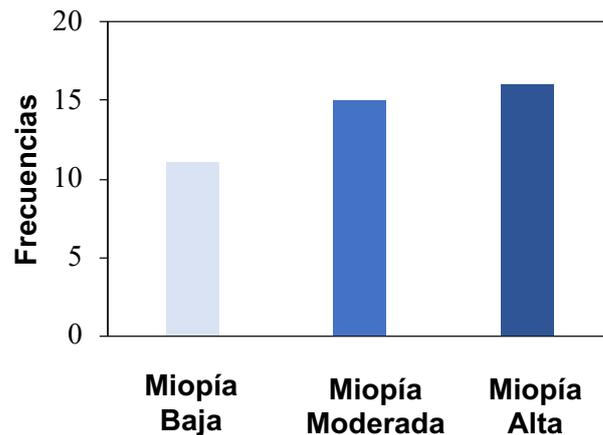


Figura 3.2. Histograma de frecuencias de grupos de miopía.

El EE medio para los grupos de miopía baja, moderada y alta fue respectivamente de -0.41 ± 0.26 , -2.20 ± 0.86 y $-6.50 \pm 1.58 D$.

3.2. Resultados

3.2.1. Presión intraocular

Los valores de PIO en la población estudiada oscilaron entre 10 y 20 mmHg (promedio: 14 ± 3 mmHg). Los valores promedio para los grupos de miopía baja, moderada y alta fueron 13 ± 4 , 15 ± 5 y 14 ± 3 mmHg, respectivamente. En este caso, la distribución de los valores no fue normal como bien indica el test de Shapiro-Wilk ($W=0.92$, $p=0.008$). No se encontró ninguna relación estadísticamente significativa entre la PIO y los parámetros estudiados: refracción ($p=0.99$), espesor foveal ($p=0.14$) y espesor coroideo sub-foveal ($p=0.2$).

3.2.2. Agudeza visual

El valor promedio obtenido de la AV en escala decimal de todos los sujetos fue de 1.20 ± 0.39 . La distribución de probabilidad de las AVs fue normal (test de Shapiro-Wilk: $W=0.95$, $p=0.08$). El promedio de AV por grupos fue de 1.37 ± 0.55 , 1.3 ± 0.43 y 1.06 ± 0.27 para baja, moderada y alta miopía, respectivamente. En la Figura 3.3 se representa la distribución de dichos valores en el histograma de frecuencias con un intervalo de clase de 0.4 unidades decimales de AV.

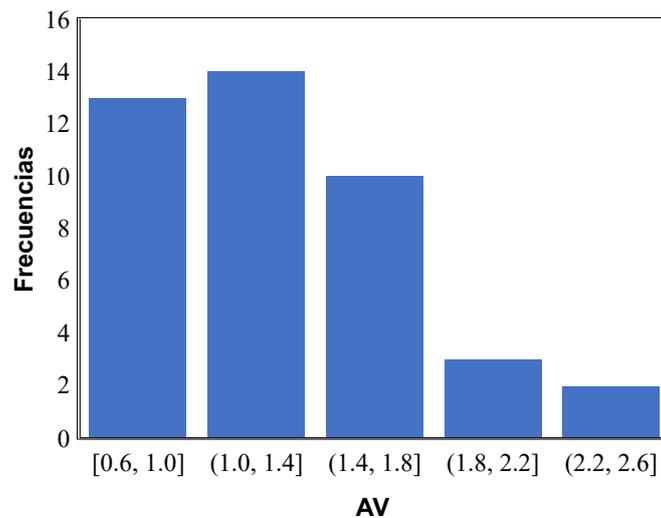


Figura 3.3. Histograma de AVs para todos los sujetos involucrados en el estudio.

A continuación se presentan los resultados de AV en función de diferentes parámetros experimentales. La Figura 3.4 muestra la AV en función de la PIO en la serie de jóvenes adultos miopes. Se observa ausencia de correlación ($p=0.76$). A diferencia de la PIO, con la refracción (EE) existe una correlación ($R^2=0.17$, $p=0.005$) entre ambas variables (Figura 3.5). La tendencia muestra que cuanto mayor es el grado de miopía, menor es la AV. Sin embargo, cuando se tuvieron en cuenta los diferentes grupos de miopía, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los valores medios de AV entre grupos (baja: 1.37 ± 0.55 ; moderada: 1.3 ± 0.43 ; alta: 1.06 ± 0.27 ; $p > 0.05$). Esto puede ser debido a que aunque la AV decrece con la miopía los valores de la desviación estándar son relativamente altos, lo que impide extraer significancia estadística.

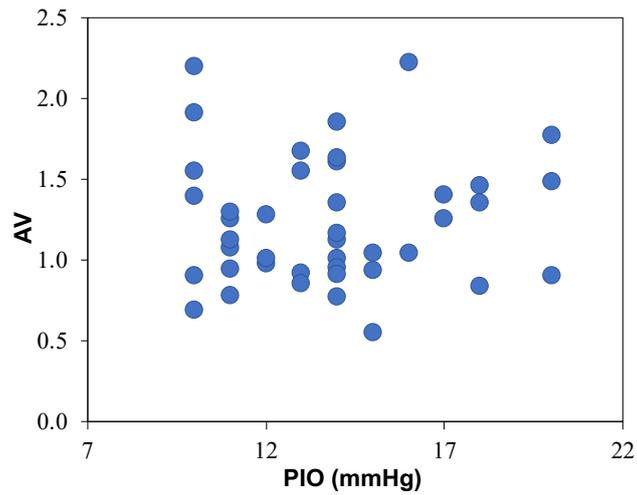


Figura 3.4. Valores de AV en función de la PIO para todos los sujetos involucrados en el estudio.

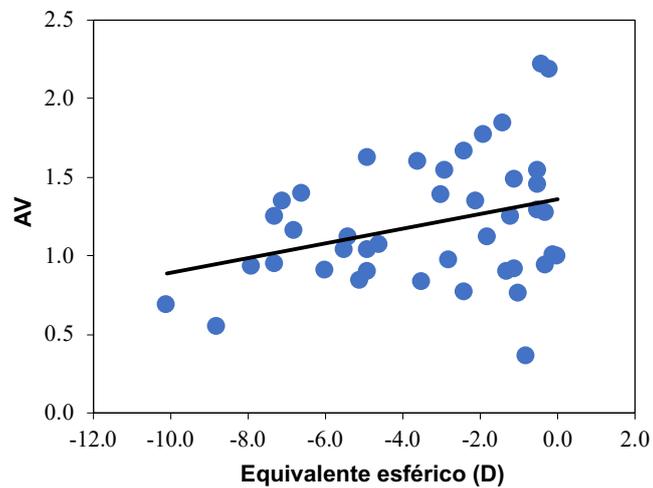


Figura 3.5. Relación entre la AV y los valores de refracción. La recta representa el mejor ajuste lineal a los datos ($AV=0.05*Refraccion+1.36$).

Las Figuras 3.6 y 3.7 presentan, respectivamente, la relación entre la AV y los espesores foveal y coroideo sub-foveal. Se puede observar que no existe correlación entre los valores de AV y los espesores, tanto de la retina en la región foveal ($p=0.74$), como el coroideo sub-foveal ($p= 0.38$).

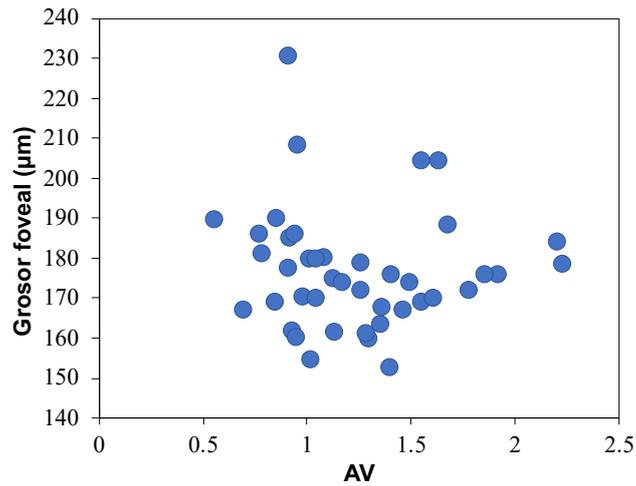


Figura 3.6. Valores de espesor retiniano foveal en función de la AV.

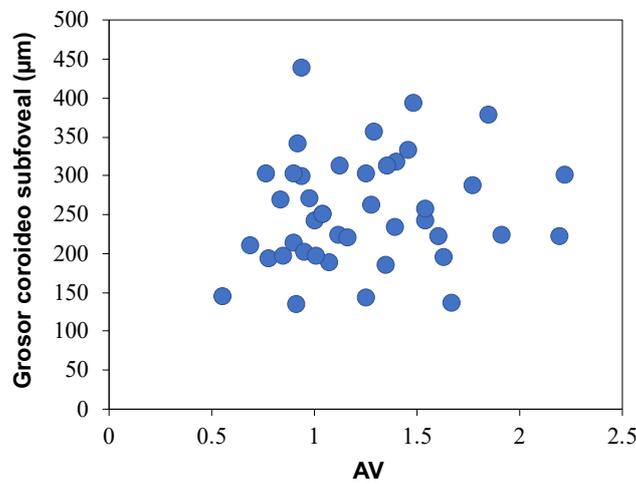


Figura 3.7. Espesor coroideo sub-foveal vs. AV.

3.2.3. Refracción y espesores

Región foveal

La relación entre el EE y espesor coroideo sub-foveal se presenta en la Figura 3.8. Los valores de dicho espesor oscilaron entre 134 y 438 μm . Se observa una relación lineal estadísticamente significativa ($R^2=0.22$, $p=0.002$), la cual representa una disminución de grosor de 11.9 μm por dioptría de EE.

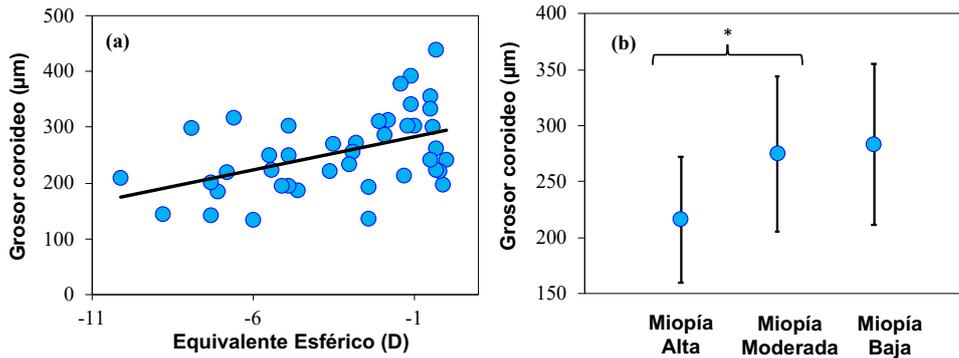


Figura 3.8. (a) Grosor coroideo en función del EE en la región sub-foveal. La línea corresponde al mejor ajuste lineal ($\text{Grosor}_{\text{Cor}}=11.92 \cdot \text{EE}+294.23$). (b) Valores de grosor coroideo promedio para cada grupo de miopía. La barra de error indica la desviación estándar (*: $p=0.03$).

Teniendo en cuenta los diferentes subgrupos de miopía se obtuvieron unos valores medios de 283 ± 72 , 274 ± 69 y 215 ± 56 µm para los grupos de miopía alta, moderada y baja miopía (Figura 3.8b). En el análisis de estos datos se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de alta y moderada miopía (t-test, $p=0.03$).

Al contrario que lo que ocurre con la coroides, y como muestra la Figura 3.9, no se halló correlación entre grosor de la retina en la región foveal y el EE ($p>0.05$). Los valores promedio para los grupos de miopía baja, moderada y alta fueron similares (170 ± 11 , 176 ± 19 y 181 ± 12 µm). Tampoco se encontraron diferencias al comparar los valores medios de espesor foveal entre los grupos.

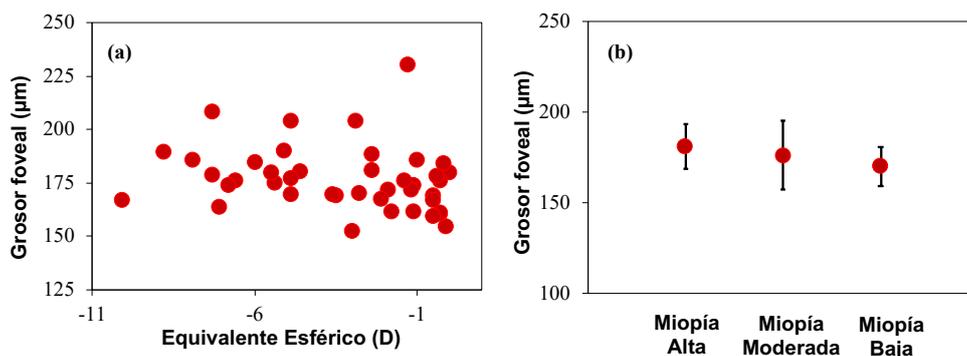


Figura 3.9. (a) Espesor retiniano foveal vs. EE. (b) Valores medios de dicho espesor para los tres grupos de miopía. La barra de error representa la desviación estándar.

Región nasal

Siguiendo el protocolo experimental descrito anteriormente, también se analizaron los espesores de la coroides y la retina en la zona nasal (Figura 3.10). Para la coroides, en esta localización existe una correlación significativa

entre el equivalente esférico y el grosor coroideo ($R^2=0.22$, $p=0.002$). Cuando se analizan los grupos de miopía sólo aparecen diferencias significativas entre el grupo de baja miopía y el de alta (t -test, $p=0.04$) (Figura 3.10b). En esta región los espesores coroides promedio fueron de 183 ± 62 (miopía baja), 165 ± 58 (miopía moderada) y 126 ± 51 μm (miopía alta).

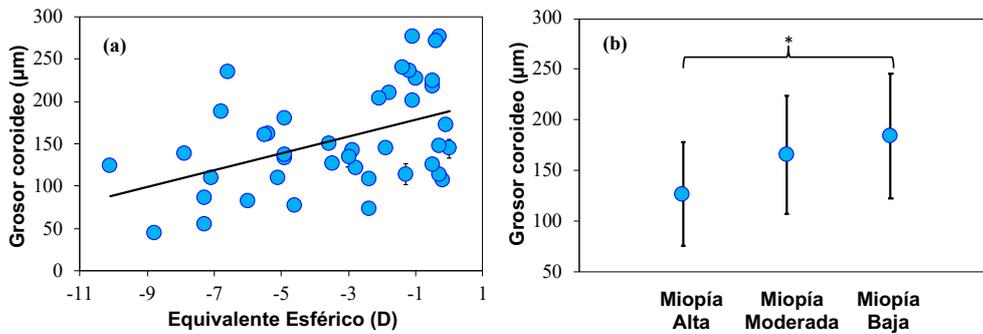


Figura 3.10. (a) Relación entre el espesor coroideo y el equivalente esférico en la región nasal ($\text{Grosor}_{\text{Cor}}=10.02*EE+188.63$). La línea representa el mejor ajuste lineal. (b) Valores medios de grosor coroideo para cada grupo experimental. La barra de error indica la desviación estándar. (*: $p=0.04$).

A diferencia de lo encontrado en la región foveal, el grosor retiniano en la zona nasal presentó una correlación con el EE ($R^2=0.23$, $p<0.0001$). Esto indica que valores de refracción más negativos se asocian a espesores de la retina menores (Figura 3.11). En este caso, los valores promedio fueron 249 ± 11 , 248 ± 12 y 235 ± 14 μm para los grupos de miopía baja, moderada y alta respectivamente. La comparación entre estos grupos muestra diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de miopía moderada y baja con el grupo de miopía alta ($p=0.01$).

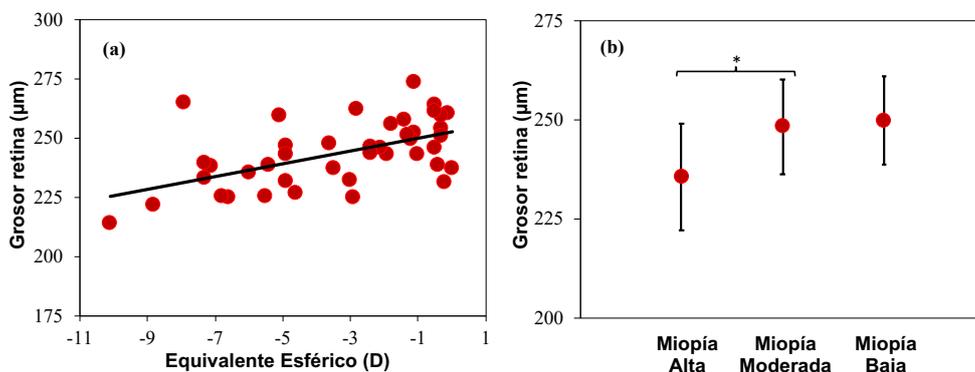


Figura 3.11. (a) Grosor retiniano en la región nasal en función del EE. La línea corresponde al mejor ajuste lineal ($\text{Grosor}_{\text{Nasal}}=2.69*EE+252.76$). (b) Valores medios de dicho espesor para los tres grupos de miopía. La barra de error representa la desviación estándar. (*: $p=0.01$).

Regiones temporales

A continuación se exponen los resultados correspondientes a las regiones temporales T1 y T2. En ambas regiones se encontró un comportamiento similar: ausencia de cambio del espesor de la coroides con la refracción (Figura 3.12). Aunque en media dicho espesor es más delgado en la zona T2 (226 ± 48 μm) que en la T1 (249 ± 55 μm), esta diferencia no es estadísticamente significativa (t-test, $p > 0.05$). De forma similar a lo hecho para otras regiones, la Figura 3.13 muestra los valores promedio para los tres grupos de miopía en las regiones T1 y T2.

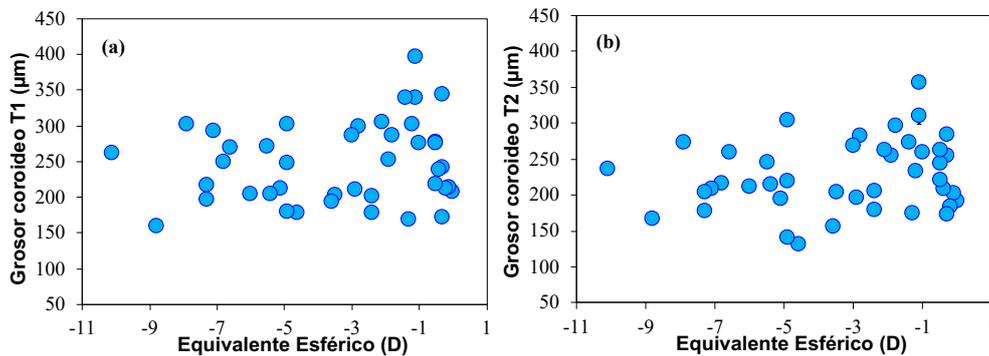


Figura 3.12. (a) Espesor coroides vs. equivalente esférico en las regiones T1 (a) y T2 (b)

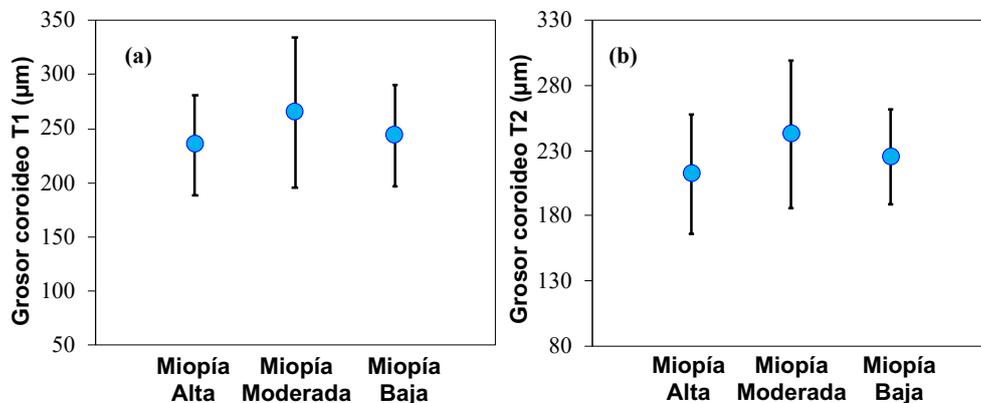


Figura 3.13. Valores de grosor coroides promedio para cada grupo experimental en las regiones T1 (a) y la región T2 (b). Las barras de error indican la desviación estándar. No existen diferencias estadísticamente significativas entre grupos.

A diferencia de lo que ocurre con la coroides en las localizaciones temporales T1 y T2, el espesor de la retina presentó una relación lineal significativa con la refracción ($p < 0.0001$) en ambos casos (Figuras 3.14a y 3.14b). Esto indica que conforme crece la miopía el espesor retiniano disminuye en dichas localizaciones.

Para la región T1 se obtuvieron valores medios de 207 ± 11 , 221 ± 12 y 224 ± 11 μm en retina para los grupos de miopía alta, moderada y baja respectivamente, con diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de moderada y baja miopía con el grupo de alta miopía ($p < 0.02$) (Figuras 3.14.c y 3.14.d). Para el caso de la región T2 los espesores correspondientes fueron 186 ± 10 , 196 ± 10 y 196 ± 8 μm , con diferencias significativas también entre los valores de miopía moderada y baja con el grupo de miopía alta ($p < 0.02$).

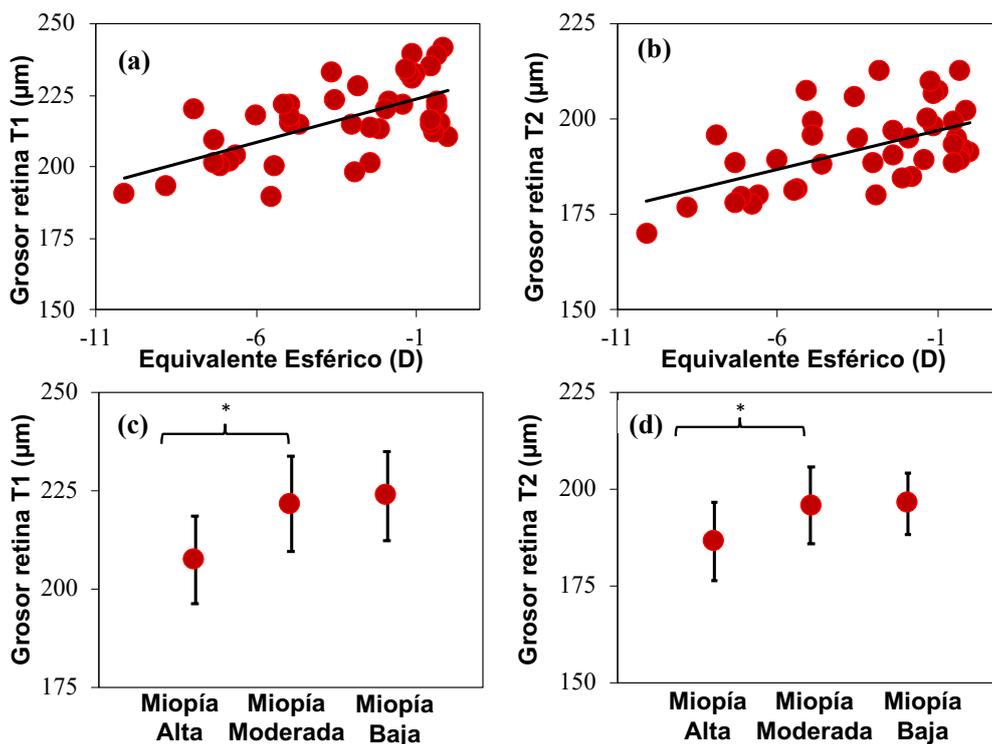


Figura 3.14. Grosor de la retina en las regiones T1 (a: $\text{Grosor}_{\text{RetT1}} = 3.06 \cdot \text{EE} + 226.98$) T2 (b: $\text{Grosor}_{\text{RetT2}} = 2.03 \cdot \text{EE} + 199.22$) en función del EE. Valores promedios de dichos espesores cada grupo experimental en las localizaciones T1 (c) y T2 (d). Las barras de error indican la desviación estándar.

Con el fin de facilitar la comparación directa, la Figura 3.15 presenta el promedio de los valores de grosor para los diferentes grados de miopía en las diferentes excentricidades. A nivel global la coroides fue más gruesa a nivel de la fovea con un descenso hacia las excentricidades nasal y temporal, alcanzando el mínimo en la zona nasal. El grosor medio de la coroides sub-foveal fue 216 ± 56 , 275 ± 69 y 283 ± 72 μm para el grupo de miopía alta, moderada y baja respectivamente. La retina presentó el menor grosor a nivel de la fovea, con un grosor foveal medio de 181 ± 12 μm en sujetos de alta miopía (177 ± 12 y 170 ± 11

μm para moderada y baja miopía). La retina con el mayor espesor promedio se pudo localizar a nivel de la región nasal al nervio óptico.

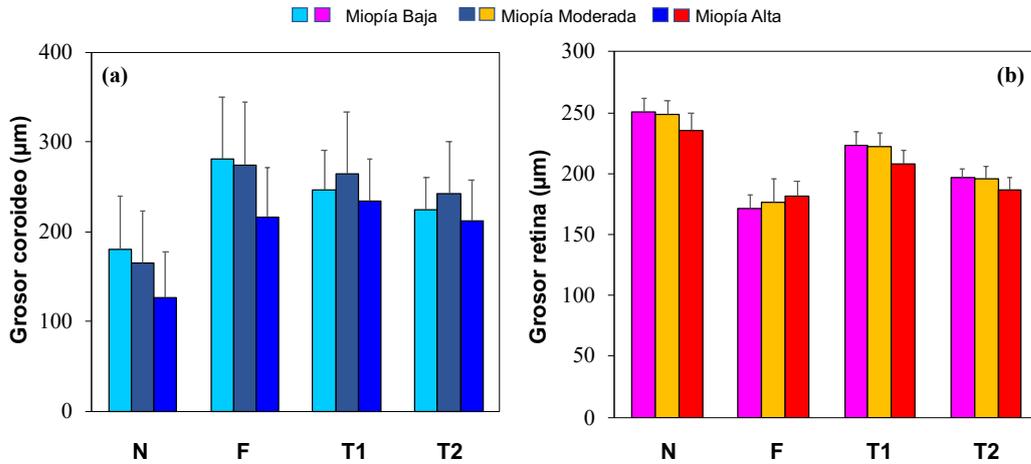


Figura 3.15. Grosor coroides (a) y retiniano (b) en función de la ubicación en ojos miopes bajos, moderados y altos. Cada barra corresponde al valor medio de todos los ojos de un grupo experimental la excentricidad indicada.

3.2.4. Área coroides y refracción

Los valores del área coroides (obtenidos mediante el protocolo de cálculo del apartado 3.4) en función del EE se muestran en la Figura 3.16a. Existe una correlación entre ambos parámetros ($p=0.008$). Esto indica que una mayor refracción miópica está asociada a un menor área de la coroides. Los valores obtenidos para el área estuvieron comprendidos entre $790 \cdot 10^3$ y $1639 \cdot 10^3 \mu\text{m}^2$, con una media de $1372 \cdot 10^3 \mu\text{m}^2$. Al hacer las medias por grupos de miopía (Figura 3.16b), sólo existen diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de miopía baja y alta.

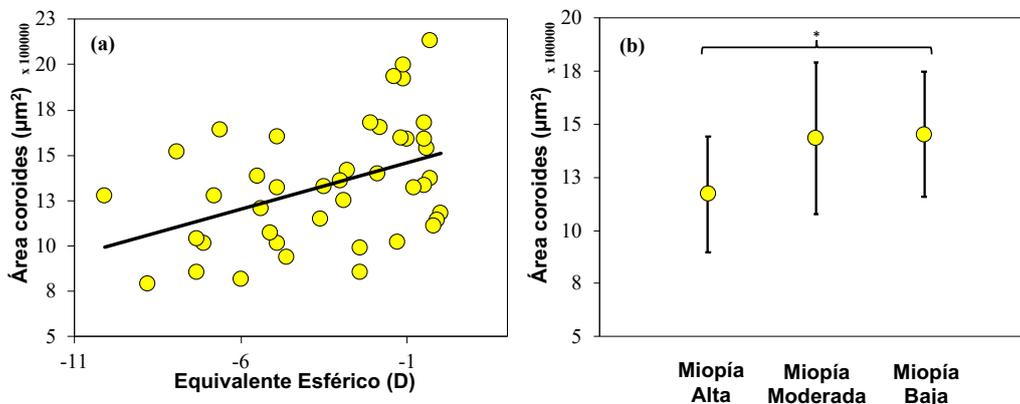


Figura 3.16. (a) Área coroides en función de la refracción ($\text{Area} = 51374 \cdot \text{EE} + 2 \cdot 10^6$). La línea representa el mejor ajuste lineal. (b) Valores medios de área coroides para cada grupo experimental de miopía. La barra de error indica la desviación estándar. (*: $p=0.04$).

3.3. Discusión

En este capítulo se han mostrado los resultados de AV, PIO, refracción, espesor retiniano y espesor de la coroides en un conjunto de jóvenes sanos miopes. Los espesores se obtuvieron utilizando imágenes OCT correspondientes a cortes horizontales en el ojo derecho. El procesado de imágenes se llevó a cabo con un *software* personalizado que elimina la curvatura de las imágenes OCT originales y permitió evaluar las distancias entre las estructuras retinianas de interés de forma más objetiva.

Agudeza Visual

Los valores de AV de nuestra población presentaron una relación estadísticamente significativa con la refracción, indicando que cuanto mayor es el grado de miopía, menor es la AV obtenida con el test de Freiburg (a pesar de no existir ningún tipo de patología). Estos datos son congruentes con la literatura existente [Hirsch, 1945].

Por el contrario, no se encontró relación entre la AV y la PIO. Es conocido que los valores de AV se suelen alterar con la PIO en ojos con patología glaucomatosas tras años de evolución [Niesel, 1980]. En el caso aquí estudiado, al tratarse de ojos sanos, no se observa correlación entre ambos parámetros.

Los espesores retiniano (en la fóvea) y coroideo sub-foveal tampoco presentaron correlación significativa con la AV. Esto es en cierta manera esperable pues generalmente las limitaciones de AV vienen determinadas por incrementos del grosor macular en casos de edema macular u otras patologías de la retina [Pelosini, 2011], o por decrementos en el caso de atrofia macular con afectación de segmentos externos de los fotorreceptores por alguna condición [Piccolino, 2005].

Algunas publicaciones son congruentes con nuestros resultados [Flores-Moreno, 2013]. Sin embargo, otros autores [Nishida, 2012] refieren que en pacientes con alta miopía existe una correlación entre el valor de espesor coroideo sub-foveal y la AV, y que el espesor coroideo puede tener una papel predictor de ésta última.

Presión intraocular

La relación entre la PIO y el grosor macular en individuos sin patología ocular previa no ha sido prácticamente abordado de manera sistemática anteriormente. Se ha estudiado la relación entre el grosor macular de pacientes con glaucoma de ángulo abierto. En este contexto se ha reportado una reducción significativa del grosor macular a nivel de la retina externa e interna y del grosor macular total. La ausencia de diferencias en el grosor macular total, podría estar relacionado con la falta de células ganglionares en esta región. Este tipo de células son las que típicamente se pierden en estadios evolutivos tempranos del glaucoma [Sharma, 2014; Sung, 2014; Delbarre, 2013; Arvanitaki, 2012; Wollstein, 2004; Medeiros, 2005].

Algunos estudios han mostrado que en pacientes con hipertensión ocular los vasos del plexo capilar superficial y el grosor macular están disminuidos. Esto no se cumple a nivel foveal, muy probablemente por el carácter avascular de dicha región anatómica [Milani, 2020].

En el presente estudio no se ha encontrado relación entre el grosor coroideo sub-foveal y la PIO, aunque se conocen circunstancias en las que sí puede aparecer una relación entre ambas variables, como en pacientes post-operados de trabeculectomía. En este caso la disminución de la PIO produce un aumento del grosor coroideo sub-foveal y peripapilar durante los 6 meses subsiguientes a la intervención quirúrgica [Kadziauskiene, 2016].

Morfología de la retina y miopía

En la depresión foveal o foveola, el grosor de la retina fue significativamente menor que en las ubicaciones nasal y temporal en todos los grupos de miopía de nuestro estudio ($p < 0.0001$), sin mostrar diferencias asociadas al EE. Nuestros resultados ofrecen un resultado similar al trabajo de Wakitani et al. [Wakitani, 2003], donde los sujetos con edades comprendidas entre los 12 y los 74 años mostraron que el grosor medio de la retina en las áreas que rodean la fovea central no se relacionaba con la refracción. Resultados similares fueron reportados posteriormente por Ikuno et al. (rango de edad 33-75 años) [Ikuno, 2009]. Incluso cuando se ajustó por sexo, edad y longitud axial, el EE (rango [3.75, -23.50] D) no mostró una influencia significativa en el grosor

de la retina [Song, 2010]. Algunas medidas restringidas a niños [Kim, 2014] y sujetos jóvenes con una edad similar a la utilizada en este trabajo también mostraron que el grosor retiniano de la fóvea no cambia con la miopía [Liu, 2014]. Otros trabajos han reportado una ligera correlación entre el grosor foveal y la longitud axial o la refracción, no sólo en ojos jóvenes [Lim, 2005; Othman, 2012], sino también en sujetos de mediana edad [Lam, 2007], niños [Yau, 2015; Luo, 2006; Chen, 2014], y para poblaciones dentro de un amplio rango de edades [von Hanno, 2017]. En estudios más recientes se ha sugerido que la fóvea es más gruesa en los ojos con miopía moderada/alta que en los ojos sin miopía [Zereid, 2020; Sarhan, 2020].

Hay que destacar que en la mayoría de los estudios donde se encontró cierta correlación, el espesor de la fóvea se confrontó con la longitud axial, en lugar de con la refracción. En aquellos casos donde hubo relación con la refracción [von Hanno, 2017], el grosor de la retina se obtuvo como un promedio en la región foveal y no como una medida en un lugar específico como el utilizado en el presente trabajo. En vista de los resultados obtenidos se concluye que el grosor de la retina en la foveola es independiente de la refracción. En consecuencia, este no debe adoptarse como un rasgo diferenciador en el ojo miope. Concretamente en el presente estudio, el grosor de la retina en la fóvea central fue de 176.11 μm en promedio, pero este valor presenta una gran variabilidad en la literatura, incluso en grupos de sujetos jóvenes: 141 μm [Lim, 2005], 178-206 μm [Othman, 2012], 235-283 μm [Liu, 2014] y 238-261 [Zereid, 2020]. Dado que los rangos de equivalente esférico no fueron notablemente distintos de los nuestros en los trabajos anteriores, las diferencias encontradas pueden deberse al método de medida de espesores.

La mayoría de las medidas en la literatura utilizaron las retículas (anillos y áreas) definidas por el *software* provisto por los instrumentos comerciales, donde el área central tiene aproximadamente 1 mm de diámetro. Un área tan relativamente grande promedia las ubicaciones retinianas alrededor de la fóvea con espesores muy diferentes, y por tanto el valor final proporcionado por el instrumento podría estar sobreestimado, ya que la retina neural aumenta en dirección radial desde la foveola.

Por otro lado, la estimación de distancias reales a partir de imágenes retinianas de OCT sigue siendo un tema abierto. La modalidad OCT registra

cambios en el índice de refracción, pero la conversión a distancia física del camino óptico requiere del conocimiento del índice de refracción. Normalmente se supone que este índice es constante a lo largo de la retina, lo que produce una deformación en el grosor relativo de las diferentes capas.

Este hecho es a menudo excluido en la interpretación de las imágenes en el contexto clínico/médico, aunque surge de forma muy evidente cuando se confrontan las imágenes OCT de la retina con sus equivalentes histológicos [Fernández, 2008; Xie, 2018; Yao, 2021]. Por lo tanto, los resultados numéricos proporcionados en éste y otros trabajos para el grosor de la retina y la coroides mediante la modalidad OCT deben tomarse con cautela en este contexto.

Al contrario de lo observado en la foveola, el grosor de la retina mostró una correlación significativa con el EE en el resto de las ubicaciones estudiadas. En todas las excentricidades, dicho grosor disminuyó con el EE, mostrando una tendencia estadísticamente significativa cuando se consideran todos los sujetos. Esencialmente, a medida que el ojo presenta mayores niveles de miopía, la retina presenta un espesor menor fuera de la fóvea. La disminución más notable se encontró en la ubicación nasal, con una tasa estimada de 2.7 $\mu\text{m}/\text{D}$ en la dirección miope. Cuando el análisis se realizó en los grupos de miopía, las regiones nasal y temporal fueron sistemáticamente más delgadas en el grupo de miopía alta que en el grupo de miopía moderada/baja ($p < 0.01$). Sin embargo, los valores fueron similares al comparar ojos con miopía moderada y baja ($p > 0.05$). Los valores promedio de cada subgrupo de miopía son interesantes, ya que desvelan el origen de la correlación que se encuentra al considerar todos los sujetos, sin distribución en subgrupos. La asociación entre retinas de menor espesor y miopía solo surge cuando se consideran miopes altos. El grupo de miopía moderada no presentó diferencias de grosor significativas en relación con el grupo de miopía baja. Se puede por tanto concluir que dicho marcador morfológico no es apropiado en el inicio de la miopía, ya que sólo muestra una tendencia diferencial cuando la miopía está bien desarrollada y alcanza valores altos.

En las localizaciones perifoveales/maculares, los resultados de otros estudios (que involucran sujetos con edad similar a los del presente trabajo) en su mayoría correlacionan el grosor retiniano y la refracción. Lim et al. sugirió

que el adelgazamiento de la retina en la miopía es más común en la retina periférica [Lim, 2005]. Esta conclusión se ve refrendada por Lam y coautores [Lam, 2007], quienes encontraron que el grosor macular disminuyó en los ojos con un mayor grado de miopía en un anillo externo de 3 a 6 mm (no en el anillo interno de 1 a 3 mm). Othman y colaboradores [Othman, 2012], encontraron correlaciones positivas entre el grosor macular externo (todos los cuadrantes dentro del área perifoveal) y el EE. Liu y colaboradores también propusieron que el grosor de la retina macular era significativamente menor en el grupo de miopía alta en comparación con el grupo de miopía baja a moderada, excepto en la fovea [Liu, 2014].

El presente estudio aporta información adicional, ya que identifica que el cambio en el adelgazamiento de la retina ocurre principalmente en los ojos con miopía alta. Esto concuerda con los resultados de Lam et al., donde se demostró que el grosor macular es significativamente menor en los ojos con miopía alta que en los ojos con miopía baja a moderada y los ojos no miopes [Lam, 2007]. Usando *software* comercial del instrumento, Zereid y sus colaboradores reportaron regiones parafoveales y perifoveales más delgadas en ojos con miopía moderada a alta que en ojos sin miopía [Zereid, 2020]. Aunque nuestros grupos de miopía no son los mismos en términos de su ancho de clase, los resultados parecen ser coherentes con los aquí expuestos.

En el presente estudio también se ha proporcionado una evaluación detallada de las variaciones topográficas del grosor coroideo. El espesor coroideo sub-foveal medio aquí obtenido fue de $256 \pm 65 \mu\text{m}$, valor similar al de Ding et al. [Ding, 2011], pero por debajo de otros publicados por diferentes autores [Spaide, 2008; Kim, 2014; Fujiwara, 2009; Goldenberg, 2012; Read, 2013]. Los valores más pequeños de nuestro estudio pueden deberse a diferencias en los conjuntos de sujetos, como la edad, el estado de refracción, el grupo étnico [Harb, 2015], al *software* de procesamiento de imágenes o la fuente de luz OCT. En comparación con una fuente OCT convencional de 850 nm, la fuente de longitud de onda más larga (1050 nm) utilizada en nuestro estudio tiene una capacidad de mayor penetración tisular y, en consecuencia, supone un aumento de la sensibilidad, lo que facilita la visualización de la interfase coroides-esclera, no sólo en la localización sub-foveal sino también en cualquier otra región.

Con dispositivos OCT similares al del presente estudio, el grosor coroideo sub-foveal medio obtenido fue de $299 \pm 131 \mu\text{m}$ [Bhayana, 2019]. Este valor es superior al encontrado aquí, aunque no es directamente comparable por el rango de edad (19-60 años), el rango de refracción (de +4 a -6 D), la etnia (indios), y la franja horaria en la que se obtuvieron las imágenes (de 10 a 14 horas).

En el análisis de la relación del grosor coroideo sub-foveal con el EE, se encontró que el grosor coroideo subfoveal disminuye linealmente con la miopía (pendiente de $10 \mu\text{m/D}$). Sin embargo, sólo se encontraron diferencias significativas entre los grupos de miopes altos y moderados/bajos ($p < 0.01$). Estos resultados son consistentes con otros estudios que encontraron una correlación similar con el error de refracción, tanto en adultos [Ikuno, 2009; Fujiwara, 2009; Nishida, 2012] como en niños [Jin, 2016; Read, 2013; Son, 2021; Yao, 2021].

En otros estudios previos el espesor coroideo central disminuyó en 8.7-13.6 $\mu\text{m/D}$ de miopía [Ding, 2011; Fujiwara, 2009; Ikuno, 2009; Shin, 2012]. Sin embargo, el análisis de regresión lineal realizado por Tuncer et al. mostró un cambio mucho mayor, de $50.24 \mu\text{m/D}$ [Tuncer, 2015].

Los estudios que abordan el estado de ojos jóvenes sin patologías son escasos en la literatura. Cuando participaron sólo ese tipo de pacientes, el espesor coroideo central fue significativamente menor en los miopes altos que en el grupo control (miopes bajos y emétopes): 34% [Teberik, 2017] y 10% [Yazdani, 2021], lo que está en concordancia con el 23% de reducción medido en el presente trabajo al comparar miopes altos y bajos.

En el presente trabajo se encontró que la coroides se reduce al aumentar la excentricidad desde la fovea hacia la periferia. Además, la ubicación nasal fue significativamente más delgada que el resto de las áreas analizadas ($p < 0.0001$), lo que es consistente con las tendencias encontradas en estudios previos [Akhtar, 2018; Ding, 2011; Fujiwara, 2009; Hoseini-Yazdi, 2019; Ikuno, 2009; Tan, 2014]. Esta disminución significativa del grosor coroideo podría deberse tanto a la ubicación anatómica del nervio óptico [Read, 2019] como a la elevada exigencia metabólica en el área macular central [Margolis, 2009; Shin, 2012]. Dado que las ubicaciones excéntricas

fueron a menudo diferentes de las utilizadas aquí, también es difícil comparar directamente los resultados numéricos encontrados con los de otros estudios.

Como se mencionó anteriormente, la literatura previa sobre el tema ha abordado fundamentalmente los cambios coroides con refracción en la ubicación sub-foveal. Aunque se proporcionaron resultados sobre el grosor coroidal en ubicaciones excéntricas, no existen apenas análisis de los efectos de la refracción ocular. La mayoría de los estudios sólo compararon las diferencias dependientes de la excentricidad en el grosor coroidal para dos estados refractivos (miopía frente a no miopía), pero no mostraron la tendencia para el conjunto completo de sujetos en diferentes subgrupos de miopía como se ha hecho en el presente trabajo.

Es interesante resaltar la disminución lineal encontrada entre el grosor coroidal y el equivalente esférico en la ubicación nasal ($p < 0.002$). Además, los miopes altos mostraron comportamiento diferente ($p < 0.05$) de los miopes moderados y bajos. Para las ubicaciones T1 y T2, la coroides con miopía alta también fue más delgada, pero las diferencias con los grupos de miopía moderada/baja no fueron significativas. Es decir, en las regiones temporales el EE y el grosor coroidal no presentaban correlación.

Este resultado es consistente con otros estudios en adultos jóvenes donde el adelgazamiento coroidal no se asoció significativamente con la refracción en las regiones periféricas [Yazdani, 2021; Hoseini-Yazdi, 2019; Kim, 2021]. Esta falta de correlación en las excentricidades temporales también podría estar parcialmente de acuerdo con Read et al., en cuyo trabajo [Read, 2013] se afirma que las diferencias de grosor coroidal entre niños miopes y no miopes (10-15 años) eran significativamente mayores en las regiones centrales que en las más periféricas. En ese sentido, Jin et al. encontraron que, en comparación con los niños emétopes (7 a 13 años), el grupo de miopes tenía una coroides significativamente más delgada en todas las regiones ($p < 0.01$) [Jin, 2016].

Teberik et al. presentaron resultados similares en un grupo de pacientes turcos (de 13 a 66 años) [Teberik, 2017]. Aunque las ubicaciones analizadas en este estudio previo fueron en general similares a las de este trabajo, las diferencias en la edad y el rango de refracción podrían ser importantes a la hora de establecer comparaciones entre resultados.

Se han publicado resultados recientes sobre el grosor coroideo de campo amplio comparando miopes y emétopes [Hoseini-Yazdi, 2019; Yazdani, 2021]. En estos trabajos se examinaron áreas maculares (fóvea, parafóvea y perifóvea) y extramaculares en adultos jóvenes sanos. Demostraron que los miopes exhibieron una coroides más delgada que los emétopes en la región macular (~72 μm de diferencia en promedio). Esta diferencia disminuyó hacia la periferia (~26 μm). Aunque este comportamiento también se evidenció en el presente trabajo (diferencias de 65 y 12-54 μm para la fóvea y localizaciones periféricas respectivamente), los cambios no fueron estadísticamente significativos.

Otro de los factores analizados en el presente trabajo ha sido el área de la coroides, la cual mostró una correlación significativa con el equivalente esférico ($p= 0.008$) de forma que, a mayor miopía, menor área de la coroides. Además, entre los grupos de baja y alta miopía se encontraron diferencias estadísticamente significativas. Algunas publicaciones refieren que no existe relación del error refractivo con el área de la coroides en imágenes OCT, ni con el área luminal vascular, aunque sí con el área estromal coroidea [Sonoda, 2015].

Cabe señalar que para tener una estimación precisa del grosor coroideo es necesario tener bien definida la localización del borde exterior real. El límite interno de la coroides está definido claramente por el EPR y la membrana de Bruch. Por el contrario, la estructura coroidea externa se entrelaza progresivamente con el tejido escleral. Esto impone una complicación adicional en la caracterización de esta capa. Supone un punto de indeterminación en la obtención de distancias. En consecuencia, las estimaciones del grosor coroideo en éste y otros trabajos deben ser tomadas con cautela, ya que los métodos ópticos proporcionan únicamente una primera aproximación al problema. Los avances futuros en OCT, con capacidades de penetración y resolución mejoradas, podrían permitir establecer un límite externo más objetivo para la coroides, quizás basado en un porcentaje preestablecido de tejido escleral entrelazado.

Los datos aquí presentados involucraron sujetos miopes jóvenes y sanos en los cuales la imagen OCT se adquirió durante un período de tiempo similar dentro del día. Por lo tanto, no es necesario aplicar ajustes con la edad

[Kim, 2014; Tuncer, 2015], ni para posibles variaciones circadianas [Chakraborty, 2011]. Se espera que la miopía esté completamente desarrollada y estable dentro de la muestra utilizada [Verkicharla, 2020]. Otros cambios oculares asociados al envejecimiento normal, como la presbicia, no comprometerían la visión para este rango de edad [Charman, 2008]. Además, los sujetos involucrados se encuentran en torno al punto de inflexión en la evolución de la refracción asociada a cambios internos en el cristalino [Saunders, 1981; Saunders, 1986; Sheil, 2017].

CAPÍTULO 4

Espesores retiniano y coroideo tras la exposición a filtros de Bangerter

Una vez que se han caracterizado las correlaciones entre la morfología de la retina y la coroides con la PIO, la AV, y la refracción, en este capítulo se aborda el posible impacto de la exposición a FBs sobre la estructura del fondo de ojo. En particular, se van a presentar los resultados relativos al estudio de posibles cambios morfológicos en la retina y en la coroides, fundamentalmente a través de alteraciones en su grosor, asociados a un periodo de exposición a FBs en la población de sujetos miopes de distinto grado, y su comparación con un grupo control.

4.1. Protocolo experimental

Con el fin de analizar el posible efecto de los FB en la población de los 42 sujetos miopes descritos en el Capítulo 2, se programó un protocolo experimental consistente en la exposición a los FBs durante 40 minutos, seguido de la toma de imágenes de fondo de ojo mediante OCT (Capítulo 2, apartado 2.5). La Figura 4.1. muestra gráficamente un diagrama del proceso experimental.

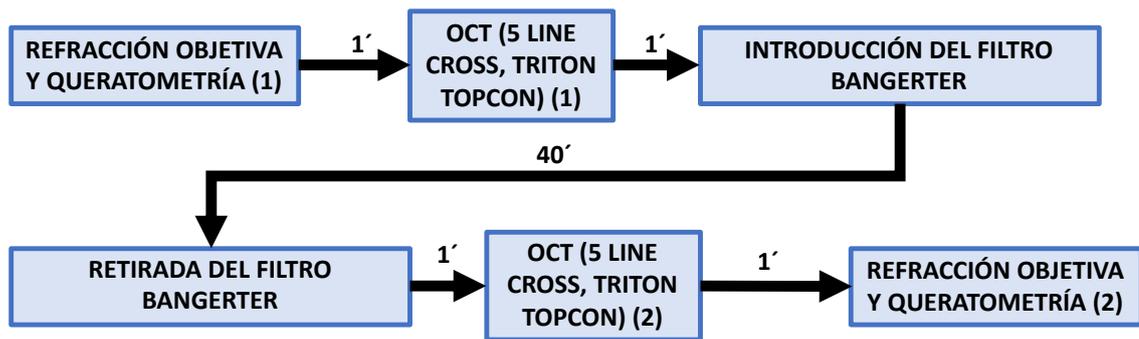


Figura. 4.1. Protocolo experimental utilizado en este capítulo

Para caracterizar la existencia de otras variables, distintas a la exposición de FB, que puedan inducir cambios asociados a los resultados se incorporó al estudio un grupo control compuesto por un total de 19 sujetos con una edad promedio de 27 ± 4 años y una refracción promedio de -3.3 ± 2.6 D. Este grupo control realizó el mismo protocolo experimental, con medidas separadas 40 minutos, pero sin la exposición al FB.

El análisis de las imágenes y la medida de los espesores se llevó a cabo según se ha descrito con detalle en el apartado 2.5 del Capítulo 2.

4.2. Resultados

4.2.1. Región Foveal

Retina

En este apartado se presentan los valores del espesor de la retina sobre la fovea antes y después de la exposición a los FBs. El valor promedio del espesor de la retina en los participantes del estudio antes de la exposición al filtro fue de 177 ± 15 μm . Tras el período de exposición de 40 minutos, el valor promedio fue de 176 ± 13 μm .

Con el objetivo de interpretar con más profundidad los datos, se procedió a organizarlos de forma pareada, de modo que pueda estudiarse la evolución de la variable sujeto a sujeto. El panel izquierdo de la Figura 4.2 muestra el grosor final en función del grosor foveal inicial para cada sujeto mediante puntos. El mejor ajuste lineal ($m=0.7$, $R^2=0.71$, $p<0.00001$), pudiera indicar una tendencia a la disminución del grosor foveal, más evidente conforme el grosor inicial muestra valores más elevados, sin embargo las diferencias medias no fueron estadísticamente significativas ($p=0.38$).

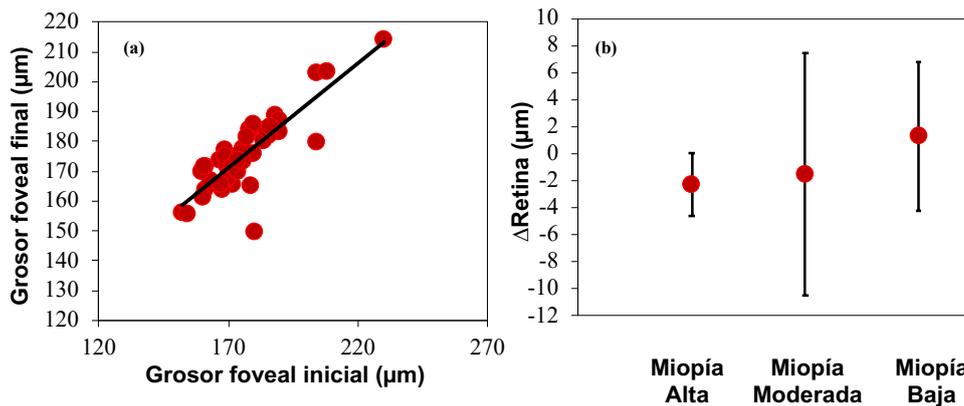


Figura 4.2. (a) Grosor foveal final en función del grosor inicial para cada sujeto ($\text{Grosor}_{\text{final}}=0.7*\text{Grosor}_{\text{inicial}}+51.59$). (b) ΔRetina para cada subgrupo de miopía.

Con el fin de estudiar la posible existencia de diferencias al efecto de exposición a FBs en función de la refracción se realizó un análisis de la variación del espesor de la retina (ΔRetina , definido como espesor de la retina final menos el espesor de la retina inicial) en los diferentes grupos de miopía descritos en el Capítulo 3. El panel derecho de la Figura 4.2 muestra gráficamente estos resultados. Los valores promedio de la variación del espesor de la retina en la región foveal fueron de -2.3, -1.5 y 1.3 μm para los subgrupos de miopía alta, moderada y baja respectivamente, no existiendo diferencias estadísticamente significativas entre los ellos (ANOVA, $F=0.66$). Las barras de error aquí, y en el resto del capítulo, corresponden a la desviación estándar de cada conjunto de datos.

Para completar el análisis, se confrontaron los datos del experimento con aquellos obtenidos en el grupo control. En la Figura 4.3. se pueden observar ambos grupos, junto con las rectas de regresión del mejor ajuste lineal para cada caso. Los valores de espesor obtenidos en el grupo control fueron similares en magnitud a los obtenidos en el grupo sometido al FB. El grosor promedio de la retina en la región foveal para el grupo control se mantuvo prácticamente invariable (grosor inicial: $177\pm 15 \mu\text{m}$; grosor final: $176\pm 16 \mu\text{m}$.) En el modelo de regresión lineal se obtuvo una pendiente para la recta $m=0.95$, con $R^2=0.86$ y un $p<0.0001$. Aun cuando no existen diferencias estadísticamente significativas entre las medias del grupo control, el modelo de regresión lineal muestra una tendencia a la disminución menos marcada en el segundo, en términos de la pendiente de la recta.

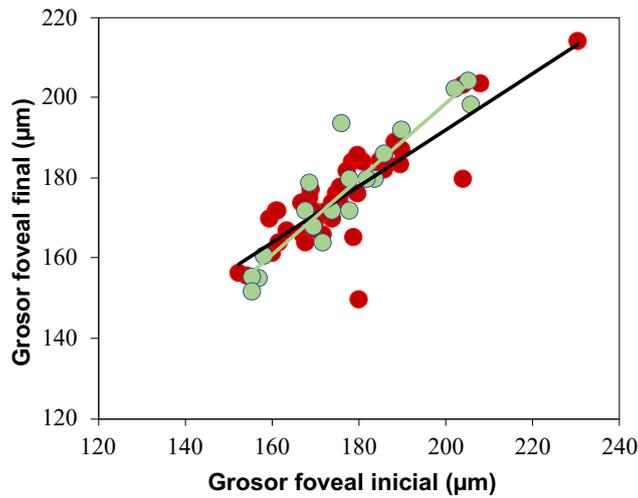


Figura 4.3. Grosor foveal final en función del final en el grupo FB (círculos rojos y línea negra; $Grosor_{final}=0.7*Grosor_{inicial}+51.59$) y en el grupo control (círculos verdes y línea verde ; $Grosor_{final}=0.95*Grosor_{inicial}+9.5$).

Coroides

Con respecto al estudio del grosor coroideo en la región foveal, el grosor promedio inicial en el grupo FB fue de $255 \pm 70 \mu\text{m}$. Tras el periodo de 40 minutos el valor promedio ($259 \pm 67 \mu\text{m}$), no sufrió diferencias estadísticamente significativas ($p=0.13$).

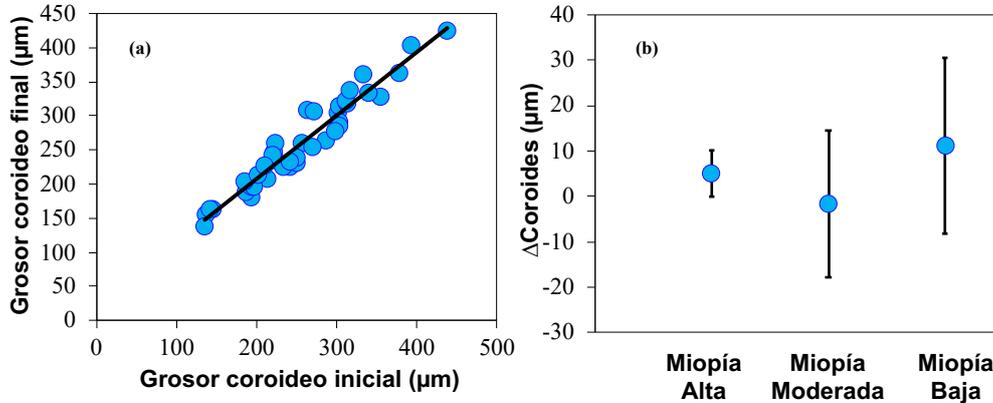


Figura 4.4. (a) Espesor coroideo final en función de espesor coroideo inicial en la región foveal ($Grosor_{final}=0.92*Grosor_{inicial}+23.93$). (b) Δ Coroides entre los diferentes subgrupos de miopía.

Cuando se representan los datos pareados por sujetos, antes y después para cada participante, se obtiene la Figura 4.4(a). El mejor ajuste lineal de estos datos ($R^2=0.94$, $p<0.0001$) mostró ausencia de cambios. De la misma forma en la que se hizo para la retina, se analizó el Δ Coroides, definido como espesor de la coroides final menos el espesor de la coroides inicial para cada grupo de miopía. Se obtuvieron unos valores de 5.1, -1.8 y 11.1 μm para los grupos de

miopía alta, moderada y baja respectivamente, sin diferencias estadísticamente significativas entre grupos (ANOVA, $F=0.18$).

En la comparativa de los resultados con los obtenidos en el grupo control en la Figura 4.5 se pueden observar valores promedio (inicial: $243 \pm 62 \mu\text{m}$, final: $247 \pm 66 \mu\text{m}$) muy similares con una relación lineal significativa ($R^2=0.96$; $m=1.04$).

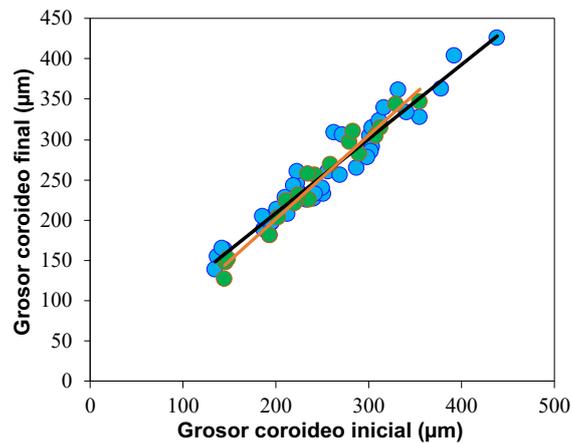


Figura 4.5. Comparativa de los ajustes lineales del grupo FB (círculos azules y línea negra; $\text{Grosor}_{\text{final}}=0.92 \cdot \text{Grosor}_{\text{inicial}}+23.93$) y el ajuste del grupo control de espesor de coroides en fovea (círculos verdes y línea naranja ; $\text{Grosor}_{\text{final}}=1.04 \cdot \text{Grosor}_{\text{inicial}}-6.94$).

4.2.2. Región nasal

Retina

El grosor promedio de la retina para el grupo FB en la excentricidad nasal (N) se mantuvo prácticamente invariable siguiendo el protocolo experimental (inicial: $244 \pm 14 \mu\text{m}$, final: $244 \pm 16 \mu\text{m}$). El mejor ajuste lineal de los datos antes y después mostró una correlación lineal significativa ($R^2=0.79$ y $p < 0.00001$).

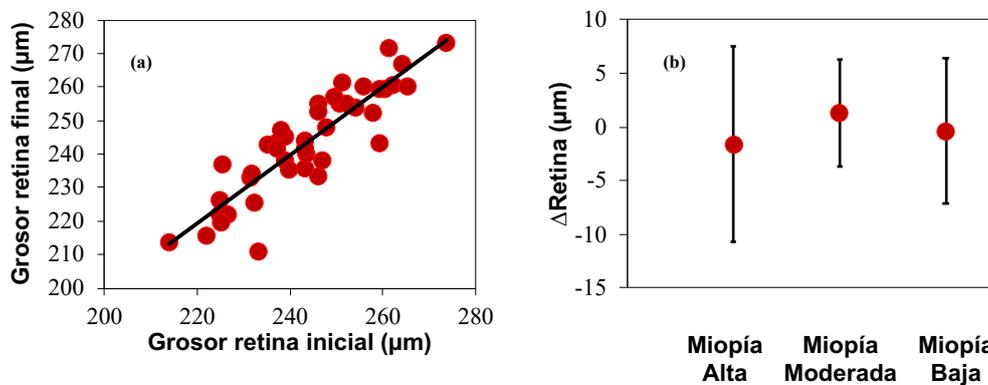


Figura 4.6. (a) Ajuste lineal del grosor retina N final en función de la inicial para cada sujeto ($\text{Grosor}_{\text{final}}=1.02 \cdot \text{Grosor}_{\text{inicial}}-4.77$). (b) Δ Retina para cada subgrupo de miopía.

En cuanto a los valores de Δ Retina (-1.6, 1.3 y -0.4 para los grupos de miopía alta, moderada y baja respectivamente), no hubo diferencias estadísticamente significativas entre ellos (ANOVA, $F > 0.53$)

Tampoco hubo cambios significativos en el grupo control (inicial: 252 ± 16 , final: $253 \pm 17 \mu\text{m}$)

En ajuste de regresión lineal de la retina en el grupo control se obtuvo $R^2 = 0.86$, $p < 0.0001$.

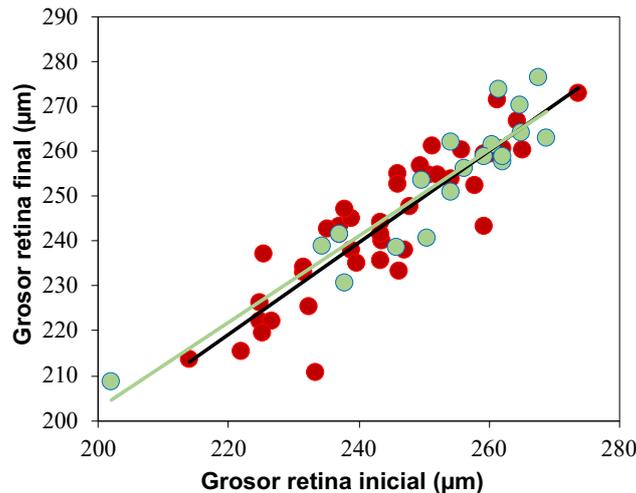


Figura 4.7. Comparativa de los ajustes lineales del grupo FB (círculos rojos y línea negra; $\text{Grosor}_{\text{final}} = 1.02 * \text{Grosor}_{\text{inicial}} - 4.8$) y el ajuste del grupo control de espesor retina en región nasal (círculos verdes y línea verde; $\text{Grosor}_{\text{final}} = 0.96 * \text{Grosor}_{\text{inicial}} + 10.6$).

Tras el análisis de datos y la comparación de ambos ajustes en la Figura 4.7. puede concluirse que el grupo control tiene un comportamiento similar al grupo FB para esta localización.

Coroides

En lo referente a la coroides en la excentricidad nasal (N) se obtuvo un grosor promedio para todos los sujetos de $155 \pm 60 \mu\text{m}$. Tras la introducción del filtro de Bangerter se obtuvo $157 \pm 58 \mu\text{m}$. Por otra parte, en el grupo control el grosor promedio de la coroides inicial fue de 138 ± 45 y el final $141 \pm 44 \mu\text{m}$. Hay una correlación lineal significativa en el grupo FB ($R^2 = 0.95$, $m = 0.96$ y $p < 0.0001$). Cuando los datos son analizados sujeto a sujeto las diferencias entre medias no son estadísticamente significativas (t-Student, $p = 0.43$).

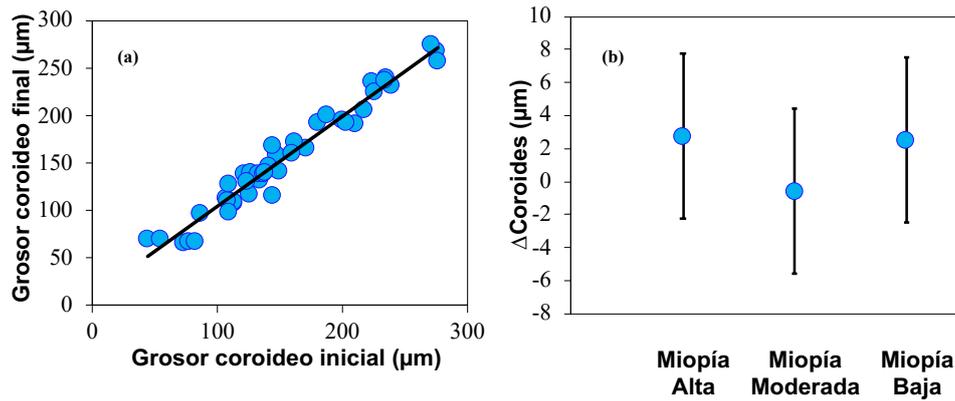


Figura 4.8. (a) Ajuste lineal de espesor corioideo final en función de espesor corioideo inicial en la región nasal ($Grosor_{final}=0.95*Grosor_{inicial}+9.76$). **(b)** Δ Coroides para los diferentes subgrupos de miopía.

Los valores promedio de Δ Coroides en la región N en el grupo FB fueron de 2.8, -0.6 y 2.5 μm para miopías altas, moderadas y bajas. No se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre grupos (ANOVA, $F>0.72$). Los resultados se muestran gráficamente en la Figura. 4.8(b).

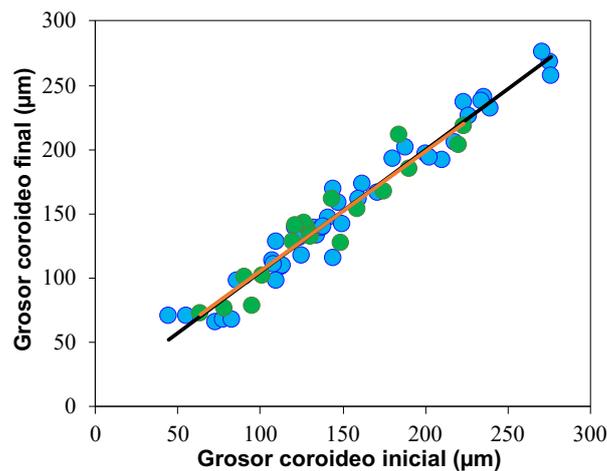


Figura 4.9. Comparativa de los ajustes lineales del grupo FB (puntos azules y línea negra; $Grosor_{final}=0.95*Grosor_{inicial}+9.76$) y el ajuste del grupo control de espesor de coroides en la región nasal (puntos verdes y línea naranja; $Grosor_{final}=0.93*Grosor_{inicial}+12.74$).

En el grupo de control se obtuvo un comportamiento similar al grupo FB, con una pendiente $m=0.93$ y un $R^2=0.91$ ($p<0.00001$) en el ajuste lineal, con diferencias de medias entre grupos sin significancia estadística (t-Student, $p=0.43$). La Figura 4.9. muestra de manera conjunta los datos con sus ajustes lineales respectivos.

4.2.3. Regiones temporales

Retina

A continuación se muestran los resultados relativos a excentricidades temporales T1 y T2, según se han definido anteriormente. El grosor promedio inicial de la retina en la región T1 fue de $217 \pm 14 \mu\text{m}$ y en la región T2 fue de 192 ± 10 . El grosor promedio de la retina en la región T1 tras el periodo de exposición fue de $219 \pm 14 \mu\text{m}$, y para la región T2 fue de $194 \pm 11 \mu\text{m}$.

En el grupo control el valor promedio del grosor retiniano inicial en T1 fue $223 \pm 13 \mu\text{m}$. Tras los 40 minutos el grosor de la retina medido fue idéntico al valor inicial, con igual desviación estándar. El mismo comportamiento se puede observar en el análisis de valores para la región T2, el espesor de retina inicial fue de $198 \pm 11 \mu\text{m}$, idéntico al valor final.

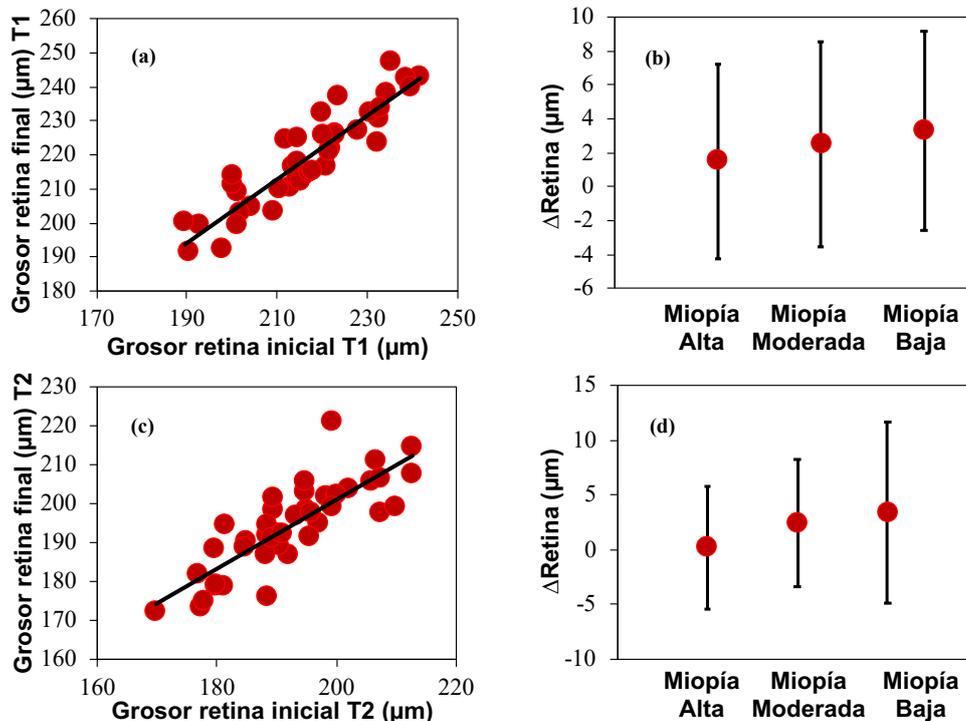


Figura 4.10. (a) Grosor retina T1 final en función de grosor inicial para cada sujeto ($\text{Grosor}_{\text{final}} = 0.93 * \text{Grosor}_{\text{inicial}} + 16.04$). (b) ΔRetina para cada subgrupo de miopía en región T1. (c) Grosor retina T2 final en función de inicial para cada sujeto ($\text{Grosor}_{\text{final}} = 0.89 * \text{Grosor}_{\text{inicial}} + 22$). (d) ΔRetina para cada subgrupo de miopía en región T2.

Los valores de ΔRetina en T1 para los grupos de miopía alta, moderada y baja fueron 1.5, 2.5, 3.3 μm sin diferencias estadísticamente significativas entre grupos. Los valores correspondientes en T2 fueron respectivamente 0.2, 2.5, y 3.4 μm con un comportamiento similar a T1 sin cambios estadísticamente significativos. Los resultados se muestran gráficamente en la Figura 4.10 (b).

En el ajuste lineal que compara los valores de espesor de la retina en la región T1 se obtuvo una $R^2=0.83$ ($p<0.0001$). Los test de inferencia indican que no existe un cambio significativo (t-Student, $p>0,05$).

En el caso de la región T2 de la retina se obtuvo en el ajuste lineal un coeficiente de correlación $R^2=0.68$ con una pendiente $m=0.89$ ($p<0.0001$). Tampoco hubo en este caso diferencias significativas (t-Student, $p=0.07$).

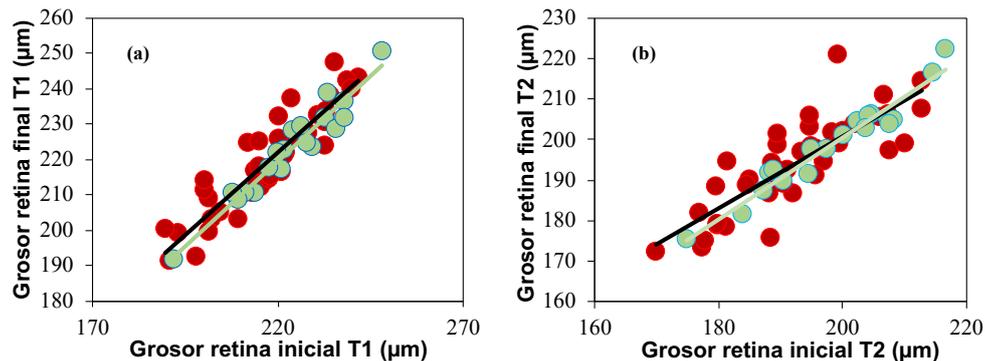


Figura 4.11. (a) Grosor final en función de inicial en región T1 para el grupo FB (puntos rojos y línea negra; $Grosor_{final}=0.94 \cdot Grosor_{inicial}+16.04$) y su grupo control (puntos verdes y línea verde ; $Grosor_{final}=0.96 \cdot Grosor_{inicial}+7.72$). **(b)** Grosor final en función de inicial en región T2 para el grupo FB (puntos rojos y línea negra; $Grosor_{final}=0.9 \cdot Grosor_{inicial}+22.24$) y su grupo control (puntos verdes y línea verde; $Grosor_{final}=1.02 \cdot Grosor_{inicial}-2.87$).

Para completar el estudio en esta región se presentan a continuación los datos relativos al grupo de control confrontados con los obtenidos del grupo de medida. En el ajuste lineal de los valores de espesor de la retina en el grupo control en T1 se obtuvo una correlación $R^2=0.93$ y una pendiente $m=0.96$, ($p<0.0001$). No existieron diferencias estadísticamente significativas entre medias (t-Student, $p=0.39$). Puede concluirse que el grupo control, Figura 4.11, tiene un comportamiento similar al grupo FB para esta localización. En el grupo control el modelo de ajuste lineal para la retina en T2 presenta un valor de correlación $R^2=0.95$ ($p<0.0001$).

Coroides

En lo referente a la coroides en las excentricidades T1 y T2 se obtuvo un grosor promedio de 248 ± 56 μm para T1, mientras que en la región T2 el grosor fue de 227 ± 49 μm . Tras la introducción del filtro los valores fueron 250 ± 51 μm para T1 y 225 ± 38 μm para T2.

En la Figura 4.12 se muestra como el grupo FB en la región T1 presenta una correlación lineal significativa ($R^2=0.88$, $p<0.0001$), con una pendiente $m=0.85$. Las diferencias de medias no fueron estadísticamente significativas (t-Student, $p=0.49$). En el caso de la región T2 (Figura 4.12.c), se observa una correlación lineal con menor pendiente ($m=0.74$). Las diferencias no fueron estadísticamente significativas (t-Student, $p=0.59$).

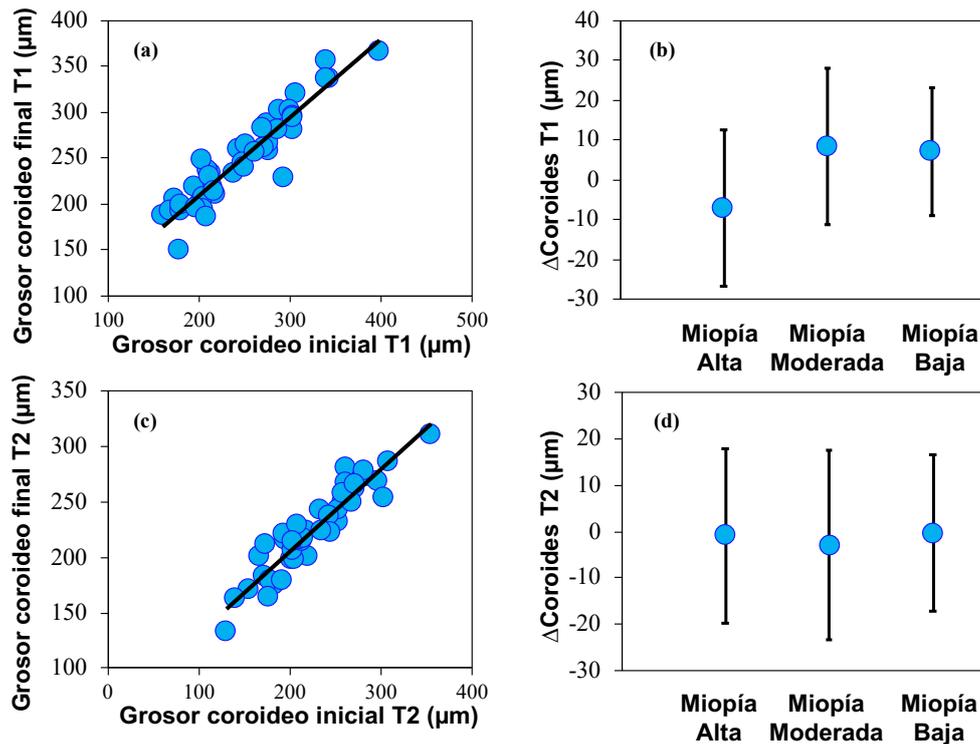


Figura 4.12. (a) Espesor coroides final en función del espesor coroides inicial en la región T1 ($Grosor_{final}=0.85 \cdot Grosor_{inicial}+39.59$). (b) Δ Coroides entre los diferentes subgrupos de miopía en región T1. (c) Espesor coroides final en función de espesor coroides inicial en la región T2 ($Grosor_{final}=0.74 \cdot Grosor_{inicial}+56.79$). (d) Δ Coroides entre los diferentes subgrupos de miopía en región T2.

Los valores de Δ Coroides para la región T1 (Fig.4.12.b) fueron de -7.21 , 8.36, y 7.15 μ m para los grupos de miopía alta, moderada y baja. No hubo diferencias significativas entre grupos (ANOVA, $F>0.052$). En el caso de Δ Coroides en la región T2 (Figura 4.12.d) los valores fueron -0.94, -3.03 y - 0.40 μ m no existiendo diferencias estadísticamente significativas entre ellos (ANOVA, $F >0,31$).

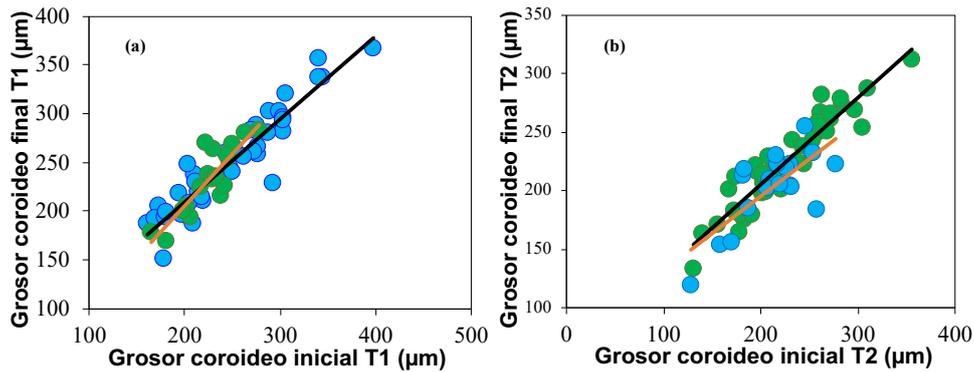


Figura 4.13. (a) Comparativa de los ajustes lineales del grupo FB (puntos azúles y línea negra) y su grupo control (puntos verdes y línea naranja; $Grosor_{final}=1.07 \cdot Grosor_{inicial}-8.76$). (b) Comparativa de los ajustes lineales del grupo FB (puntos azúles y línea negra) y su grupo control en la región T2 (puntos verdes y línea naranja; $Grosor_{final}=0.64 \cdot Grosor_{inicial}+68.45$).

En el grupo control el grosor corioideo en la región T1 fue de $226 \pm 27 \mu\text{m}$. Tras el periodo de 40 minutos se obtuvo un valor de $233 \pm 34 \mu\text{m}$. Los valores de coroides en T2 fueron un valor inicial de $211 \pm 37 \mu\text{m}$ y un valor final de $203 \pm 32 \mu\text{m}$. El ajuste lineal en T1 (Figura 4.13 a) muestra correlación entre ambas variables ($R^2 = 0.76$) con pendiente $m=1.07$ ($p < 0.0001$), sin diferencias estadísticamente significativas (t-Student, $p = 0.07$). Por otra parte, el ajuste lineal en T2 se comporta de forma similar (Figura 4.13 b) pues muestra una correlación moderada ($R^2 = 0.54$) y pendiente ($m=0.63$; $p < 0.0001$) sin diferencias estadísticamente significativas (t-test, $p = 0.15$).

Al comparar los modelos del grupo FB y el grupo control en T1 se observa que el comportamiento entre grupos no difiere significativamente. Lo mismo ocurre al comparar los ajustes del grupo FB y del grupo control en T2.

4.2.4. Área de coroides. Grupo FB y grupo control.

Con el fin de completar el estudio de los posibles cambios morfológicos asociados a la exposición de FB se analizó también el área de la coroides, aprovechando la información generada en el ajuste manual asistido por las rutinas informáticas desarrolladas a tal fin (Capítulo 2, apartado 2.5.1). Se obtuvo un valor medio del área de coroides en el grupo FB de $1330000 \pm 330000 \mu\text{m}^2$, para dicho grupo la medida final tras la exposición al FB del área fue de $1360000 \pm 320000 \mu\text{m}^2$. La diferencia es de aproximadamente un 10% de la desviación estándar, por lo que puede concluirse de manera cualitativa, sin

necesidad de análisis estadísticos más sofisticados, que las medias son esencialmente similares.

Cuando se consideran los datos relativos a las áreas sujeto a sujeto antes y después de la exposición a los FB, tal y como muestra la Figura 4.14 (a), el ajuste lineal de los datos arroja un $R^2=0.96$ ($p < 0.00001$).

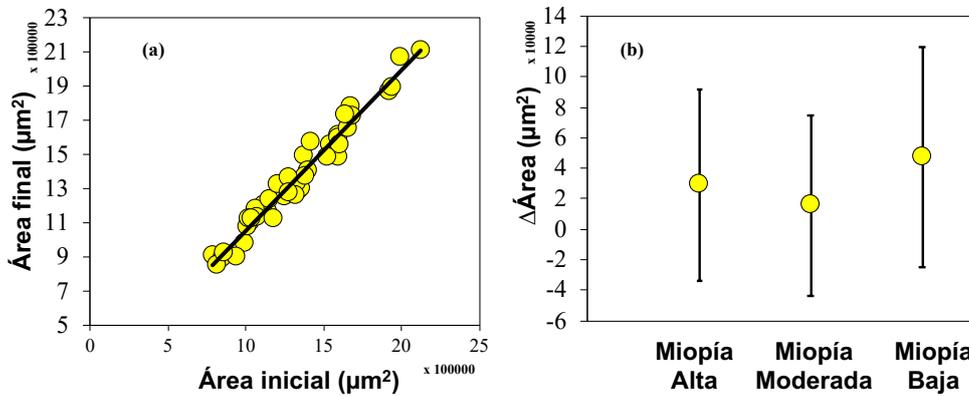


Figura 4.14. (a) Ajuste lineal del área final en función de la inicial para cada sujeto ($Grosor_{final}=0.94 \cdot Grosor_{inicial}+11$). (b) Δ Área para cada subgrupo de miopía.

Los valores de Δ Área por grupos de miopía fueron 29000, 16000, 47000 μm^2 para los subgrupos de miopía alta, moderada y baja. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre grupos.

Para el grupo de control, que se muestra en la Figura 4.15, el valor medio del área inicial fue de 1250000 ± 240000 y el valor final fue de 1270000 ± 260.000 . El ajuste lineal de los datos produjo una pendiente $m=1.03$ con una $R^2=0.94$ ($p < 0.00001$). Las diferencias de área en ambas situaciones no son estadísticamente significativas ($p=0.2$).

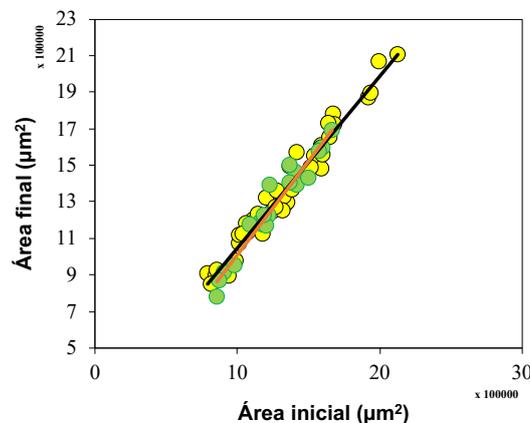


Figura. 4.15. Valores de área final en función de inicial en el grupo FB (puntos amarillos y línea negra) y el modelo del grupo control (puntos verdes y línea naranja; $Grosor_{final}=0.94 \cdot Grosor_{inicial}+110376$).

4.3. Discusión

La tecnología OCT permite obtener imágenes en vivo de la retina y la coroides con alta resolución. La disponibilidad de esta tecnología, por tratarse de aparatos de uso comercial, aumenta las posibilidades de análisis desde el punto de vista de comparación relativa de resultados obtenidos en diferentes estudios, pues se ha visto que diferentes instrumentos de OCT presentan una buena correlación de las medidas de retina y coroides [Ikuno, 2011].

Diferentes grupos de investigación han utilizados sistemas de OCT para analizar las posibles variaciones morfológicas de la retina y la coroides tras un periodo de exposición al desenfoque [Chiang, 2015; Hoseini-Yazdi, 2019; Sander, 2018]. En el presente capítulo se ha presentado el primer estudio donde se analiza de manera sistemática el posible impacto de la difusión introducida por FB, de densidad 0.6, sobre sujetos sanos con distintos grados de miopía.

El grosor de la coroides se ha relacionado con diversos factores entre los que se encuentran la edad y la miopía, cuyo aumento se asocia típicamente a una coroides más delgada [Fujiwara, 2009; Goldenberg, 2012]. Los resultados obtenidos en la población incluida en este estudio muestran valores similares a otros estudios en referencia al grosor coroideo subfoveal. En la población de este trabajo se obtuvo un grosor promedio de coroides subfoveal de 255 μm en el grupo FB y 243 μm de promedio en el grupo control. El valor es comparable al publicado en otro estudio [Goldenberg, 2012], con ligeras desviaciones que pueden ser congruentes con el distinto número de sujetos involucrados en cada trabajo. La mayoría de los estudios sobre este particular centran su medidas en una única región de la retina y coroides [Fujiwara, 2009; Li, 2011]. Otros utilizan los mapas de grosores automáticos proporcionados por el *software* comercial incluido en el instrumento, que típicamente promedia las medidas realizadas en el área macular [Hirata, 2011], perdiendo así sensibilidad en la posible detección de cambios de pequeña magnitud. En las medidas presentadas en este capítulo se obtuvieron grosores en cuatro excentricidades prefijadas de la retina con el objetivo de incrementar la sensibilidad en la detección, y poder detectar posibles cambios de pequeña magnitud.

El sistema de obtención de imágenes de OCT requiere de cierta colaboración del paciente para enfocar correctamente la imagen del aparato en

el área macular, algo que se ha mejorado con el desarrollo de sistemas de seguimiento (*eye tracking*) y fijación, con el fin de facilitar la obtención de resultados repetitivos. Aun así la variabilidad interindividual de la retina y la distinta actitud del sujeto en el proceso de medida hacen que la obtención de las imágenes no siempre estén localizadas correctamente en la región de la máxima depresión foveal. En el presente capítulo se mejora la técnica mediante la identificación manual de la imagen con mayor depresión foveal de cada serie por cada dirección evaluada, lo que disminuye la incertidumbre de los resultados.

De la misma forma que se ha observado la presencia de diferencias anatómicas [Fernández, 2022] y funcionales en los diferentes subgrupos de poblaciones miopes [Villa-Carpes, 2021], en este experimento se quiso analizar si existían diferencias en la exposición a la difusión por FB asociadas a distintos grados de miopía. El análisis minucioso de los resultados lleva a concluir que no existen cambios morfológicos en la retina y en la coroides asociados al periodo de exposición de 40 minutos al FB de densidad 0.6. En la literatura se ha estudiado el efecto de desenfoques severos durante un periodo de 60 minutos (+3D y -3D), con afectación tanto en la longitud axial como en el grosor coroideo subfoveal [Delshad, 2021]. Se ha medido que el desenfoque hipermetrópico produce un incremento de la longitud axial (por adelgazamiento de la coroides subfoveal), mientras que para el desenfoque miópico se produce una reducción de la longitud axial, que parece estar relacionado con el incremento del grosor coroideo [Chiang, 2015]. Las propiedades ópticas de un FB de densidad de 0.6 producen una degradación en la imagen retiniana que genera una caída de agudeza visual similar en magnitud a un desenfoque hipermetrópico de 0.5 D [Pérez, 2010], que es significativamente menor a los reportados en la literatura. El tiempo de exposición al FB también fue menor que en los casos de desenfoque puro. Aún cuando el método de análisis empleado en este estudio tiene el potencial de detectar cambios más pequeños que los reportados en la literatura, estos no se han encontrado en ninguna de las excentricidades estudiadas, ni en retina ni en coroides.

CAPÍTULO 5

Adaptación visual tras la exposición a difusión óptica inducida con FB

Una vez que se ha abordado el estudio de los posibles cambios en los espesores retiniano y coroideo debidos a la exposición a difusión óptica durante un periodo de tiempo predeterminado, en este último capítulo de resultados se estudia el posible impacto en la visión de los FBs. Concretamente se van a presentar los resultados de la evolución de la AV.

5.1. Población y protocolo experimental

Con el objetivo de estudiar el efecto del FB en la AV se seleccionaron un total de 37 voluntarios de la población inicial descrita en el Capítulo 2. Los participantes se clasificaron de forma aleatoria en dos grupos. El primer grupo, denominado grupo control, incluyó un total de 17 sujetos (edad media 29 ± 9 años). El segundo grupo o grupo FB incluyó un total de 20 voluntarios de similares características que el grupo control (edad media 27 ± 2 años). Ambos grupos realizaron el mismo protocolo experimental, resumido gráficamente en la Figura 5.1, con la única diferencia que en el grupo control el experimento se realizó sin exposición al FB, en condiciones de visión natural en todo momento.

Se obtuvo la AV monocular del ojo derecho de todos los sujetos (los detalles del procedimiento han sido descritos en el apartado 2.6) en cuatro puntos temporales claramente definidos (Figura 5.1) bajo diferentes condiciones de visión. Se realizó la oclusión del ojo izquierdo únicamente durante las medidas

de AV, el resto de tiempo del protocolo experimental se permitió la visión binocular.

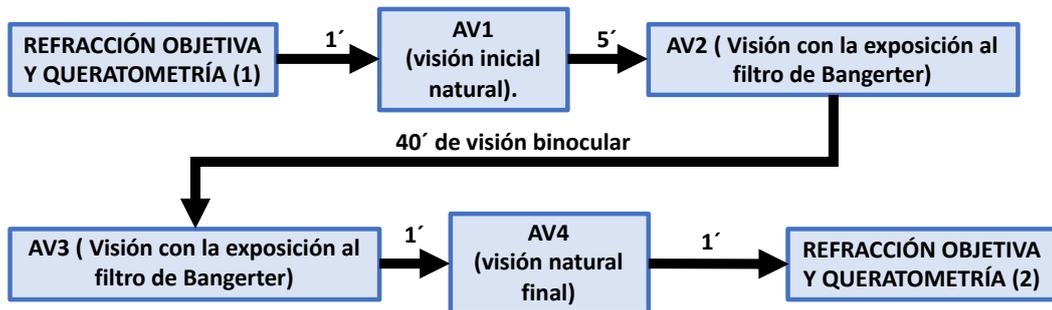


Figura 5.1. Diagrama de flujo para el protocolo experimental usado en este capítulo.

Durante la obtención de la AV los participantes llevaron su corrección óptica habitual (lentillas o lentes de contacto.) Antes y después del experimento se realizó un análisis del error refractivo y de los parámetros queratométricos utilizando un autorrefractómetro, así como un control de la PIO.

La primera condición de visión (AV1) fue la AV basal. Para esta medida los sujetos llevaron únicamente su corrección refractiva en caso de necesitarla. Para la siguiente condición de toma de AV (AV2) se montó un FB de densidad 0.6 en unas gafas con cristales neutros de gran tamaño. El nivel de *scattering* inducido por un FB de densidad 0.6 corresponde aproximadamente con el emborronamiento producido por un desenfoque puro de 0.5 D [Pérez, 2010]. Cinco minutos después de la medida de AV1 se obtuvo la AV2. Tras este momento se permitió a los sujetos moverse libremente por la sala, e incluso abandonarla para reincorporarse a sus quehaceres durante los 40 minutos siguientes, manteniendo en todo caso los FB sobre las gafas y por tanto viendo a través de ellos. Tras este periodo de exposición se obtuvo la AV3 a través de los FB con el protocolo de medida usual.

Inmediatamente después, se procedió a la retirada del filtro, y se llevó a cabo una última medida de agudeza denotada como AV4. Esta última condición es por tanto similar a la empleada para la medida de AV1.

5.2. Resultados

5.2.1. Refracción

En la Figura 5.2 se presentan los valores de refracción (en términos del EE) para cada sujeto participante en el experimento, numerados de forma aleatoria, tanto en el grupo FB como en el grupo control. Como se ha indicado en el apartado anterior, estos valores fueron medidos al comienzo del experimento (inmediatamente antes de la toma de AV1). Los valores obtenidos se situaron dentro del intervalo $[-0.50, -9.75]$. Las refracciones entre los dos grupos no fueron estadísticamente diferentes (t-test, $p=0.74$).

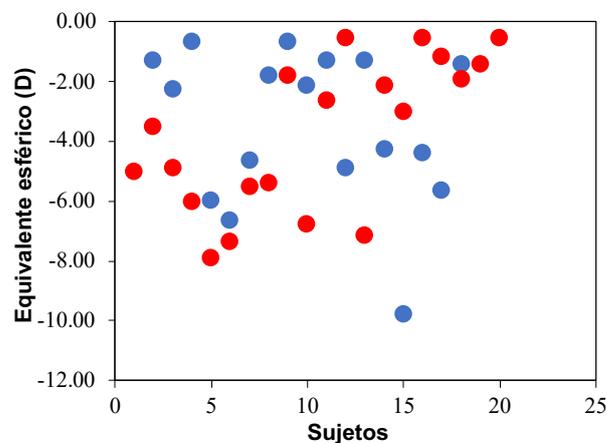


Figura 5.2. Distribución de EE del grupo control (azul) y del grupo FB (rojo).

5.2.2. Agudeza Visual

Los valores de AV1 de los dos grupos de sujetos, control y FB, en función de la refracción se muestran en la Figura 5.3.

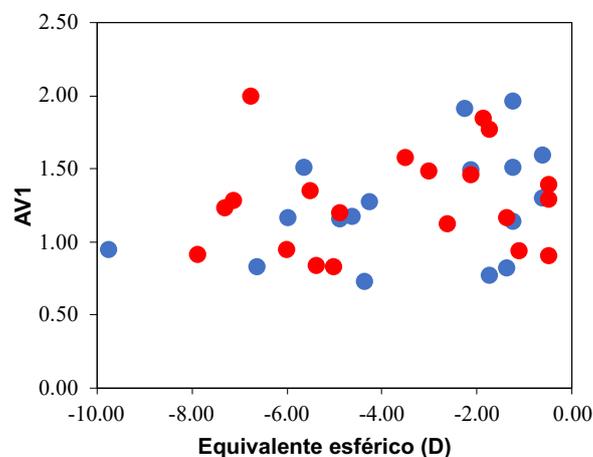


Figura 5.3. Valores de AV1 en función del EE para sujetos control (azul) y FB (rojo).

Estas AVs se corresponden con las medidas basales, y sirven de referencia para identificar posibles cambios en función del tiempo durante el experimento. Los valores de AV1 estuvieron en el rango entre 0.73 y 2.00 en escala decimal, y no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de sujetos (t-test, $p=0.94$). Tampoco se encontró ninguna correlación entre las variables. La mayor parte de los valores de AV1 (73%) se situaron dentro del intervalo [0.9, 1.5]. El test de Shapiro-Wilk para AV1 indicó una distribución de probabilidad normal para dicha variable ($W=0.93$; $p=0.19$).

Siguiendo el protocolo experimental presentado en la Figura 5.1, la AV se midió en los mismos puntos temporales para ambos grupos. La Figura 5.4 muestra los valores de AV en cada hito temporal del experimento (1.28, 1.32, 1.30 y 1.41 para AV1, AV2, AV3 y AV4, respectivamente) en el grupo control. No se evidenciaron diferencias significativas entre los diferentes valores medios (t-test), de lo que se puede deducir la ausencia de un posible efecto de mejora asociado al aprendizaje con el tiempo para este grupo de sujetos.

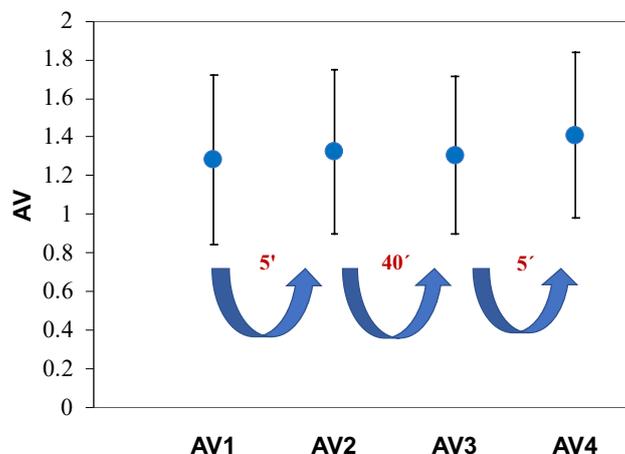


Figura 5.4. Evolución de las AVs en el grupo control durante el protocolo experimental. Cada punto representa la media de todos los valores promedio obtenidos.

Tras los 40 minutos de exposición al FB, la AV fue medida de nuevo (AV3). La Figura 5.5 muestra los valores de AV3 en función de AV2. El gráfico muestra potenciales cambios en la AV como resultado de llevar el FB. Se encontró una correlación lineal estadísticamente significativa ($R^2=0.36$, $p=0.002$) entre las variables. AV2 y AV3 presentaron una distribución normal de acuerdo con el test de Shapiro-Wilk ($W=1$; $p=0.9$ para ambos casos). En promedio, la AV incrementó desde $AV2=0.54\pm 0.18$ hasta $AV3=0.63\pm 0.18$. La t de Student para datos pareados mostró diferencias estadísticamente significativas al comparar ambas

medias ($p=0.02$). Esto puede indicar un fenómeno de adaptación visual al *scattering* inducido con FBs. Este incremento en AV tras llevar el FB no estuvo correlacionado con el EE. ($R^2=0.04$, $p=0.38$).

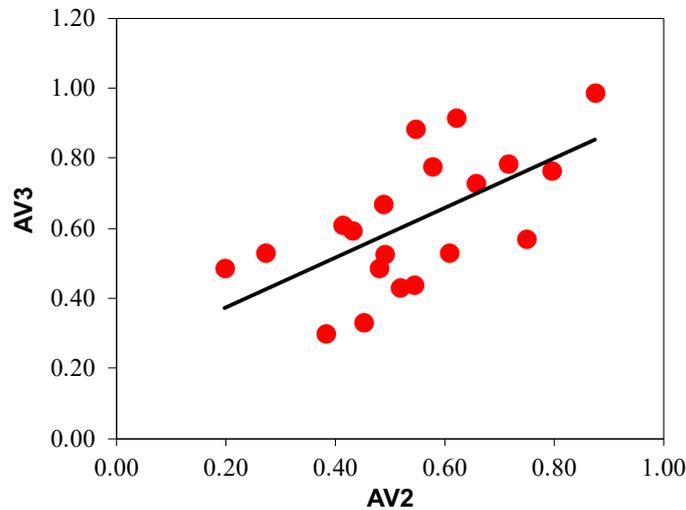


Figura 5.5. AV3 vs. AV2 para todos los sujetos con FB. La línea negra representa el ajuste lineal de los datos ($AV3=0.71*AV2+0.23$).

La Figura 5.6 muestra AV1-AV2 en función del EE para los dos grupos de sujetos. Para el grupo FB se aprecia una correlación lineal estadísticamente significativa ($R^2=0.58$, $p<0.001$). La tendencia muestra que conforme los sujetos presentan menor miopía, los valores de la diferencia entre AV1-AV2 crecen, son más sensibles a la degradación de la visión producida por los FBs.

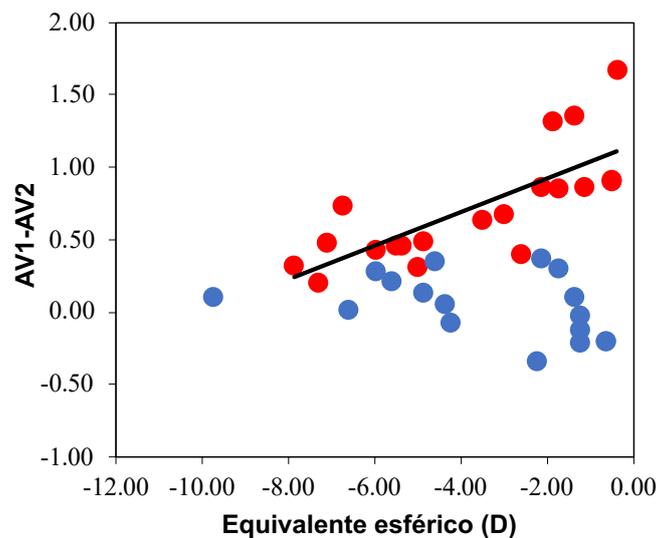


Figura 5.6. Relación entre AV1-AV2 y refracción para los sujetos con FB (puntos rojos) y los del grupo control (puntos azules). Para el grupo FB la línea correspondiente al ajuste lineal tiene la expresión $AV1-AV2=0.12*SE+1.16$.

Con el fin de poder realizar comparaciones directas entre grupos de manera más sencilla, los resultados del grupo control también se incluyen en la Figura 5.6. En línea con lo observado en la Figura 5.4, los datos para este grupo se distribuyeron alrededor de la línea $AV1-AV2=0$. Este incremento en AV tras llevar el FB no estuvo correlacionado con el EE ($R^2=0.04$, $p=0.38$).

Finalmente, tras la retirada del filtro los valores de AV volvieron a rangos similares a los iniciales (AV4). Como era de esperar, los valores de AV4 fueron significativamente mayores que los valores de AV3 ($AV4=1.20\pm 0.37$; $AV3=0.63\pm 0.18$). La distribución de los datos de AV4 fue normal (Shapiro-Wilk, $W=0.9$, $p=0.2$). Este incremento de AV fue estadísticamente significativo (t-test, $p<0.0001$), lo que a su vez parece indicar que la AV tras la retirada del FB no depende de los valores de AV3. Por el contrario, los valores de AV4 y AV1 presentaron una dependencia lineal estadísticamente significativa ($R^2=0.44$, $p=0.0003$), como se puede observar en la Figura 5.7. No se encontraron sin embargo diferencias estadísticamente significativas entre las medias de ambos grupos de valores (t-test, $p=0.13$).

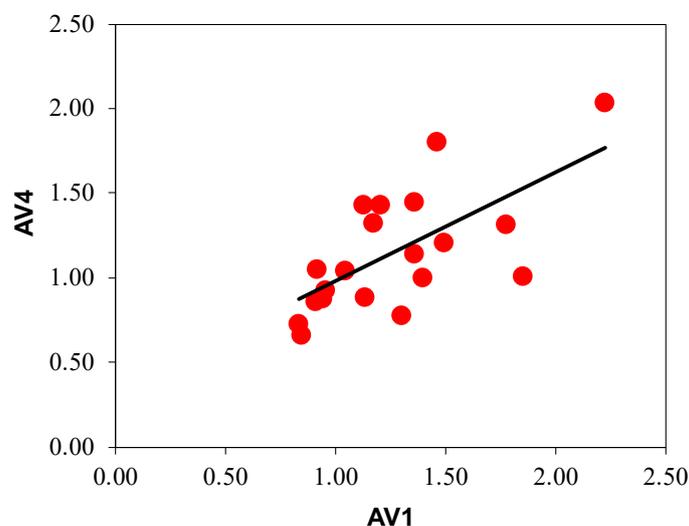


Figura 5.7. AV4 vs. AV1 para todos los sujetos con FB. La línea negra representa el mejor ajuste lineal de los datos, con ecuación $AV4=0.64 \cdot AV1+0.34$.

En la Figura 5.8 se muestran todos los valores de AV en las diferentes condiciones experimentales medidas en el grupo FB. Dichos resultados muestran variaciones significativas en la AV. La AV sufre una reducción inmediata significativa tras la aplicación del filtro (Figura 5.6). Tras llevar el FB durante 40 minutos, dicha AV muestra un incremento moderado de en torno al 15% (comparación entre AV3 y AV2), estadísticamente significativo ($p=0.02$).

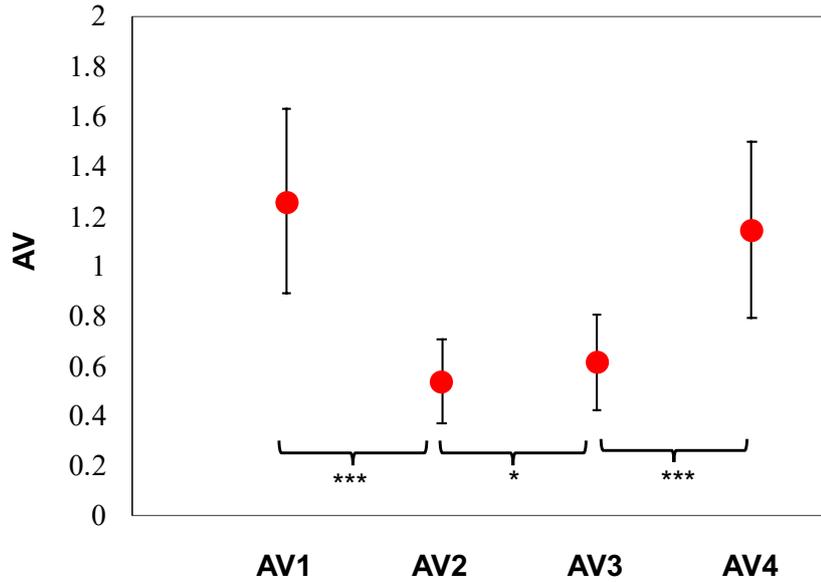


Figura 5.8. Medias de AV en cada condición experimental para los sujetos con FB. Las barras de error indican la desviación estándar (***: $p < 0.0001$; *: $p < 0.01$).

5.2.3. Refracción objetiva y queratometría

A continuación, se muestran los resultados obtenidos en cuanto a medidas refractivas y biométricas bajo las diferentes condiciones del experimento antes y después de la incorporación de los FB. Los valores de refracción objetiva y queratometría no sufrieron cambios significativos al comparar sus respectivos valores antes y después de la incorporación del FB ($R^2=0.98$, para ambas variables).

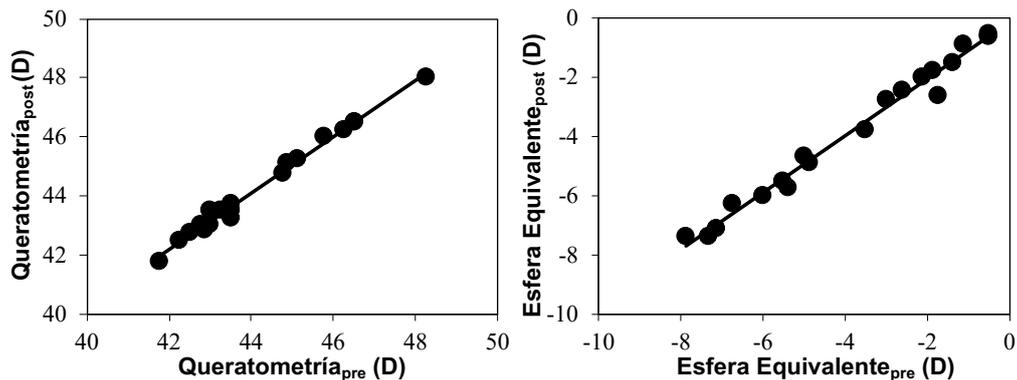


Figura 5.9. Comparación de los valores queratométricos (a) y el equivalente esférico (b) antes y después de llevar el FB. La línea sólida corresponde con el mejor ajuste lineal: $Querat_{post} = 0.96 * Querat_{pre} + 1.91$, y $EE_{post} = 0.96 * EE_{pre} - 0.13$, respectivamente.

5.2.4. Presión intraocular

Otro de los parámetros controlados antes y después de la incorporación del FB fue la PIO. El valor medio inicial de PIO en el grupo FB fue de 15 ± 3 mmHg y tras el periodo de adaptación de 13 ± 3 mmHg. Dichos valores de PIO inicial y final presentaron una correlación lineal significativa ($R^2=0.49$; $p=0.0006$)

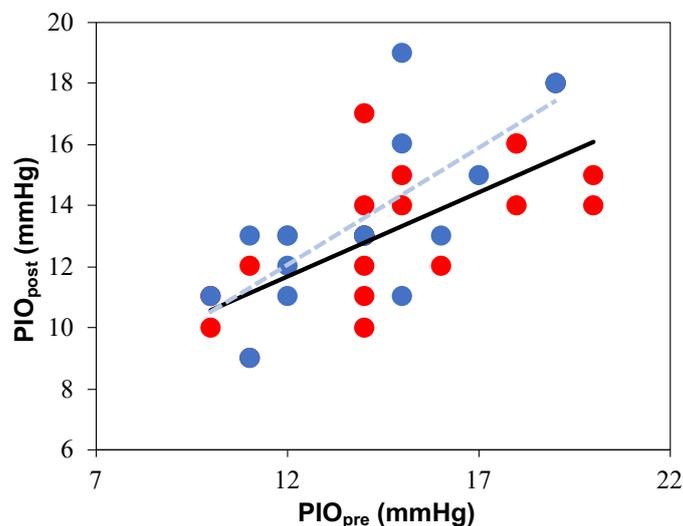


Figura 5.10. Comparación de los valores de PIO antes y después de llevar el FB (rojos). Los símbolos azules corresponden al grupo control. La línea sólida es el mejor ajuste lineal en el grupo FB ($PIO_{post}=0.55*PIO_{pre}+5.02$) y la línea discontinua es el la del grupo control ($PIO_{post}=0.77*PIO_{pre}+2.84$).

El test de Shapiro-Wilk muestra una distribución normal para los valores PIO (pre FB: $W=0.92$, $p=0.1$; post FB: $W=0.98$, $p=0.9$). Por otro lado en el grupo control el valor promedio inicial y final fue de 14 ± 3 mmHg.

5.3. Discusión

Cuando se estudia la visión por medio de medidas de AV de alto contraste, las variaciones, o incertidumbre, de las medidas típicamente aumentan con la adición de desenfoque. Este fenómeno podría explicarse en términos de un incremento en la profundidad de foco, que ocurre con la adición de desenfoque [Carkeet, 2001; Rosser, 2004].

En el experimento presentado en este capítulo se ha obtenido un efecto en la dirección contraria a la esperada si se considera el emborronamiento por desenfoque: al utilizar filtros difusores como fuente de emborronamiento las medidas de AV han disminuido el rango de variación en comparación con la situación obtenida en condiciones de visión natural. Este hallazgo podría ser un

indicador de que los difusores no inducen perceptualmente un desenfoque similar al desenfoque en términos de degradación de la imagen. Los difusores inducen principalmente una reducción del contraste en todas las frecuencias espaciales, en contraposición con lo que ocurre con el desenfoque. Este hecho aparece numéricamente en la desviación estándar de la AV obtenida con la visión a través del FB (AV2), que fue significativamente menor que su equivalente en condiciones de visión natural (AV1) (corregida) (0.17 frente a 0.37). Esto indica que la evaluación de la AV de alto contraste es un test útil para el estudio de los fenómenos asociados a la difusión. También es relevante comentar que las pruebas de AV en bajo contraste y el uso de FB de mayor densidad podrían aumentar la amplitud de los efectos observados durante este experimento, y ayudar a caracterizar mejor los cambios encontrados.

En algunos estudios se ha encontrado que la degradación de la AV predicha por la severidad de la densidad del FB en adultos normales es inconsistente y no siempre coincide con las especificaciones del fabricante, particularmente cuando se usan FB que generan un nivel de *scattering* bajo [Berg, 1995]. En este sentido, ciertos estudios muestran que los FBs de densidad 1, 0.8 y 0.4 degradan la AV en sujetos de visión normal de manera similar a valores alrededor de 0.6 en escala decimal (0.22 logMAR). Dado que el efecto de los FBs de densidad 0.6 (como los que se usan aquí) no se ha medido en una población adulta normal (es decir, no ambliópica) anteriormente, los resultados aquí expuestos agregan información útil al comportamiento de este BF específico en términos de AV. Como se mencionó anteriormente, la reducción esperada en AV para este FB fue de 0.6, y se obtuvo 0.54 (0.27 logMAR) y 0.62 (0.21 logMAR) para VA2 y VA3, respectivamente. Esto indica que el BF de densidad 0.6 funcionó muy cerca de las especificaciones teóricas esperadas en base a la información del fabricante.

Como se ha mencionado con anterioridad, la disminución de la AV inducida por el BF de densidad 0.6 puede compararse con la cantidad de desenfoque necesaria para reducir la AV en la misma medida. Según la literatura existente, este desenfoque es de aproximadamente 0.5 D [Blendowske, 2015; Raasch, 1995; Smith, 1991]. En este sentido, los fenómenos de adaptación al contraste no se han probado anteriormente con una magnitud tan baja de desenfoque. En este contexto, los resultados obtenidos son novedosos e

interesantes, pues por lo general se aplican desenfoques significativamente superiores a 0.5 D, que tienen consecuentemente un mayor impacto en la degradación de la AV. De hecho, 0.5 D se encuentran muy cerca de la profundidad de foco introducida por la aberración cromática natural [Suchkov, 2019], por lo que resulta especialmente notable el haber podido detectar fenómenos de adaptación con una difusión tan suave. En consecuencia, probar la posible adaptación al desenfoque inducido por un desenfoque equivalente tan pequeño posiblemente no arrojaría ningún resultado en este contexto.

Recientemente se han encontrado fenómenos de adaptación asociados a la aberración cromática y caracterizados en términos de AV [Fernández, 2020], pero es difícil establecer comparaciones directas con el experimento aquí presentado. También relacionado con el emborronamiento por desenfoque equivalente a un FB en términos de degradación de la visión, otro punto interesante es el impacto del tamaño de la pupila del observador [Blendowske, 2015; Raasch, 1995; Smith, 1991]. Esta variable no se controló en el experimento aquí presentado, pero podría ser un parámetro futuro que incorporar al medir los efectos de la adaptación a los filtros difusores. Esto es de particular importancia cuando se esperan tamaños de pupila muy diferentes entre los sujetos involucrados, por ejemplo, cuando la población cubre un amplio rango de edades o bajo condiciones de iluminación extremas. En nuestro caso, los efectos del tamaño de la pupila son probablemente insignificantes, ya que la edad de los sujetos era similar (27 ± 2 años) [Watson, 2012], y la iluminación tanto de la habitación como de la prueba se mantuvo constante durante todo el experimento [Gholami, 2018].

Es conveniente comentar que en este trabajo se utilizó el EE como variable sin tener en cuenta la dirección del astigmatismo en caso de existir. Los posibles efectos de la dispersión combinados con el astigmatismo pueden ser útiles en futuros experimentos para entender mejor el fenómeno, requiriendo pruebas visuales específicas adicionales.

Los resultados obtenidos están en línea con los estudios publicados sobre la mejora de la función visual después de un período de visión a través de FB realizados en otros rangos. En esta dirección, se ha reportado un aumento significativo de la AV después de períodos de exposición prolongados (6 y 12 semanas) a FBs en niños [Rutstein, 2011]. Un resultado práctico importante de

ese estudio fue la recomendación de cambiar el FB cada cierto tiempo para evitar este efecto de adaptación, potenciando la AV, para hacer más efectivo el tratamiento de la ambliopía. Aunque nuestros sujetos eran adultos con AV normal, planteamos la hipótesis de que tales cambios pueden actuar en periodos más cortos de exposición a los considerados hasta ahora, incluso para FBs de baja densidad. Otros autores han encontrado en lapsos de tiempo relativamente cortos adaptación al desenfoque (~6 min), y sin dependencia con la refracción ocular [Khan, 2013], aunque con valores relativamente grandes (entre 1 y 3 D).

Otros experimentos han medido también mejoras más significativas tras periodos de adaptación al desenfoque más largos (de 30 minutos y superiores) [Mon-Williams, 1998]. En la literatura es posible encontrar una gran variedad de periodos de tiempo y condiciones, aunque debe aceptarse que la evolución temporal absoluta de la adaptación a la difusión no puede evaluarse definitivamente, especialmente si exposiciones prolongadas en condiciones visuales modificadas afectan la adaptación. Por tanto, el uso terapéutico basado en el uso de FBs debe tener en cuenta este hecho.

Se ha utilizado una variedad de filtros difusores para degradar la visión en sujetos normales [Heinrich, 2019] con el fin de simular la caída en la AV que experimentan los pacientes con bajo rendimiento visual. Esto es particularmente importante para probar ciertos instrumentos oftálmicos diseñados para ser utilizados en pacientes con baja visión. Según nuestros resultados, incluso cantidades relativamente leves de difusión producen una mejora de la AV después de la adaptación, lo que debe tenerse en cuenta durante los protocolos de pruebas visuales. Dado que los niveles bajos de difusión son típicos de las primeras cataratas, el uso de filtros difusores con baja dispersión, como el empleado aquí, es de interés práctico. Las pruebas subjetivas de AV para el diagnóstico de cataratas en etapa temprana pueden fallar o subestimar la gravedad de la catarata debido al efecto de adaptación encontrado.

Otro hecho relevante observado en el presente estudio fue que la reducción en términos de AV tras la aplicación del FB (la diferencia entre AV1 Y AV2) en la población miope tuvo una clara correlación con la refracción, de forma que a mayores cantidades de miopía, más pequeña era la diferencia entre AV1 y AV2. Estudios similares publicados refieren que esa mayor tolerancia al desenfoque puede estar en relación con la mayor cantidad de desenfoque previo

que experimenta el ojo miope y que además, los miopes experimentan mayores niveles de compensación neuronal al desenfoque [Poulere, 2013]. En todo caso, este resultado es paradójico en una población de sujetos que lleva las correcciones visuales habitualmente, por lo que teóricamente no tiene una exposición al desenfoque, y por tanto no debieran ser más tolerantes que una población emétrope.

El Test de Freiburg utilizado en este estudio en condiciones de alto contraste y con cuatro orientaciones (un 25% de probabilidad de acertar en caso de no detección) podría sobreestimar el cálculo de la AV. Sin embargo, al haberse usado en todas las condiciones, los resultados son perfectamente comparables entre sí. Merece la pena mencionarse que el efecto de desenfoque en la AV es más pronunciado cuando se mide con los optotipos de C de Landolt que con las letras [Poulere, 2013]. Pudiera ocurrir, y debido a lo pequeño del efecto, que un test de letras enmascarase los resultados y no se obtuviera mejora tras los 40 minutos del periodo de adaptación. Esto debe tenerse en cuenta para la repetición del experimento por parte de otros investigadores.

Cabe destacar que la AV al final del experimento es ligeramente menor que la inicial. Si bien este cambio no es estadísticamente significativo esto no quiere decir que no exista, sino que con los tamaños muestrales y los métodos empleados no es posible llegar a un resultado definitivo. Puede ser que se requiera cierto tiempo para volver al valor inicial de AV tras un periodo de visión modificada. El efecto en todo caso, de existir, es pequeño.

Tampoco se ha encontrado correlación entre la mejora de AV tras el periodo de adaptación con visión a través de los filtros y la AV inicial de los sujetos. Esto indica que el posible efecto de adaptación es independiente de la calidad visual.

CAPÍTULO 6

Conclusiones

A continuación se enumeran las conclusiones más relevantes de esta Tesis Doctoral:

- La AV muestra una relación estadísticamente significativa con la refracción, de tal forma que cuanto menor es el grado de miopía, mayor es la AV.
- Desde el punto de vista anatómico no se observaron cambios en el grosor foveal con la refracción en sujetos miopes. Por el contrario, tanto en la zona nasal como en las temporales el espesor retiniano sí está correlacionado con la refracción: a mayor refracción miópica, menor espesor.
- El espesor coroideo sub-foveal está correlacionado linealmente con la refracción. Sin embargo, no se ha encontrado relación entre el grosor coroideo y refracción en ninguna de las excentricidades estudiadas en este trabajo.
- No existieron diferencias significativas entre los espesores retiniano y coroideo, en ninguna de las localizaciones analizadas, antes y después someter a los sujetos miopes al efecto de la difusión del FB durante 40 minutos. Si bien existen estudios previos que muestran cambios morfológicos en retina y coroides tras el desenfoque con tiempos de exposición similares al empleado aquí, la severidad de nuestro FB fue notablemente inferior a la publicada.

- El efecto funcional del *scattering* producido por el FB genera una reducción de la AV inversamente proporcional al grado de miopía, de forma que este descenso es menor cuanto mayor es el grado de miopía.
- Tras 40 minutos de exposición al FB se ha encontrado un incremento significativo de ~15% en términos de AV decimal (de 0.54 a 0.62 en media). Dicho incremento de AV puede atribuirse a un fenómeno de adaptación visual que no presenta relación con la refracción del paciente.
- La retirada del FB conduce a un incremento de la AV final, con valores que no difieren significativamente de los iniciales.
- Los resultados aquí expuesto pueden ayudar a comprender mejor la función visual de sujetos miopes y el uso de filtros difusores como herramienta para explorar posibles fenómenos de adaptación visual.

BIBLIOGRAFÍA

- Akhtar, Z., Rishi, P., Srikanth, R., Rishi, E., Bhende, M., & Raman, R. (2018). Choroidal thickness in normal Indian subjects using swept source optical coherence tomography. *PLOS ONE*, 13(5), e0197457.
- Artal, P., Chen, L., Fernández, E. J., Singer, B., Manzanera, S., & Williams, D. R. (2004). Neural compensation for the eye's optical aberrations. *Journal of Vision*, 4(4), 4.
- Arvanitaki, Tsilimbaris, M., Pallikaris, A., I, M., Minos, E. B., Pallikaris, I. G., & Detorakis, E. T. (2012). Macular retinal and nerve fiber layer thickness in early glaucoma: clinical correlations. *Middle East African Journal of Ophthalmology*, 19(2), 204.
- Bangerter A: Die Okklunin in der pleoptila und orthoptik, *Klinimbl Augenheilk.* 1960; 35:331.
- Barteselli G, Chhablani J, El-Emam S, Wang H, Chuang J, Kozak I. Choroidal volume variations with age, axial length, and sex in healthy subjects: A three-dimensional analysis. *Ophthalmology*. 2012;119(12):2572–8.
- Bhayana, A. A., Kumar, V., Tayade, A., Chandra, M., Chandra, P., & Kumar, A. (2019). Choroidal thickness in normal indian eyes using swept-source optical coherence tomography. *Indian Journal of Ophthalmology*, 67(2), 252.
- Blendowske, R. (2015). Unaided visual acuity and blur. *Optometry and Vision Science*, 92(6), e121e125.
- Browning, B. (2016). *Oftalmología clínica*. 8ªed. Barcelona: Elsevier España;
- Brown, J. S., Flitcroft, D. I., Ying, G., Francis, E. L., Schmid, G. F., Quinn, G. E., & Stone, R. (2009). In vivo human choroidal thickness measurements:

- evidence for diurnal fluctuations. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 50(1), 5.
- Carkeet, A. D., Lee, L., Kerr, J. E., & Keung, M. M. (2001). The slope of the psychometric function for Bailey-Lovie Letter Charts: defocus effects and implications for modeling letter-by-letter scores. *Optometry and Vision Science*, 78(2), 113-121.
- Castro, J. J., Martino, F., Casares-López, M., Ortiz-Peregrina, S., & Ortiz, C. (2021). Visual performance after the deterioration of retinal image quality: induced forward scattering using Bangerter foils and fog filters. *Biomedical Optics Express*, 12(5), 2902.
- Cerviño, A., Hosking, S. L., Montés-Micó, R., & Bates, K. (2007). Clinical ocular wavefront analyzers. *Journal of Refractive Surgery*, 23(6), 603-616.
- Chakraborty, R., Read, S. A., & Collins, M. J. (2011). Diurnal variations in axial length, choroidal thickness, Intraocular pressure, and ocular biometrics. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 52(8), 5121.
- Charman, W. N. (2008). The eye in focus: accommodation and presbyopia. *Clinical and Experimental Optometry*, 91(3), 207-225.
- Chen, S., Wang, B., Dong, N., Ren, X., Zhang, T., & Xiao, L. (2014). Macular measurements using spectral-domain optical coherence tomography in chinese myopic children. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 55(11), 7410.
- Chiang, S. C. C., Phillips, J. A., & Backhouse, S. (2015). Effect of retinal image defocus on the thickness of the human choroid. *Ophthalmic and Physiological Optics*, 35(4), 405-413.
- Delbarre, M., Chehab, H. E., Francoz, M., Zerrouk, R., Marechal, M., Marill, A., Giraud, J., May, F., & Renard, J. (2013). Capacités diagnostiques de l'analyse des différentes couches maculaires par SD-OCT dans le glaucome primitif à angle ouvert. *Journal Francais D Ophtalmologie*.
- Delshad, S., Collins, M. J., Read, S. A., & Vincent, S. J. (2021). Effects of brief periods of clear vision on the defocus-mediated changes in axial length and choroidal thickness of human eyes. *Ophthalmic and Physiological Optics*, 41(4), 932-940.

- Ding, X., Li, J., Zeng, J., Ma, W., Liu, R., Li, T., Yu, S., & Tang, S. (2011). Choroidal thickness in healthy chinese subjects. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 52(13), 9555.
- Fernández, E. J., Hermann, B., Považay, B., Unterhuber, A., Sattmann, H., Hofer, B., Ahnelt, P. K., & Drexler, W. (2008). Ultrahigh resolution optical coherence tomography and pancorrection for cellular imaging of the living human retina. *Optics Express*, 16(15), 11083.
- Fernández, E. J., Suchkov, N., & Artal, P. (2020). Adaptation to the eye's chromatic aberration measured with an adaptive optics visual simulator. *Optics Express*, 28(25), 37450.
- Fernández, E. J., Villa-Carpes, J. A., Martínez-Ojeda, R. M., Ávila, F. J. M., & Bueno, J. M. (2022). Retinal and choroidal thickness in myopic young adults. *Photonics*, 9(5), 328.
- Flores-Moreno, I., Ruiz-Medrano, J., Duker, J. S., & Ruiz-Moreno, J. M. (2013). The relationship between retinal and choroidal thickness and visual acuity in highly myopic eyes. *British Journal of Ophthalmology*, 97(8), 1010-1013.
- Fujiwara, T., Imamura, Y., Margolis, R., Slakter, J. S., & Spaide, R. F. (2009). Enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in highly myopic eyes. *American Journal of Ophthalmology*, 148(3), 445-450.
- Gholami, S., Reus, N. J., & Berg, T. (2017). The significance of changes in pupil size during straylight measurement and with varying environmental illuminance. *Journal of Optometry*, 11(3), 167-173.
- Goldenberg, D., Moisseiev, E., Goldstein, M., Loewenstein, A., & Barak, A. (2012). Enhanced depth imaging optical coherence tomography: choroidal thickness and correlations with age, refractive error, and axial length. *Ophthalmic surgery, lasers & imaging retina*.
- Goldman, D.R., Waheed, N.K. & Duker, J.S. (2018). Atlas of Retinal OCT: Optical Coherence Tomography. (1^a Edición). Elsevier. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/c2015-0-04627-5>
- Gomez, O. (2016). Efecto de los filtros de Bangerter sobre el ojo y la visión. Tesis de Máster. Universidad de Murcia, Murcia, España.
- Harb, E., Hyman, L., Gwiazda, J., Marsh-Tootle, W., Zhang, Q., Hou, W., Norton, T. T., Weise, K., Dirkes, K., Zangwill, L. M., Gwiazda, J., Norton, T., Deng, L., Grice, K., Fortunato, C., Weber, C., Beale, A., Kern, D., Bittinger, S.,

- Elliott, T. (2015). Choroidal thickness profiles in myopic eyes of young adults in the correction of myopia evaluation trial cohort. *American Journal of Ophthalmology*, 160(1), 62-71.e2.
- Heinrich, S. P., & Strübin, I. (2020). Use of diffusing filters for artificially reducing visual acuity when testing equipment and procedures. *Documenta Ophthalmologica*, 140(1), 83-93.
- Hirata, M., Tsujikawa, A., Matsumoto, A., Hangai, M., Ooto, S., Yamashiro, K., Akiba, M., & Yoshimura, N. (2011). Macular choroidal thickness and volume in normal subjects measured by swept-source optical coherence tomography. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 52(8), 4971.
- Hirsch, M. J. (1945). Relation of visual acuity to myopia. *Archives of Ophthalmology*, 34, 418-421.
- Hoseini-Yazdi, H., Vincent, S. J., Collins, M. J., & Read, S. A. (2019). Regional alterations in human choroidal thickness in response to short-term monocular hemifield myopic defocus. *Ophthalmic and Physiological Optics*, 39(3), 172-182.
- Hoseini-Yazdi, H., Vincent, S. J., Collins, M. J., Read, S. A., & Alonso-Caneiro, D. (2019). Wide-field choroidal thickness in myopes and emmetropes. *Scientific Reports*, 9(1).
- Hoseini-Yazdi, H., Vincent, S. J., Read, S. A., & Collins, M. J. (2020). Astigmatic defocus leads to short-term changes in human choroidal thickness. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 61(8), 48.
- Iacobucci, I. L., Archer, S. R., Furr, B. A., Martonyi, E., & Del Monte, M. A. (2001). Bangerter foils in the treatment of moderate amblyopia. *American Orthoptic Journal*, 51(1), 84-91.
- Ikuno, Y., Maruko, I., Yasuno, Y., Miura, M., Sekiryu, T., Nishida, K., & Iida, T. (2011). Reproducibility of retinal and choroidal thickness measurements in enhanced depth imaging and high-penetration optical coherence tomography. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 52(8), 5536.
- Ikuno, Y., & Tano, Y. (2009). Retinal and choroidal biometry in highly myopic eyes with spectral-domain optical coherence tomography. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 50(8), 3876.
- Jin, P., Zou, H., Zhu, J., Xu, X., Jin, J., Chang, T. C., Lu, L., Yuan, H., Sun, S., Yan, B., He, J., Wang, M., & He, X. (2016). Choroidal and retinal thickness

in children with different refractive status measured by swept-source optical coherence tomography. *American Journal of Ophthalmology*, 168, 164-176.

- Kadziauskiene, A., Kuoliene, K., Asoklis, R., Lesinskas, E., & Schmetterer, L. (2015). Changes in choroidal thickness after intraocular pressure reduction following trabeculectomy. *Acta Ophthalmologica*, 94(6), 586-591.
- Kara, N. Z., Baz, Ö., Altan, C., Şatana, B., Kurt, T., & Demirok, A. (2013). Changes in choroidal thickness, axial length, and ocular perfusion pressure accompanying successful glaucoma filtration surgery. *Eye*.
- Khan, K. S., Dawson, K., Mankowska, A., Cufflin, M. P., & Mallen, E. A. H. (2013). The time course of blur adaptation in emmetropes and myopes. *Ophthalmic and Physiological Optics*, 33(3), 305-310.
- Kim, E. K., Kim, S. W., Koh, H. J., & Lee, S. K. (2014). Choroidal thickness, age, and refractive error in healthy Korean subjects. *Optometry and Vision Science*, 91(5), 491-496.
- Kim, M., Lim, H., Lee, W., Kim, K., Nam, K. T., & Kim, J. Y. (2021). Wide-field swept-source optical coherence tomography analysis of interocular symmetry of choroidal thickness in healthy young individuals. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 62(3), 5.
- Kinoshita, T., Mitamura, Y., Shinomiya, K., Egawa, M., Iwata, A., Fujihara, A., Ogushi, Y., Semba, K., Akaiwa, K., Uchino, E., Sonoda, S., & Sakamoto, T. (2016). Diurnal variations in luminal and stromal areas of choroid in normal eyes. *British Journal of Ophthalmology*, bjophthalmol-308594.
- Lam, D. S., Leung, S., Mohamed, S., Chan, W., Palanivelu, M. S., Cheung, C. Y., Li, E. Y., Lai, R. Y. K., & Leung, C. K. (2007). Regional variations in the relationship between macular thickness measurements and myopia. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 48(1), 376.
- Lang, J. (1999). An efficient treatment and new criteria for cure of strabismic amblyopia: reading and Bangerter foils. *PubMed*, 14(1), 9-10.
- Li, X., Larsen, M., & Munch, I. C. (2011). Subfoveal choroidal thickness in relation to sex and axial length in 93 Danish university students. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 52(11), 8438.

- Lieberman, H. R., & Pentland, A. (1982). Microcomputer-based estimation of psychophysical thresholds: The Best PEST. *Behavior Research Methods*, 14(1), 21-25.
- Lim, M. C. C., Hoh, S., Foster, P., Lim, T. H., Chew, S., Seah, S. K. L., & Aung, T. (2005). Use of optical coherence tomography to assess variations in macular retinal thickness in myopia. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 46(3), 974.
- Liu, L., Zou, J., Jia, L., Yang, J., & Chen, S. (2014). Spectral- and time-domain optical coherence tomography measurements of macular thickness in young myopic eyes. *Diagnostic Pathology*, 9(1).
- 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.
- Lorente, R. & Mendicute, J. (2008). Cirugía del Cristalino.(1ªed). España: Sociedad Española de Oftalmología.
- Luo, H., Gazzard, G., Fong, A., Aung, T., Hoh, S., Loon, S. C., Healey, P. R., Tan, D. T., Wong, T. Y., & Saw, S. (2006). Myopia, axial length, and OCT characteristics of the macula in singaporean children. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 47(7), 2773.
- Machiele R, Motlagh M. Intraocular Pressure [Internet]. StatPearls [Internet]. 2020. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532237/>
- Margolis, R., & Spaide, R. F. (2009). A pilot study of enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in normal eyes. *American Journal of Ophthalmology*, 147(5), 811-815.
- Maul, E., Friedman, D. S., Chang, D. S., Boland, M. V., Ramulu, P. Y., Jampel, H. D., & Quigley, H. A. (2011). Choroidal thickness measured by spectral domain optical coherence tomography. *Ophthalmology*, 118(8), 1571-1579.
- Medeiros, F. A., Zangwill, L. M., Bowd, C., Vessani, R. M., Susanna, R., & Weinreb, R. N. (2005). Evaluation of retinal nerve fiber layer, optic nerve head, and macular thickness measurements for glaucoma detection using optical coherence tomography. *American Journal of Ophthalmology*, 139(1), 44-55.

- Milani, P., Bochicchio, S., Urbini, L. E., Bulone, E., Callegarin, S., Pisano, L., Scotti, L., Zambon, A., & Bergamini, F. (2020). Diurnal measurements of macular thickness and vessel density on OCT angiography in healthy eyes and those with ocular hypertension and glaucoma. *Journal of Glaucoma*, 29(10), 918-925.
- Mon-Williams, M., Tresilian, J. R., Strang, N. C., Kochhar, P., & Wann, J. P. (1998). Improving vision: neural compensation for optical defocus. *Proceedings of The Royal Society B: Biological Sciences*, 265(1390), 71-77.
- Nickla, D. L. (2007). Transient increases in choroidal thickness are consistently associated with brief daily visual stimuli that inhibit ocular growth in chicks. *Experimental Eye Research*, 84(5), 951-959.
- Nickla, D. L., & Wallman, J. (2010). The multifunctional choroid. *Progress in Retinal and Eye Research*, 29(2), 144-168.
- Niesel, P., & Flammer, J. (1980). Correlations between intraocular pressure, visual field and visual acuity, based on 11 years of observations of treated chronic glaucomas. *International Ophthalmology*, 3(1), 31-35.
- Nishida, Y., Fujiwara, T., Imamura, Y., Lima, L. A., Kurosaka, D., & Spaide, R. F. (2012). Choroidal thickness and visual acuity in highly myopic eyes. *Retina-the Journal of Retinal and Vitreous Diseases*, 32(7), 1229-1236.
- Othman, S. F., Sharanjeet-Kaur, Manan, F. A., Zulkarnain, A., Mohamad, Z. A., & Ariffin, A. E. (2012). Macular thickness as determined by optical coherence tomography in relation to degree of myopia, axial length and vitreous chamber depth in Malay subjects. *Clinical and Experimental Optometry*, 95(5), 484-491.
- Ouyang, Y., Heussen, F. M., N, M., Walsh, A. C., Durbin, M. K., Keane, P. A., Sanchez, P. G., Ruiz-Garcia, H., & Sadda. (2011). Spatial distribution of posterior pole choroidal thickness by spectral domain optical coherence tomography. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 52(9), 7019.
- Papageorgiou, E., Asproudis, I., Maconachie, G., Tsironi, E. E., & Gottlob, I. (2019). The treatment of amblyopia: current practice and emerging trends. *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 257(6), 1061-1078.

- Pelosini, L., Hull, C. M., Boyce, J. K., McHugh, D., Stanford, M., & Marshall, J. (2011). Optical coherence tomography may be used to predict visual acuity in patients with macular edema. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 52(5), 2741.
- Pérez, G. G., Archer, S. M., & Artal, P. (2010). Optical characterization of Bangerter foils. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 51(1), 609.
- Perlman, J. I., Delany, C., Sothorn, R. B., Skolnick, K., Murray, D. W., Jacobs, R. W., Shue, J. L., Kaplan, E., Friedman, N. C., Nemchausky, B. A., Ryan, M. J., & Kanabrocki, E. L. (2007). Relationships between 24h observations in intraocular pressure vs blood pressure, heart rate, nitric oxide and age in the medical chronobiology aging project. *PubMed*, 158(1), 31-47.
- Piccolino, F. C., De La Longrais, R. R., Ravera, G., Eandi, C. M., Ventre, L., Abdollahi, A., & Manea, M. (2005). The foveal photoreceptor layer and visual acuity loss in central serous chorioretinopathy. *American Journal of Ophthalmology*, 139(1), 87-99.
- Poulere, E., Moschandreas, J., Kontadakis, G. A., Pallikaris, I. G., & Plainis, S. (2013). Effect of blur and subsequent adaptation on visual acuity using letter and Landolt C charts: differences between emmetropes and myopes. *Ophthalmic and Physiological Optics*, 33(2), 130-137.
- Raasch, T. W. (1995). Spherocylindrical refractive errors and visual acuity. *Optometry and Vision Science*, 72(4), 272-275.
- Rajeev, N., & Anderson, A. J. (2010). Enhanced contrast sensitivity confirms active compensation in blur adaptation. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 51(2), 1242.
- Read, S. A., Fuss, J. A., Vincent, S. J., Collins, M. J., & Alonso-Caneiro, D. (2019). Choroidal changes in human myopia: insights from optical coherence tomography imaging. *Clinical and Experimental Optometry*, 102(3), 270-285.
- Rosser, D., Murdoch, I., & Cousens, S. (2004). The effect of optical defocus on the Test–Retest variability of visual acuity measurements. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 45(4), 1076.
- Rutstein, R. P., Foster, N. C., Cotter, S. A., Kraker, R. T., Lee, D., Melia, M., Quinn, G. E., Tamkins, S. M., & Wallace, D. K. (2011). Visual acuity

- through Bangerter filters in nonamblyopic eyes. *Journal of Aapos*, 15(2), 131-134.
- Sander, B. P., Collins, M. J., & Read, S. A. (2018). The interaction between homatropine and optical blur on choroidal thickness. *Ophthalmic and Physiological Optics*, 38(3), 257-265.
- Sarhan, A. R. E., Zaky, M. A., & Hassan, B. N. (2020). Determining the correlation between axial length/spherical equivalent and macular thickness in myopia. *Menoufia Medical Journal*, 33(2), 534.
- Saunders, H. (1981). Age-dependence of human refractive errors. *Ophthalmic and Physiological Optics*, 1(3), 159-174.
- Saunders, H. (1986). A longitudinal study of the age-dependence of human ocular refraction. Age-dependent changes in the equivalent sphere. *Ophthalmic and Physiological Optics*, 6(1), 39-46.
- Sawides, L., De Gracia, P., Dorronsoro, C., Webster, M. A., & Marcos, S. (2011). Adapting to blur produced by ocular high-order aberrations. *Journal of Vision*, 11(7), 21.
- Sharma, A., Agarwal, P., Sathyan, P., & Saini, V. (2014). Macular thickness variability in primary open angle glaucoma patients using optical coherence tomography. *Journal of current glaucoma practice*, 8(1), 10-14.
- Sheil, C. J., & Goncharov, A. F. (2017). Crystalline lens paradoxes revisited: significance of age-related restructuring of the GRIN. *Biomedical Optics Express*.
- Shin, J. W., Shin, Y. S., Cho, H. C., & Lee, B. S. (2012). Measurement of choroidal thickness in normal eyes using 3D OCT-1000 spectral domain optical coherence tomography. *Korean Journal of Ophthalmology*, 26(4), 255.
- Shinojima, A., Iwasaki, K., Aoki, K., Ogawa, Y., Yanagida, R., & Yuzawa, M. (2012). Subfoveal choroidal thickness and foveal retinal thickness during head-down tilt. *Aviation, Space, and Environmental Medicine*, 83(4), 388-393.
- Silva, D., Soares, F., Henriques, S., Lisboa, M., Pinto, S. M. A., Vaz, F., & Prieto, I. (2019). Changes in choroidal thickness following trabeculectomy and its correlation with the decline in intraocular pressure. *International Ophthalmology*, 39(5), 1097-1104.

- Smith, G. (1991). Relation between Spherical Refractive error and visual acuity. *Optometry and Vision Science*, 68(8), 591-598.
- Song, W., Lee, S. K., Lee, E., Kim, C. Y., & Kim, S. W. (2010). Macular thickness variations with sex, age, and axial length in healthy subjects: a spectral domain–optical coherence tomography study. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 51(8), 3913.
- Sonoda, S., Sakamoto, T., Yamashita, T., Uchino, E., Kawano, H., Yoshihara, N., Terasaki, H., Shirasawa, M., Tomita, M., & Ishibashi, T. (2015). Luminal and stromal areas of choroid determined by binarization method of optical coherence tomographic images. *American Journal of Ophthalmology*, 159(6), 1123-1131.e1.
- Spaide, R. F., Koizumi, H., & Pozzoni, M. C. (2008). Enhanced depth imaging spectral-domain optical coherence tomography. *American Journal of Ophthalmology*, 146(4), 496-500.
- Suchkov, N., Fernández, E. J., & Artal, P. (2019). Impact of longitudinal chromatic aberration on through-focus visual acuity. *Optics Express*, 27(24), 35935.
- Sung, M. J., Yoon, J. S., & Park, S. M. (2014). Diagnostic validity of macular ganglion cell-inner plexiform layer thickness deviation map algorithm using Cirrus HD-OCT in preperimetric and early Glaucoma. *PubMed*, 23(8), e144-e151.
- Tan, C. S., Cheong, K. X., Lim, L., & Li, K. (2014). Topographic variation of choroidal and retinal thicknesses at the macula in healthy adults. *British Journal of Ophthalmology*, 98(3), 339-344.
- Tan, C. S., Ouyang, Y., Ruiz, H., & Sadda, S. R. (2012). Diurnal variation of choroidal thickness in normal, healthy subjects measured by spectral domain optical coherence tomography. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 53(1), 261.
- Teberik, K., & Kaya, M. (2017). Retinal and choroidal thickness in patients with high myopia without maculopathy. *Pakistan Journal of Medical Sciences*, 33(6).
- Tj, V. V. (1995). Analysis of intraocular straylight, especially in relation to age. *Optometry and Vision Science*, 72(2), 52-59.

- Tuncer, I., Karahan, E., Zengin, M., Atalay, E., & Polat, N. (2015). Choroidal thickness in relation to sex, age, refractive error, and axial length in healthy Turkish subjects. *International Ophthalmology*, 35(3), 403-410.
- Uppugunduri, S. R., Rasheed, M., Richhariya, A., Jana, S., Chhablani, J., & Vupparaboina, K. K. (2018). Automated quantification of Haller's layer in choroid using swept-source optical coherence tomography. *PLOS ONE*, 13(3), e0193324.
- Usui, S., Ikuno, Y., Akiba, M., Maruko, I., Sekiryu, T., Nishida, K., & Iida, T. (2012). Circadian changes in subfoveal choroidal thickness and the relationship with circulatory factors in healthy subjects. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 53(4), 2300.
- Venkataraman, A. P., Winter, S., Unsbo, P., & Lundström, L. (2015). Blur adaptation: Contrast sensitivity changes and stimulus extent. *Vision Research*, 110, 100-106.
- Verkicharla, P. K., Kammari, P., & Das, A. V. (2020). Myopia progression varies with age and severity of myopia. *PLOS ONE*, 15(11), e0241759.
- Villa-Carpes, J.A. (2018). Adaptación Visual a la difusión óptica inducida con filtros de Bangerter. Tesis de Máster. Universidad de Murcia, Murcia, España.
- Villa-Carpes, J.A., Bueno, J. M., & Fernández, E. J. (2021). Visual adaptation to scattering in myopes. *Photonics*, 8(7), 274.
- Vinas, M., Sawides, L., De Gracia, P., & Marcos, S. (2012). Perceptual adaptation to the correction of natural astigmatism. *PLOS ONE*, 7(9), e46361.
- Viola, F., Chhablani, J., El-Emam, S., Wang, H., Chuang, J., Kozak, I., Cheng, L., Bartsch, D., & Freeman, W. R. (2012). Choroidal volume variations with age, axial length, and sex in healthy subjects: A three-dimensional analysis. *Ophthalmology*, 119(12), 2572-2578.
- Von Hanno, T., Lade, A. C., Mathiesen, E. B., Peto, T., Njølstad, I., & Bertelsen, G. (2017). Macular thickness in healthy eyes of adults ($N = 4508$) and relation to sex, age and refraction: the Tromsø Eye Study (2007-2008). *Acta Ophthalmologica*, 95(3), 262-269.
- Wakitani, Y., Sasoh, M., Sugimoto, M., Ito, Y., Ido, M., & Uji, Y. (2003). Macular thickness measurement in healthy subjects with different axial lengths

- using optical coherence tomography. *Retina-the Journal of Retinal and Vitreous Diseases*, 23(2), 177-182.
- Waldstein, S. M., Faatz, H., Szimacsek, M., Glodan, A., Podkowinski, D., Montuoro, A., Simader, C., Gerendas, B. S., & Schmidt-Erfurth, U. (2015). Comparison of penetration depth in choroidal imaging using swept source vs spectral domain optical coherence tomography. *Eye*, 29(3), 409-415.
- Wallman, J., Wildsoet, C. F., Xu, A., Gottlieb, M., Nickla, D. L., Marran, L., Krebs, W., & Christensen, A. I. (1995). Moving the retina: Choroidal modulation of refractive state. *Vision Research*, 35(1), 37-50.
- Watson, A. J., & Yellott, J. I. (2012). A unified formula for light-adapted pupil size. *Journal of Vision*, 12(10), 12.
- Webster, M. A., Georgeson, M. A., & Webster, S. M. (2002). Neural adjustments to image blur. *Nature Neuroscience*, 5(9), 839-840.
- Wildsoet, C. F., & Wallman, J. (1995). Choroidal and scleral mechanisms of compensation for spectacle lenses in chicks. *Vision Research*, 35(9), 1175-1194.
- Wollstein, G., Schuman, J. S., Price, L. L., Aydin, A., Beaton, S., Stark, P., Fujimoto, J. G., & Ishikawa, H. (2004). Optical coherence tomography (oct) macular and peripapillary retinal nerve fiber layer measurements and automated visual fields. *American Journal of Ophthalmology*, 138(2), 218-225.
- Xie, W., Zhao, M., Tsai, S., Burkes, W. L., Potts, L. B., Wenjuan, X., Payne, H. R., Hein, T. W., Kuo, L., & Rosa, R. H. (2018). Correlation of spectral domain optical coherence tomography with histology and electron microscopy in the porcine retina. *Experimental Eye Research*, 177, 181-190.
- Yao, X., Son, T., Kim, T. Y., & Le, D. (2021a). Interpretation of anatomic correlates of outer retinal bands in optical coherence tomography. *Experimental Biology and Medicine*, 246(20), 2140-2150.
- Yao, X., Son, T., Kim, T. Y., & Le, D. (2021b). Interpretation of anatomic correlates of outer retinal bands in optical coherence tomography. *Experimental Biology and Medicine*, 246(20), 2140-2150.
- Yau, G. S. K., Lee, J. W. Y., Woo, T., Wong, R. K., & Wong, I. C. K. (2015). Central macular thickness in children with myopia, emmetropia, and

- hyperopia: An Optical Coherence Tomography Study. *BioMed Research International*, 2015, 1-4.
- Yazdani, N., Ehsaei, A., Hoseini-Yazdi, H., Shoeibi, N., Alonso-Caneiro, D., & Collins, M. J. (2021). Wide-field choroidal thickness and vascularity index in myopes and emmetropes. *Ophthalmic and Physiological Optics*, 41(6), 1308-1319.
- Zereid, F. M., & Osuagwu, U. L. (2020). Myopia and regional variations in retinal thickness in healthy eyes. *Journal of ophthalmic and vision research*.
- Zhang, X., Cole, E., Pillar, A., Lane, M. A., Waheed, N. K., Adhi, M., Magder, L. S., Quigley, H. A., & Saeedi, O. (2017). The effect of change in intraocular pressure on choroidal structure in glaucomatous eyes. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 58(7), 3278.
- Zhu, X., & Wallman, J. (2009). Temporal properties of compensation for positive and negative spectacle lenses in chicks. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 50(1), 37.

Anexo I

HOJA DE INFORMACIÓN AL ESTUDIO

“Impacto de la visión a través de medios difusos mediante filtros de Bangerter en la agudeza visual y en la estructura retiniana” (2021)

Tesis Doctoral, Universidad de Murcia

En este estudio se emplearán medidas ópticas y optométricas para estudiar las características del ojo y la visión, y eventualmente desarrollar nuevas técnicas para mejorar la visión.

El estudio puede llevarse a cabo en una o varias sesiones. Estas medidas son de naturaleza visual y óptica, y en NINGÚN caso tienen carácter invasivo. Son absolutamente seguras y similares a las que se realizan en las exploraciones optométricas y oftalmológicas habituales. Los sistemas experimentales que se utilizan en el estudio tienen por fin la toma de datos sobre la visión mediante la presentación de estímulos en una pantalla, y la adquisición de imágenes de fondo de ojo mediante instrumentos comerciales específicos para tal fin.

Los interesados podrán ejercer en cualquier momento sus derechos de acceso a los datos, rectificación, cancelación y oposición sin más que comunicar su intención de manera oral o por escrito a cualquiera de los investigadores del proyecto.

Inmediatamente antes y después del experimento se obtendrán análisis de errores refractivos y análisis queratométrico por medio de instrumentos de uso comercial que se encuentran en el ámbito de consultas externas del Servicio de Oftalmología de la Arrixaca (Topcon KR-8900[®], Topcon Corporation, Tokyo, Japan y OCT-SS triton[®] Topcon Corporation, Tokyo, Japan, MAIA) . Estas medidas son no invasivas y no entrañan ningún efecto negativo para la salud de los participantes.

Se tomará la agudeza visual del ojo derecho con oclusión del ojo izquierdo en cuatro momentos diferentes bajo diferentes condiciones.

- La primera condición es la toma de la visión en condiciones naturales con la corrección óptica del sujeto y realización de una OCT sin midriasis con el scan HD 5 line de OCT-SS triton®.
- La segunda condición es la toma de la visión con filtros de Bangerter montados sobre unas gafas de cristales neutros de talla grande 5 minutos después de la primera toma. Tras esta condición se dejará un periodo de 40 minutos de exposición a la visión binocular con filtros de Bangerter
- La tercera condición es la toma de la visión con filtros de Bangerter montados sobre unas gafas de cristales neutros de talla grande tras los 40 minutos de exposición. Y realización inmediata tras la retirada del filtro de una OCT sin midriasis con el scan HD 5 line de OCT-SS triton®.
- La cuarta condición es la toma de la visión inmediatamente tras la realización de la OCT.

Los sujetos asignados al grupo control, seguirán el protocolo experimental sin la implicación de filtros de Bangerter.

Anexo II

DECLARACIÓN DE CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL ESTUDIO

Estudio “Impacto de la visión a través de medios difusos mediante filtros de Bangerter en la agudeza visual y en la estructura retiniana” (2021)

Tesis Doctoral, Universidad de Murcia

D/Dña _____, de ____ años de edad y con DNI/NIF nº _____, manifiesta que ha sido adecuadamente informado/a sobre todos los aspectos de su participación en un proyecto de investigación que se lleva a cabo en el Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca y la Universidad de Murcia.

En este estudio se emplearán medidas ópticas y optométricas para estudiar las características del ojo y la visión, y eventualmente desarrollar nuevas técnicas para mejorar la visión.

El estudio puede llevarse a cabo en una o varias sesiones. Estas medidas son de naturaleza visual y óptica, y en NINGÚN caso tienen carácter invasivo. Son absolutamente seguras y similares a las que se realizan en las exploraciones optométricas y oftalmológicas habituales. Los sistemas experimentales que se utilizan en el estudio tienen por fin la toma de datos sobre la visión mediante la presentación de estímulos en una pantalla, y la adquisición de imágenes de fondo de ojo mediante instrumentos comerciales específicos para tal fin.

En cumplimiento de lo establecido en el artículo 5 de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal se le informa de que los datos que se recaben a través de este formulario serán almacenados en un fichero responsabilidad del hospital y tratados exclusivamente para fines de investigación y estadísticos. El hospital garantizará en todo momento la confidencialidad de la información personal que se trate, que en ningún caso será comunicada a terceros ajenos al proyecto.

Los interesados podrán ejercer en cualquier momento sus derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición.

Tomando todo lo anterior en consideración, OTORGO mi CONSENTIMIENTO a la participación en el estudio.

Fdo:

Murcia, a.....de..... de 20....

Producción científica relacionada

Artículos publicados

Villa-Carpes, J.A., Bueno, J. M., & Fernández, E. J. (2021). Visual Adaptation to Scattering in Myopes. *Photonics*, 8(7), 274.

Fernández, E. J., Villa-Carpes, J. A., Martínez-Ojeda, R. M., Ávila, F. J. M., & Bueno, J. M. (2022). Retinal and Choroidal Thickness in Myopic Young Adults. *Photonics*, 9(5), 328.

Comunicaciones a congresos

ARVO2021. Visual acuity changes with time following vision through Bangerter Filters.

Autores: José Villa-Carpes; José M Marín-Sánchez; Enrique Josua Fernández; Juan M. Bueno.

PAAO2021. Pan- American Research day 2021. Visual acuity changes with time following vision through Bangerter Filters.

Autores: José Villa-Carpes; José M Marín-Sánchez; Enrique Josua Fernández; Juan M. Bueno.

VI JORNADAS DOCTORALES UNIVERSIDAD DE MURCIA 2021. Adaptación visual a la difusión óptica inducida con filtros de Bangerter.

Autores: José Villa-Carpes; José M Marín-Sánchez; Enrique Josua Fernández; Juan M. Bueno.

ECVP2021: Visual adaptation to scattering induced by Bangerter filters in myopes.

Autores: José Villa-Carpes; José M Marín-Sánchez; Enrique Josua Fernández; Juan M. Bueno.

RNO 2021. Visual adaptation to scattering induced by Bangerter filters in myopes.

Autores: José Villa-Carpes; José M Marin-Sánchez; Enrique Josua Fernández; Juan M. Bueno.

RNO 2021. The impact of refraction and intraocular pressure on the retina and choroid morphology in young healthy adults.

Autores: David Orenes-Salazar; Enrique J Fernández, Rosa M Martínez-Ojeda; Francisco J. Ávila; José A. Villa- Carpes; Jose M. Marín-Sánchez; Juan M. Bueno.

SEDOPTICA 2020. La coroides: fisiología, función y patologías.

Autores: José A. Villa-Carpes

Agradecimientos

Los caminos que merecen la pena nunca han sido fáciles, por ello si se quiere llegar a buen puerto hacen falta maestros que te marquen la senda correcta.

Josua y Juanma, sois todo en esta tesis. Este ha sido un camino largo y duro pero que he disfrutado desde principio a fin. Las reuniones, las tomas de medidas, comentarios de los resultados, las tablas, las ideas, las novedades y las mil cosas que no hablábamos pero que todos teníamos en la cabeza. Las cosas parecían no llegar, pero siempre llegaban con paso firme y decidido. Nunca llegaré a agradeceros lo suficiente todo lo que habéis hecho por mí.

Gracias al Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca y a todo el Servicio de Oftalmología por brindarme la oportunidad y los medios para llevar a cabo este trabajo de investigación.

Gracias a mis adjuntos del Servicio de Oftalmología de la Arrixaca, en especial a María José Grech, María José García, Álvaro, Peri, Rosa, Inés y Gloria Lucas, me lo habéis enseñado todo en vuestra pasión por la especialidad más bonita de la medicina.

Gracias a José María Marín, pues siempre lo has puesto todo más fácil.

Gracias Rocío por todo, sin duda eres la que más me ha sufrido en esta larga y dura empresa.

Gracias a mis hermanos Javier y Jaime, pues sois sin lugar a duda los mejores hermanos que podría tener.

Gracias a mis padres José Antonio y María José, os debo hasta la última micra de lo que soy, mis logros son vuestros logros.

Y finalmente gracias a mi abuelo Cristóbal, tu marcaste la senda por la que todos caminamos. Este camino comenzó contigo, pero termina sin ti. No te quepa la menor duda de que seguiré intentado igualarte.