



ugr | Universidad
de Granada

FACULTAD DE CIENCIAS

DEPARTAMENTO DE ÓPTICA

**CALIDAD DE IMAGEN EN SUJETOS AFECTADOS
DE DEGENERACIÓN MACULAR ASOCIADA A LA
EDAD Y QUERATITIS**

Tesis Doctoral

Memoria de Doctorado

Carolina Ortiz Herrera

Diplomada en Óptica y Optometría

Master Oficial Universitario en Métodos y Técnicas Avanzadas en Física

Granada, 15 Mayo de 2009

Editor: Editorial de la Universidad de Granada
Autor: Carolina Ortiz Herrera
D.L.: GR. 2599-2009
ISBN: 978-84-692-3850-9

**CALIDAD DE IMAGEN EN SUJETOS
AFECTADOS DE DEGENERACIÓN MACULAR
ASOCIADA A LA EDAD Y QUERATITIS**

Directores de la Tesis

Fdo.: Dr. José Ramón Jiménez Cuesta
Catedrático de Universidad
Departamento de Óptica
Universidad de Granada

Fdo: Dr. Francisco Pérez Ocón
Catedrático de Escuela Universitaria
Departamento de Óptica
Universidad de Granada

Los doctores **José Ramón Jiménez Cuesta**, Catedrático de Universidad y **Francisco Pérez Ocón**, Catedrático de Escuela Universitaria, ambos pertenecientes al Departamento de Óptica de la Universidad de Granada,

CERTIFICAN:

Que el trabajo de investigación que se recoge en esta Memoria, titulada **“CALIDAD DE IMAGEN EN SUJETOS AFECTADOS DE DEGENERACIÓN MACULAR ASOCIADA A LA EDAD Y QUERATITIS”**, presentada por la Diplomada en Óptica y Optometría y Master en Métodos y Técnicas Avanzadas en Física D^a. Carolina Ortiz Herrera para optar al grado de Doctor por la Universidad de Granada, con la Mención de Doctorado Internacional, ha sido realizada en su totalidad bajo nuestra dirección en el Departamento de Óptica de la Universidad de Granada.

Fdo.: Dr. José Ramón Jiménez Cuesta
Catedrático de Universidad

Fdo: Dr. Francisco Pérez Ocón
Catedrático de Escuela Universitaria

Memoria presentada para optar al Grado de
Doctor por la Universidad de Granada con
Mención de Doctorado Internacional.

Fdo.: Carolina Ortiz Herrera

Granada, 15 Mayo de 2009

El tribunal nombrado por el Magfco. y Excmo. Sr. Rector de la Universidad de Granada:

Presidente: Dr.

Primer Vocal: Dr.

Segundo Vocal: Dr.

Tercer Vocal: Dr.

Secretario: Dr.

Realizado el acto de defensa de la tesis el día ____ de _____ de 2009 en Granada, acuerda otorgarle la calificación de _____.

A mis padres, José y Dolores

A mis hermanos

AGRADECIMIENTOS

Desde estas líneas quisiera expresar mi más sincero agradecimiento a todas aquellas personas que de alguna forma han hecho posible que este trabajo se llevara a cabo.

En primer lugar, mi mayor reconocimiento a los directores de esta tesis, los doctores José Ramón Jiménez Cuesta y Francisco Pérez Ocón por iniciarme en el campo de la investigación pero sobre todo, por vuestra continua dedicación, esfuerzo, paciencia y apoyo durante estos cuatro años. Gracias por confiar en mí desde el primer momento, por la ayuda recibida y todos los consejos que me han hecho madurar no sólo a nivel profesional sino también personal.

Al director del Departamento de Óptica de la Universidad de Granada, el doctor Manuel Rubiño López, por el excelente trabajo que realiza y la ayuda prestada en cada momento. Agradecer también de forma muy especial a los doctores Enrique Hita, Luis Jiménez del Barco y Rosario González Anera por la confianza, amabilidad y el apoyo que me han dado durante el transcurso de este trabajo. Gracias a Marga por el tiempo que ha dedicado en ayudarme con la realización de las medidas a los pacientes y también a todos ellos, sin los que esta tesis doctoral no se hubiese podido llevar a cabo. Mi agradecimiento a todo el Departamento de Óptica por permitirme la oportunidad de trabajar junto a ellos, por proporcionarme los medios de los que he disfrutado, por todo el ánimo y cariño que me han mostrado durante estos años y por todos y cada uno de los buenos momentos compartidos.

Agradecer también a la Organización Nacional de Ciegos Españoles (ONCE) su colaboración, que ha hecho posible la realización de este trabajo.

En un ámbito más personal me gustaría agradecer a mis amigas por estar siempre a mi lado animándome y por los momentos increíbles que disfrutamos.

Por último, el mayor y más sincero de los agradecimientos a mis padres y a mis hermanos. Es difícil agradecer en unas líneas todo vuestro esfuerzo, dedicación, ayuda, paciencia y amor incondicional que me habéis mostrado a lo largo de estos años. Gracias Loles y José Antonio por ser el mayor de mis pilares, por ayudarme a superar las dificultades que surgen en el camino y animarme a alcanzar cada uno de los objetivos que me he propuesto. Gracias por estar siempre a mi lado, vosotros habéis hecho que este trabajo sea posible.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN. OBJETIVOS / INTRODUCTION. OBJECTIVES

1.1. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS.....	3
1.2. INTRODUCTION AND OBJECTIVES.....	7

2. FUNDAMENTO TEÓRICO. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

2.1. DEGENERACIÓN MACULAR ASOCIADA A LA EDAD (DMAE)	13
2.1.1. Introducción	13
2.1.2. Patogenia.....	14
2.1.3. Factores de riesgo	15
2.1.4. Clasificación.....	16
2.1.5. Diagnóstico	17
2.1.6. Signos y síntomas.....	18
2.1.7. Tratamiento.....	19
2.1.8. Calidad visual.....	21
2.2. QUERATITIS.....	25
2.2.1. Introducción	25
2.2.2. Queratitis Bacteriana.....	25
2.2.3. Queratitis Vírica	27
2.2.3.1. Queratitis por Herpes Simple.....	27
2.2.3.2. Queratitis por Herpes Zoster.....	28
2.3. CALIDAD ÓPTICA DEL OJO.....	30
2.3.1. Introducción	30
2.3.2. Métodos de medida de la calidad óptica del ojo	32

3. METODOLOGÍA

3.1. INSTRUMENTOS ÓPTICOS	37
3.1.1. Aberrometría	37
3.1.2. Calidad de imagen retiniana.....	39
3.2. FUNCIÓN DE SENSIBILIDAD AL CONTRASTE	42
3.3. OBSERVADORES.....	43

4. RESULTADOS EXPERIMENTALES Y DISCUSIÓN

4.1. CALIDAD DE IMAGEN ÓPTICA Y RENDIMIENTO VISUAL EN SUJETOS DIAGNOSTICADOS CON DMAE	49
4.1.1. Discusión	56
4.2. CALIDAD DE IMAGEN ÓPTICA Y RENDIMIENTO VISUAL EN SUJETOS DIAGNOSTICADOS CON QUERATITIS	58
4.2.1. Comparación entre ojos con queratitis antes de iniciar el tratamiento y ojos sanos	62
4.2.2. Comparación entre ojos con queratitis antes de iniciar el tratamiento y después de la resolución de la patología	64
4.2.3. Comparación entre ojos con queratitis después de la resolución de la patología y ojos sanos.....	66
4.2.4. Discusión	68

5. CONCLUSIONES / CONCLUSIONS

5.1. CONCLUSIONES	73
5.2. CONCLUSIONS	75

6. BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA.....	79
-------------------	----

7. PUBLICACIONES Y COMUNICACIONES A CONGRESOS

7.1. PUBLICACIONES	87
7.2. COMUNICACIONES A CONGRESOS	87

1. INTRODUCCIÓN. OBJETIVOS

INTRODUCTION. OBJECTIVES

1.1. INTRODUCCIÓN. OBJETIVOS

En los últimos años ha crecido el interés, tanto en la práctica clínica de la optometría como de la oftalmología, por la evaluación objetiva de la calidad óptica del ojo y por los factores o condiciones que contribuyen a su degradación. Por ello, se han ido desarrollando una gran variedad de técnicas de medida y corrección de las aberraciones oculares que permiten, de una forma objetiva y no invasiva, conocer el estado de la calidad de la imagen retiniana proporcionando información relevante sobre el rendimiento óptico del ojo. Actualmente, la aberrometría basada en el sensor de Hartmann-Shack es la técnica más utilizada para la medida de las aberraciones ópticas del ojo, aunque otros dispositivos basados en la técnica de doble paso también permiten la evaluación de las aberraciones considerando además el scattering o la reflexión de la luz en la retina, aspecto relevante en la función visual.

La mayor parte de los estudios realizados sobre calidad visual en pacientes afectados con patologías oculares, como la degeneración macular asociada a la edad y la queratitis, se basan principalmente en el estudio de parámetros tales como la medida de la agudeza visual o la función de sensibilidad al contraste. Sin embargo, y debido a las alteraciones que tienen lugar en el epitelio pigmentario de la retina y en la superficie corneal, se produce un aumento tanto del scattering originado como consecuencia de la reflexión de la luz en la retina como del scattering ocular, respectivamente. Este aumento del scattering provoca un deterioro en la calidad de la imagen retiniana. Por lo tanto, consideramos importante valorar factores como el scattering en ojos patológicos para poder realizar así una objetiva y completa caracterización de la calidad visual en pacientes afectados con alguna de estas patologías oculares.

El uso clínico de estas nuevas técnicas que de forma objetiva permiten valorar la calidad óptica del ojo ha estado limitado a estudios sobre cirugía refractiva o de cataratas. Sin embargo, pueden resultar de especial interés para establecer un diagnóstico precoz de ciertas patologías oculares y para la monitorización de posibles etapas.

Por lo tanto, el objetivo de esta Tesis Doctoral ha sido la evaluación, mediante técnicas objetivas, de la calidad de la imagen retiniana en sujetos afectados con degeneración

macular asociada a la edad y queratitis, dos patologías oculares de importante relevancia en la actualidad. La degeneración macular asociada a la edad es la principal causa de pérdida de visión central en países desarrollados afectando principalmente a personas mayores de 50 años. Por otra parte, la queratitis produce inflamación de la córnea con riesgo de ceguera debido a las graves alteraciones que puede llegar a sufrir la superficie corneal.

Para la medida objetiva de la calidad de la imagen retiniana se midieron las aberraciones oculares y la razón de Strehl, una métrica que permite describir completamente la calidad óptica incluyendo información sobre la difracción, las aberraciones y el scattering ocular. Posteriormente, se evaluó el rendimiento visual mediante la medida de la función de sensibilidad al contraste monocular para distintas frecuencias espaciales, según la patología estudiada.

Los observadores fueron seleccionados acorde a unos criterios de inclusión previamente establecidos, como se explicará más adelante. Así, finalmente participaron tres grupos de sujetos. Un primer grupo compuesto por pacientes diagnosticados con degeneración macular asociada a la edad, un segundo grupo de pacientes diagnosticados con queratitis y por último un tercer grupo de observadores normales (grupo control, sin ninguna patología o condición que pudiera afectar a la función visual).

De esta forma se realizaron tres estudios que conforman la presente Tesis Doctoral. En el primer estudio se evaluó la calidad óptica y el rendimiento visual en un grupo reducido de pacientes diagnosticados tanto de degeneración macular asociada a la edad como de queratitis. En el segundo trabajo nos centramos en pacientes afectados con queratitis, de tipo herpética o bacteriana, con el fin de evaluar la calidad óptica y el rendimiento visual durante el transcurso de la queratitis y tras la resolución de la misma. Finalmente, en el tercer estudio se analizó la calidad de imagen retiniana y el rendimiento visual en un grupo de pacientes diagnosticados con degeneración macular asociada a la edad y se compararon los resultados obtenidos con un grupo de observadores normales (grupo control).

Este trabajo se ha desarrollado en el Laboratorio de Ciencias de la Visión y Aplicaciones (<http://www.ugr.es/local/labvisgr>) del Departamento de Óptica (perteneciente al Grupo de Óptica FQM-151 de la Junta de Andalucía) de la Universidad de Granada.

Los capítulos de esta tesis se han estructurado de la manera que se detalla a continuación.

En el capítulo 2 presentamos una breve *Revisión Bibliográfica* dividida en tres apartados en los que tratamos de recoger los aspectos más destacados sobre los que centraremos nuestro trabajo. En el primero de ellos se describe una de las dos patologías estudiadas, la degeneración macular asociada a la edad, tratando aspectos tales como la patogenia, los factores de riesgo, la clasificación, el diagnóstico, los signos y síntomas, el tratamiento y finalmente calidad visual en pacientes con DMAE. En el segundo apartado se describe la siguiente patología ocular estudiada, la queratitis, haciendo una revisión de la clínica, el diagnóstico y tratamiento tanto de la queratitis bacteriana como vírica (herpes simple y herpes zoster). En el tercer y último apartado de la Revisión Bibliográfica hemos estudiado la calidad óptica del ojo, tratando en primer lugar y muy resumidamente algunos conceptos previos necesarios para la caracterización cualitativa y cuantitativa de la calidad óptica (aberración de onda, función extensión del punto (PSF), función transferencia de modulación y razón de Strehl). Finalmente se describen las técnicas más conocidas empleadas para la medida exacta de las aberraciones oculares y el scattering.

En el capítulo 3 se detalla la *Metodología* empleada para la realización de este trabajo. En primer lugar se describen de manera breve los dos instrumentos ópticos y las condiciones de trabajo empleadas para la evaluación objetiva de la calidad de la imagen retiniana. Así, se detalla el funcionamiento y la obtención de datos del aberrómetro y del dispositivo basado en la técnica de doble paso utilizados en este trabajo. Posteriormente, también se explica el test psicofísico empleado para la medida de la función de sensibilidad al contraste y evaluación del rendimiento visual. Finalmente, en este capítulo también se describen los grupos de observadores que han participado en los tres estudios realizados.

En el capítulo 4 se presentan, analizan y discuten los *Resultados* de la siguiente forma: en primer lugar se muestran los resultados obtenidos y la discusión realizada para los pacientes diagnosticados con degeneración macular asociada a la edad; posteriormente, se presentan los resultados obtenidos para los pacientes diagnosticados con queratitis. Para estos pacientes, en primer lugar comparamos la calidad óptica del ojo patológico con los resultados obtenidos en el ojo contralateral (ojo sano). En un segundo estudio, se realiza además un seguimiento temporal de los pacientes, con objeto de comparar resultados durante la forma activa de la queratitis con los obtenidos después de la resolución de la misma. Posteriormente, se discuten los resultados obtenidos para los pacientes con queratitis. De todos los resultados se extraen las *Conclusiones* más relevantes de este trabajo que se exponen en el capítulo 5.

En el capítulo 6 presentamos la *Bibliografía* empleada para la realización de esta Tesis Doctoral.

Finalmente, en el capítulo 7 se muestran las *Publicaciones y Comunicaciones a Congresos*.

1.2. INTRODUCTION. OBJETIVES

In the last few years, interest has grown in the clinical practice of both optometry as well as ophthalmology for the objective evaluation of optical quality of the eye and for the factors or conditions that contribute to its degradation. Therefore, a great variety of techniques have been developed for measuring and correcting ocular aberrations, in an objective and non-invasive way, providing knowledge on retinal-image quality and on the optical performance of the eye. Currently, aberrometry based on the Hartmann-Shack sensor is the most widely used technique for measuring optical aberrations of the eye, although other devices based on the double-pass technique also enable the evaluation of the aberrations considered in addition to scattering or light reflection on the retina, a relevant aspect in visual function.

Most studies on visual quality performed in patients afflicted with ocular pathologies such as age-related macular degeneration (ARMD) and keratitis are based mainly on the state of parameters such as the measurement of visual acuity or the contrast-sensitivity function. However, due to the alterations that take place in the pigment epithelium of the retina and on the corneal surface, an increase occurs in the scattering caused by light reflection on the retina as well as in the ocular scattering, respectively. This increased scattering deteriorates retinal-image quality. Therefore, it is important to evaluate factors such as scattering in pathological eyes in order to perform an objective and complete characterization of visual quality in patients affected with some of these ocular pathologies.

The clinical use of these new techniques that objectively enable the evaluation of the optical quality of the eye have been limited to studies on refractive surgery or of cataracts. However, these can be of special interest to establish an early diagnosis of certain ocular pathologies and to monitor possible stages.

Therefore, the objective of this doctoral thesis is to evaluate, by objective techniques, the retinal-image quality of subjects affected by ARMD and keratitis, two currently important ocular pathologies. Age-related macular degeneration is the main cause of central vision loss in developed countries, affecting persons over 50 years of age. Also, keratitis causes the

inflammation of the cornea with risk of blindness due to alterations that can gravely affect the cornea.

For the objective measurement of retinal-image quality, ocular aberrations and the Strehl ratio were measured in order to provide a complete description of optical quality, including information on diffraction, aberrations, and ocular scattering. Afterwards, visual performance was evaluated by the measurement of the monocular contrast-sensitivity function for different spatial frequencies, according to the pathology studied.

The observers were selected according to previously established inclusion criteria. Thus, three groups of subjects participated: the first group was composed of patients diagnosed with age-related macular degeneration; the second group was made up of patients diagnosed with keratitis; and the third group contained normal observers (control group with no pathology or condition that could affect visual function).

In this way, three studies comprise the present doctoral thesis. In the first study, optical quality and visual performance were evaluated in a small group of patients diagnosed both with ARMD as well as keratitis. In the second work, we centred on patients affected with keratitis (herpes or bacterial type) in order to evaluate the optical quality and visual performance over the course of the keratitis and after the resolution of the pathology. Finally, in the third study, the retinal-image quality and visual performance were studied in a group of patients diagnosed with ARMD and the results were compared with a group of normal observers (control group).

This work was conducted in the Laboratory of Vision Sciences and Applications (<http://www.ugr.es/local/labvisgr>) of the Optics Department (belonging to Grupo de Óptica FQM-151 de la Junta de Andalucía) of the University of Granada.

The chapters of this thesis have been structured as follows:

In Chapter 2, we present a brief *Review of the Literature*, divided into three sections in which we examine the most noteworthy aspects covered in our work. In the first section, we describe one of the two pathologies under study, age-related macular degeneration, treating such aspects as pathogeny, risk factors, classification, diagnosis, signs and symptoms, treatment, and finally visual quality in patients with ARMD. In the second section, another ocular pathology, keratitis, is described, providing a clinical review, diagnosis, and treatment both of bacterial as well as viral (simple and zoster herpes) types. In the third section of the

literature review, we study the optical quality of the eye, covering first, in a cursory way, some of the concepts necessary for the qualitative and quantitative characterization of optical quality (wave aberration, point-spread function, modulation-transfer function, and Strehl ratio). Finally, the most well-known techniques for the exact measurement of the ocular aberrations and scattering are described.

Chapter 3 presents the *Methodology* used to undertake this work. First, a brief description is provided of the two optical instruments and the working conditions used for an objective evaluation of the retinal image. Thus, the functioning and data gathering of the aberrometer and the device based on the double-pass technique used in this work are examined. Afterwards, the psychophysical test used for the measurement of the contrast-sensitivity function and visual performance is also explained. Finally, the groups of observers that participated in the three studies are described.

In Chapter 4, the *Results* are analysed and discussed in the following way: firstly, the results for the patients diagnosed with ARMD are shown and discussed. Afterwards, the results and the discussion for the patients diagnosed with keratitis are presented. For these patients, we firstly compared the optical quality of the pathological eye with the results for the healthy fellow eye. In the second study, the patients are monitored over time in order to compare the results during the active form of the keratitis (before medical treatment) with the results obtained after resolution of the disease. From all the results, the main *Conclusions* of this work are presented in Chapter 5.

Chapter 6 contains the *Bibliography* section while Chapter 7 lists our *Publications and Communications at Congresses*.

2. FUNDAMENTO TEÓRICO. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

2. FUNDAMENTO TEÓRICO. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

En esta sección se describen los aspectos más destacables sobre las dos patologías estudiadas: degeneración macular asociada a la edad (apartado 2.1) y queratitis (apartado 2.2). Posteriormente (apartado 2.3) veremos una descripción de las técnicas empleadas en este trabajo para la medida objetiva de la calidad óptica, la aberrometría y un dispositivo basado en la técnica de doble paso para la evaluación de la calidad de la imagen retiniana.

2.1. DEGENERACIÓN MACULAR ASOCIADA A LA EDAD (DMAE)

2.1.1. INTRODUCCIÓN

La degeneración macular asociada a la edad (DMAE) es la causa más frecuente de pérdida de visión central en países desarrollados y afecta a personas mayores de 50 años, principalmente entre la séptima y octava década. Se caracteriza por cursar con alteraciones degenerativas progresivas que ocurren en la coriocapilar, membrana de Bruch, epitelio pigmentario de la retina (EPR) y retina sensorial.

En el mundo, entre 25-30 millones de personas padecen DMAE y debido a que el índice de envejecimiento de la población está en continuo ascenso, se piensa que esta cifra se triplicará en los próximos 25 años. La prevalencia general de la DMAE es del 0,2% en la población comprendida entre 55-64 años aumentando a un 13% en personas mayores de 85 años (Smith *et al.*, 2001). Según el estudio realizado por Topouzis (Topouzis *et al.*, 2006), en el que se tomó como base una población de 3617 personas en Grecia, el 2,5% presentaba DMAE. La DMAE bilateral estaba presente en 25 personas (39%) de los 64 que presentaban DMAE, representando el 1% del total de la población de estudio.

La DMAE puede presentarse en su forma no exudativa, también conocida como DMAE seca o atrófica, la cual cursa con alteraciones del EPR; o bien en su forma más grave,

conocida como DMAE exudativa, húmeda o neovascular; cuyas manifestaciones incluyen desprendimiento del EPR, exudados, hemorragias y cicatriz disciforme¹. La DMAE atrófica produce una pérdida lenta y progresiva de la función visual central. En las fases más avanzadas cursa con atrofia geográfica donde puede observarse un típico adelgazamiento de la retina sensorial con atrofia de la coriocapilar. En cambio, la DMAE exudativa produce una pérdida severa de visión debido principalmente al desarrollo de neovascularización coroidea (NVC), hemorragias subretinianas y elevación del EPR. La DMAE atrófica es más frecuente, siendo su prevalencia del 15,6% en la población comprendida entre 43 y 86 años en comparación con el 1,2% encontrado en la forma exudativa (Green *et al.*, 1985).

La DMAE suele ser bilateral afectando de manera asimétrica a cada ojo y cursa de forma asintomática hasta estados avanzados, lo cual dificulta su detección precoz. Al tratarse de una patología que produce deterioro de la mácula, la parte central de la retina con mayor agudeza visual (AV), limita la realización de tareas que requieren de la visión en detalle como leer, escribir, conducir o reconocer caras.

Con la edad aumenta la cantidad de radicales libres y los niveles de fosfolípidos oxidativos en los fotorreceptores. Además, el engrosamiento de la membrana de Bruch por la acumulación de lípidos reduce el nivel de oxígeno y el paso de nutrientes desde la coroides al EPR, originando hipoxia. Estos cambios, consecuencia del envejecimiento de la retina, provocan el deterioro metabólico del EPR, implicado en la patogénesis de la DMAE. Numerosas investigaciones demuestran la relación existente entre la DMAE y distintos factores de riesgos, aunque como su propio nombre indica la edad es el de principal relevancia.

2.1.2. PATOGENIA

El sistema enzimático-antioxidante encargado de regular la producción de radicales libres va perdiendo eficacia con la edad, hasta llegar a un punto en el cual no es capaz de controlar el exceso de radicales libres y éstos no son neutralizados, produciendo lesiones sobre el EPR y los fotorreceptores. El EPR separa la coriocapilar, altamente vascularizada, de los fotorreceptores de la retina y el medio intraocular. Su cara basal yace sobre la membrana de Bruch. El EPR debe cumplir una serie de funciones:

¹ El término cicatriz disciforme se refiere al desarrollo de tejido fibroso asociado a una membrana de neovascularización coroidea (NVC), abarcando más del 25% del total de la lesión. El término disciforme implica la forma circular de la cicatriz.

- Permitir el paso de nutrientes desde la coroides a los fotorreceptores.
- Eliminar los productos de desecho.
- Mantener alejados muchos componentes de la sangre dañinos para la retina.

Con la edad y como consecuencia del deterioro en el metabolismo del EPR, se forman depósitos de desecho que se disponen entre el EPR y la membrana de Bruch conocidos como drusas. Las drusas blandas son consideradas como agrupaciones de drusas duras que, histológicamente son acumulaciones nodulares de material hialino en la parte externa de la membrana basal del EPR.

La ruptura del EPR interfiere con el metabolismo de la retina causando su descomposición o adelgazamiento formando placas de atrofia. Esta fase es conocida como DMAE atrófica. Los elementos dañinos pueden promover la aparición de neovasos coroides que penetran en la retina neurosensorial sangrando con facilidad y provocando la aparición de hemorragias y tejido fibroso. Esta es la etapa más severa de la degeneración macular y es conocida como DMAE exudativa.

2.1.3. FACTORES DE RIESGO

El principal factor de riesgo, como su propio nombre indica, es la edad ya que las probabilidades de desarrollar DMAE exudativa aumentan a medida que la persona envejece, aunque también se ha encontrado una relación entre la DMAE y otros factores como la raza y el tabaquismo. Así, un estudio realizado con una población total de 5308 personas demuestra que un 2,1% de la población caucásica de más de 70 años padece DMAE exudativa, sin embargo no se encontró ningún caso de DMAE entre las 243 personas de raza negra (Friedman *et al.*, 1999).

En lo que concierne al tabaquismo, algunos trabajos ponen de manifiesto que este factor aumenta el riesgo de padecer DMAE exudativa, encontrándose una relación entre ambas variables de 3,29 para actuales fumadores y de 2,50 en ex-fumadores con respecto al riesgo encontrado en personas que nunca han fumado (Klein *et al.*, 1993).

Con respecto a la influencia hereditaria, los antecedentes familiares también parecen influir en el desarrollo de la DMAE (Hyman *et al.*, 1983, Smith y Mitchell, 1998).

Existen otros factores de riesgo que se han relacionado con el padecimiento de esta enfermedad. De esta forma se ha encontrado una relación entre factores cardiovasculares como la hipertensión y la DMAE exudativa, sin embargo hay una débil relación entre la hipertensión y el riesgo de sufrir DMAE atrófica (Fraser-Bell *et al.*, 2008).

Por último también se ha comprobado que ciertos factores ambientales afectan al desarrollo de DMAE, entre los que destaca la exposición a la luz. Entre otros trabajos publicados, el estudio Beaver Dam Eye establece una relación entre la exposición a la luz solar y el riesgo de padecer DMAE (Cruickshanks *et al.*, 2001).

2.1.4. CLASIFICACIÓN

La clasificación de la degeneración macular asociada a la edad se fundamentó según el esquema del estudio AREDS (Age-Related Eye Disease Study) acorde al tamaño y extensión de las drusas y las anomalías del epitelio pigmentario (AREDS report no. 8., 2001). Así podemos diferenciar:

- DMAE inicial (AREDS Categoría 2), caracterizada por pequeñas e intermedias drusas y la no presencia o mínima de anomalías pigmentarias en la mácula. En esta fase la agudeza visual central se conserva siendo 20/32 o mejor en ambos ojos.
- DMAE intermedia (AREDS Categoría 3), caracterizada por la formación de drusas intermedias y una o varias drusas de mayor tamaño ($\geq 125\mu\text{m}$ de diámetro) en uno o ambos ojos. Ausencia de DMAE avanzada con posible existencia de atrofia geográfica sin afectar al centro de la mácula. La agudeza visual se mantiene siendo 20/32 en al menos un ojo.
- DMAE avanzada (AREDS Categoría 4), se caracteriza por la presencia de membranas de neovascularización coroidea o por atrofia geográfica que afecta al centro foveal. La agudeza visual disminuye considerablemente siendo $<20/32$.

Las membranas de neovascularización coroidea, según el patrón angiográfico², pueden clasificarse en NVC clásicas y NVC ocultas (Kulkarni y Kuppermann, 2005).

² La angiografía fluoresceínica (AF) se emplea en el diagnóstico de una NVC en caso de DMAE exudativa para conocer la extensión, el tipo y la localización de la NVC, además de permitir la valoración del tratamiento más adecuado.

- NVC clásicas, caracterizada por un área de hiperfluorescencia en la fase temprana del angiograma. Tardíamente se observan oscurecidos los límites de la NVC debido al escape progresivo del colorante al espacio subretiniano de alrededor. Se denominan NVC predominantemente clásicas a las membranas que presentan más del 50% de componente clásico del área total de la lesión y NVC mínimamente clásicas a las membranas que presentan menos del 50% de componente clásico.
- NVC ocultas, se observa, en fases tempranas del angiograma, un desprendimiento fibrovascular del EPR caracterizado por áreas de elevación irregular del EPR. En fases tardías, puede apreciarse el escape del colorante a nivel del EPR.

La NVC clásica puede clasificarse a su vez, atendiendo a la posición en la que se encuentre respecto a la fóvea en:

- Extrafoveal: NVC situada a 200 μ m o más desde el centro foveal.
- Yuxtafoveal: NVC entre 1 y 199 μ m desde el centro foveal.
- Subfoveal: NVC debajo del centro foveal.

2.1.5. DIAGNÓSTICO

La DMAE produce una pérdida de visión central que en muchos casos es irreversible por lo que resulta importante diagnosticarla de forma precoz. Actualmente se emplean tres métodos de diagnóstico para la DMAE; la rejilla de Amsler, la angiografía fluoresceínica y la tomografía óptica de coherencia.

- Rejilla de Amsler: el modelo más utilizado aunque existen otros, consiste en una cuadrícula formada por líneas horizontales y verticales blancas sobre fondo negro, la cual presenta un punto de fijación central. Se suele realizar a una distancia de unos 40cm permitiendo estudiar 10° del campo visual central. Augustin *et al.* (2005) mostraron experimentalmente que la versión original de la rejilla de Amsler (líneas blancas sobre fondo negro) presenta una mayor sensibilidad que la versión modificada (líneas negras sobre fondo blanco) que es significativa en pacientes con una agudeza visual de 0,5 o incluso mayor. Por este motivo se recomienda utilizarla en los estadios iniciales de patologías que cursen con afectación de la mácula. Sin embargo, pese a su rápido y fácil uso, la rejilla de Amsler presenta algunos inconvenientes. El 50% de los escotomas en la región macular no son detectados ya que el paciente no es

consciente de ello hasta que el escotoma es lo suficientemente grande. Además se produce una incapacidad para mantener la fijación mientras se examina el campo visual periférico. Por último, el efecto de aglomeración causado por las múltiples líneas periféricas presentes en la rejilla hacen que la prueba tenga una menor sensibilidad y, por lo tanto, peor rendimiento (Loewenstein *et al.*, 2003).

- Angiografía fluoresceínica: se realiza inyectando en el brazo del paciente una sustancia fotosensible, fluoresceína sódica, que nos permite observar, mediante fotogramas tomados a continuación y durante varios minutos, la circulación de los vasos sanguíneos y el estado del fondo de ojo. De este modo, podemos conocer la extensión, el tipo y la localización de la NVC y además valorar qué tipo de tratamiento está indicado y su posterior evolución.
- Tomografía óptica de coherencia (OCT, *Optical Coherence Tomography*): método no invasivo que permite obtener con alta resolución imágenes reales de sección transversal de las estructuras oculares por medio de la emisión de ondas de luz, pudiendo evaluar el estado de la retina y del epitelio pigmentario. Dado que esta técnica no permite obtener una completa demarcación de la membrana neovascular, dato imprescindible para el posterior tratamiento, convierte a la angiografía fluoresceínica en el principal método de diagnóstico de la DMAE. La OCT es por lo tanto una técnica complementaria a la angiografía y de gran importancia para determinar la progresión de la patología así como para valorar la eficacia del tratamiento.

2.1.6. SIGNOS Y SÍNTOMAS

La DMAE progresa de forma lenta y asintomática hasta estados avanzados. Una vez alcanzada la DMAE intermedia la patología puede progresar a DMAE avanzada en cuestión de varios meses e incluso semanas.

En pacientes con DMAE inicial bilateral, la AV puede alcanzar valores normales en ambos ojos y no presentar ningún síntoma. Otros pacientes pueden referir dificultad en la lectura, problemas de adaptación a la oscuridad tras períodos de exposición a la luz solar y distorsión de la imagen percibida, conocida como metamorfopsias, que no se reflejan en el examen de la AV. Las metamorfopsias se producen como consecuencia de una elevación del EPR, común en personas con DMAE, y que llevan consigo un cambio en la posición

regular de los fotorreceptores. Dicho cambio podría dar lugar a que un objeto se perciba en una posición distinta a la que ocupa realmente en el espacio (Loewenstein *et al.*, 2003).

El desarrollo de atrofia geográfica puede causar un escotoma central. Por otra parte, el comienzo de una NVC suele ir acompañado por una reducción repentina de la función visual central. En este caso el paciente referirá distorsión, dificultad para reconocer detalles y visión central borrosa (Hogg y Chakravarthy, 2006).

2.1.7. TRATAMIENTO

Entre los tratamientos disponibles para la DMAE encontramos aquellos que ayudan a disminuir la progresión de la patología y los que tienden a tratar la NVC. Algunos estudios explican la aparición de la DMAE como consecuencia de un ataque foto-oxidativo, por lo que aconsejan la ingesta de sustancias con propiedades antioxidantes, como la luteína y la zeaxantina, dos carotenoides presentes en el pigmento macular. El estudio Blue Mountains Eye basado en una población de 3654 personas afirmó que una dieta rica en luteína y zeaxantina disminuye el riesgo de desarrollar DMAE neovascular. Además los resultados de este estudio coinciden con los obtenidos en el estudio AREDS al encontrar en el zinc un efecto protector frente a la aparición de DMAE (Tan *et al.*, 2008). Otros estudios demuestran que un consumo alto de zinc y vitaminas C y E ayudan a disminuir en un 35% el riesgo de desarrollar DMAE (Van Leeuwen *et al.*, 2005). Sin embargo, hay estudios como el AREDS Report no. 22 (2007) que no encuentran ninguna relación entre el consumo de luteína y zeaxantina y la disminución en el riesgo de desarrollar DMAE. Por lo tanto y pese a estos resultados, no hay trabajos que afirmen de forma concluyente si la ingesta de ciertas vitaminas y antioxidantes ayudan a prevenir o retrasar de forma significativa el desarrollo de degeneración macular.

Con respecto a los tratamientos disponibles que tienden a tratar la NVC encontramos la fotocoagulación con láser, la terapia fotodinámica, la termoterapia transpupilar y la terapia farmacológica con inhibidores angiogénicos para neutralizar el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF, *vascular endothelial growth factor*). Por último también aunque poco recomendado por los riesgos que conlleva, puede emplearse la cirugía para la recolocación física de la retina lesionada (translocación macular).

A continuación se explican cada uno de los tratamientos mencionados:

- Fotocoagulación con láser, utilizada principalmente para tratar la NVC clásica extrafoveal o yuxtafoveal. Puede considerarse también para el tratamiento de NVC clásica subfoveal si la lesión es pequeña ($\leq 3,5$ áreas de disco MPS³), a pesar del hecho de que el tratamiento de estas lesiones puede resultar en una pérdida de visión irreversible debido al daño térmico ocasionado por el láser en la zona de la fovea. Los resultados obtenidos en el estudio Macular Photocoagulation Study 109 (1991) demuestran que la fotocoagulación con láser es efectiva en el tratamiento de NVC extrafoveal y yuxtafoveal.
- Terapia fotodinámica, actúa sobre la NVC sin ocasionar daños en la retina. Consiste en la inyección intravenosa de un fármaco fotosensible, verteporfina (Visudyne[®]) y la posterior emisión de luz mediante un láser no térmico. La luz emitida destruye de forma selectiva la NVC cerrando los vasos sanguíneos. La FDA (*Food and Drug Administration*) aprobó en el año 2000 Visudyne[®] para la NVC subfoveal predominantemente clásica originada por DMAE. El objetivo de esta terapia es prevenir la pérdida visual debida a la progresión de la DMAE, aunque para ello los pacientes suelen necesitar varias sesiones de tratamiento con verteporfina.

En 2006 Sivaprasad *et al.*, demostraron un beneficio en el 60% (18/30) de los pacientes tratados con terapia fotodinámica, con una pérdida de menos de 15 letras con el optotipo ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study), siendo necesarias una media de 3,2 sesiones por ojo. Otro estudio realizado (Verteporfin in Photodynamic Therapy Study Group) mostró que el tratamiento con terapia fotodinámica reduce el riesgo de pérdida de visión en pacientes con NVC oculta, con un mayor beneficio en aquellos pacientes con lesiones pequeñas (≤ 4 áreas de disco MPS) o una agudeza visual Snellen de 20/50 o menor. Según el trabajo realizado por Frennesson (2004) los resultados obtenidos tras aplicar terapia fotodinámica en pacientes con NVC yuxtafoveal son similares a los obtenidos en casos de NVC subfoveal y mejores que aquellos para la fotocoagulación con láser.

- Termoterapia transpupilar, consiste en la aplicación de calor a una temperatura inferior a 10°C durante un minuto sobre la zona a tratar consiguiendo así el cierre de los neovasos con la consiguiente disminución de la exudación.

³ En base a la definición del Macular Photocoagulation Study (MPS), un área de disco es un círculo de 1,5mm de diámetro, equivalente a 1,7mm².

En 1999 Reichel *et al.*, evaluaron la eficacia de la termoterapia transpupilar para el tratamiento de la NVC oculta, mostrando que el 75% de los 16 ojos tratados mantenían la visión estable o incluso la mejoraban al finalizar el tratamiento. El 94% de los ojos tratados disminuyeron la exudación. En otro estudio realizado (Newsom *et al.*, 2001) demostraron que la termoterapia transpupilar resulta adecuada para el tratamiento tanto de NVC clásica como NVC oculta.

- Terapia farmacológica con inhibidores angiogénicos para neutralizar el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) consecuencia de un posible estímulo inicial (fototoxicidad, estrés oxidativo, disminución del flujo sanguíneo, alteraciones en la membrana de Bruch...). El primer fármaco inhibidor de la neovascularización aprobado por la FDA, en diciembre de 2004, es el pegaptanib sódico (Macugen®) y, más recientemente, en junio de 2006, la FDA aprobó el ranibizumab (Lucentis®). Sin embargo, son numerosos los efectos adversos que producen estos fármacos, como hemorragia conjuntival, aumento de la presión intraocular e inflamación del ojo, desprendimiento retiniano e incluso endoftalmitis debido a la vía de administración y a la frecuente aplicación.

Un estudio llevado a cabo para valorar la eficacia del Macugen® (VISION-1), demostró que aquellos pacientes que recibían inyecciones intravítreas de pegaptanib sódico cada 6 semanas, tras 54 semanas de tratamiento, mantenían o incluso mejoraban su agudeza visual en comparación con el grupo placebo. Además los resultados de este trabajo coinciden con otros estudios (D'Amico y Bird, 2004, The Eyetech Study Group, 2003) al demostrar que el uso de este fármaco es seguro en el tratamiento de la DMAE exudativa.

- Translocación macular, consiste en la extracción quirúrgica de la NVC. En la literatura los resultados no demuestran de forma evidente que los efectos de la translocación macular sean beneficiosos para que este tratamiento sea recomendado.

2.1.8. CALIDAD VISUAL

Como ya hemos indicado, la DMAE es la principal causa de pérdida de visión central y en numerosas ocasiones irreversible entre la población occidental mayor de 50 años. Por este motivo es fundamental el diagnóstico precoz haciendo así posible la detección, en fases iniciales, de los casos tratables de DMAE neovascular. En numerosas ocasiones una

persona con DMAE puede presentar buena agudeza visual, incluso cuando presenta los primeros signos de la patología como drusas y anomalías pigmentarias en el EPR. A continuación se muestra un breve resumen que recoge algunos estudios realizados sobre calidad visual en pacientes afectados con DMAE.

a. Agudeza visual y sensibilidad al contraste

La agudeza visual es el parámetro más comúnmente utilizado en la valoración de la función visual, sin embargo hay estudios que muestran la importancia de la medida de la sensibilidad al contraste en pacientes con DMAE. Esto es debido a que en ocasiones puede aparecer una disminución en la sensibilidad al contraste consecuencia de la DMAE que no se refleja en la medida de la agudeza visual (Monés y Rubin, 2005). En 1995 Stangos *et al.*, midieron la sensibilidad al contraste en ojos con drusas y buena agudeza visual encontrando que en todos los casos había una disminución de la sensibilidad al contraste para todas las frecuencias espaciales siendo más significativa en el rango de las medias y altas frecuencias. Sin embargo el aumento en la gravedad de las drusas no provoca una mayor disminución en la sensibilidad al contraste como muestra el estudio realizado por Kleiner *et al.* (1988). La importancia de medir la sensibilidad al contraste en pacientes con DMAE también queda reflejado en el estudio realizado por Bansback *et al.* (2007).

Por otra parte, el estudio realizado por Fosse y Valberg (2001) muestra una reducción de la función de sensibilidad al contraste en un grupo de pacientes con DMAE siendo esta reducción más significativa en el rango de las medias y altas frecuencias espaciales. Además su estudio coincide con el de otros autores (Valberg y Fosse, 2002) al mostrar que un gran número de pacientes con DMAE presentan inhibición binocular y por tanto mejor sensibilidad al contraste monocular. Sin embargo, el estudio realizado por Tarita *et al.* (2006) muestra una alta proporción de pacientes con DMAE que presentan inhibición binocular (39%) pero similar a la encontrada en el grupo control (33%).

Como conclusión, la mayoría de los estudios muestran una reducción significativa en la sensibilidad al contraste para pacientes con DMAE, encontrando además una mayor disminución en el rango de las medias y altas frecuencias espaciales.

b. Visión cromática

Midena *et al.* (1997) valoraron la visión cromática en un grupo de 47 pacientes con DMAE utilizando para ello el test Farnsworth-Munsell 100. Los resultados mostraron que no había diferencias en la discriminación del color con respecto al grupo control, sin embargo los autores proponen que los mecanismos responsables para la visión del color pueden estar alterados en el grupo con DMAE de forma tan sutil que no puede detectarse ningún tipo de anomalía con este test. Por otra parte, el estudio realizado por Arden y Wolf (2004) mostró anomalías en la visión cromática para un grupo de pacientes con DMAE siendo dominantes en el eje tritán.

c. Metamorfopsias

La distorsión en la imagen percibida, fenómeno conocido como metamorfopsias, es uno de los síntomas más frecuentes referidos por los pacientes con DMAE. En la bibliografía consultada podemos encontrar numerosos estudios que proponen distintos métodos para detectar y cuantificar las metamorfopsias.

El examen del campo visual alcanzó mayor importancia a partir del desarrollo de la rejilla de Amsler por Mark Amsler en 1920 (Amsler, 1953) diseñada para el diagnóstico de enfermedades maculares. Consiste en una cuadrícula de líneas horizontales y verticales con un punto de fijación central la cual permite examinar los 10° del campo visual central a una distancia de unos 40cm. Esta rejilla resulta adecuada para valorar las metamorfopsias pero presenta menor utilidad en detección de escotomas. Este aspecto fue mejorado con el uso de filtros polarizados que permitían variar la luminancia que percibía el observador (Wall y Sadun, 1986). Sin embargo, dado que esta rejilla presenta distintos inconvenientes como dificultad para mantener la fijación mientras se examina el campo visual periférico y el efecto “crowding” o apiñamiento causado por las múltiples líneas; se han ido introduciendo algunas mejoras que permiten determinar el grado de distorsión y la forma de los escotomas con una mayor precisión. Así, en el año 2005 Nazemi *et al.*, propusieron en su estudio el uso de una rejilla de Amsler computerizada que permitía valorar hasta 25° de campo visual central y caracterizar la forma y extensión de los escotomas en tres dimensiones. De esta forma se pueden detectar escotomas relativos que pasaban inadvertidos con el uso de la rejilla convencional pudiendo detectar de forma precoz la degeneración macular.

d. Hiperagudeza

La Agudeza Vernier o hiperagudeza es definida como la capacidad de detectar alguna alineación incorrecta en la ubicación de un objeto en relación a otros. En la degeneración macular asociada a la edad es frecuente encontrar dañado el EPR lo que puede provocar un cambio geométrico en la posición de los fotorreceptores. Como resultado de ello, cuando se le presenta a un sujeto una línea recta de puntos, ésta estimula un conjunto de fotorreceptores distinto al que estimularía en condiciones normales. Debido a ello en lugar de percibir una línea recta de puntos lo que el observador percibe es una línea ondulada, explicando así el fenómeno de las metamorfopsias. El estudio realizado por Goldstein *et al.* (2005) comparó la sensibilidad de la rejilla de Amsler con la de un test psicofísico computerizado que permite evaluar el campo visual central en pacientes con DMAE, conocido como perímetro de hiperagudeza preferencial (PHP). En este estudio el PHP permitió detectar 80 (68%) de 117 pacientes con DMAE frente a los 30 (26%) de los pacientes detectados con la rejilla de Amsler, mostrando una mayor sensibilidad para detectar lesiones producidas por DMAE. Otro estudio (Alster *et al.*, 2005) mostró que el PHP permite detectar de forma precoz la NVC asociada a degeneración macular diferenciado además entre las distintas fases de la patología.

2.2. QUERATITIS

2.2.1. INTRODUCCIÓN

Las queratitis pueden clasificarse según su etiología en infecciosas o no infecciosas. Ambas suponen una amenaza para la visión debido principalmente a las alteraciones que sufre la córnea por lo que requieren ser tratadas de forma rápida y apropiada. En este trabajo nos concentraremos en las queratitis infecciosas, más concretamente en las de origen bacteriano y herpético. Clínicamente, las queratitis infecciosas se caracterizan por una infiltración, ulceración epitelial o estromal, necrosis estromal, supuración, edema e iritis con o sin hipopión (Arrúa *et al.*, 2008).

2.2.2. QUERATITIS BACTERIANA

Más del 90% de todas las inflamaciones corneales están producidas por bacterias. Se le define como un defecto epitelial de la córnea con un infiltrado estromal subyacente y signos agudos de inflamación. En condiciones normales, los elementos integrantes de la superficie ocular impiden a la mayoría de las bacterias penetrar en la córnea, manteniendo el epitelio corneal intacto y evitando así la infección. Sin embargo, en ocasiones las bacterias penetran en la córnea debido principalmente a que las barreras oculares están alteradas, consecuencia de factores tales como (Agirretxe *et al.*, 1998):

- Traumatismos oculares y cirugía ocular.
- Uso de lentes de contacto, especialmente las lentes blandas de uso prolongado.
- Alteraciones corneales previas: queratitis herpética.
- Infección crónica de anejos oculares.
- Alteraciones palpebrales.
- Alteraciones conjuntivales.
- Abuso de fármacos como corticoides.
- Factores sistémicos (edad avanzada, diabetes, alcoholismo...).

Etiología

Las queratitis bacterianas suelen ser más frecuentes en países en desarrollo donde la agricultura es una actividad frecuente, aumentando el riesgo de traumatismo corneal. Sin

embargo, en zonas industrializadas, el uso de lentes de contacto se convierte en una de las principales causas de este tipo de queratitis.

Clínica

Los pacientes refieren dolor moderado o intenso, fotofobia, disminución de la agudeza visual, lagrimeo y secreción purulenta. Además suele aparecer edema e hiperemia conjuntival. Como signos encontramos defecto epitelial corneal demostrable mediante tinción con fluoresceína y ulceración progresiva que puede dar lugar a perforación corneal. En los portadores de lentes de contacto los síntomas pueden quedar enmascarados o detectarse tardíamente.

Diagnóstico

Es fundamentalmente microbiológico y debe incluir toma de muestras corneales que permitan identificar el agente patógeno causante de la infección, y así determinar el tratamiento antibiótico adecuado.

Tratamiento

El tratamiento debe hacerse tan pronto como sea posible para prevenir lesiones como una reacción inflamatoria grave que puede originar una cicatriz e incluso la perforación de la córnea. Si no se recibe tratamiento, una úlcera o infección corneal puede dañar la córnea de forma permanente.

El tratamiento se inicia con antibióticos por vía tópica con un espectro muy amplio de actividad frente a la mayoría de las bacterias hasta que se conozca el patógeno y sus resistencias antibióticas. Cuando hay irritación intraocular, manifestada por hipopión, está indicada la inmovilización del cuerpo ciliar y del iris mediante midriasis terapéutica. En algunos casos, para aumentar la eficacia del tratamiento puede ser necesaria la administración de antibióticos por vía subconjuntival. En casos donde se haya producido una úlcera corneal perforada estará indicado el tratamiento quirúrgico, conocido como queratoplastia⁴.

⁴ Queratoplastia, tratamiento quirúrgico que consiste en el reemplazo del tejido corneal enfermo con un injerto donante; indicado en casos de úlceras corneales perforadas o que no cicatrizan.

2.2.3 QUERATITIS VÍRICA

La queratitis vírica está frecuentemente causada por:

- Virus del herpes simple.
- Virus varicela-zoster.
- Adenovirus.

2.2.3.1. QUERATITIS POR HERPES SIMPLE

La queratitis por herpes simple es una de las principales causas de úlcera corneal. Aproximadamente el 90% de la población es portadora del virus. Un rasgo típico del virus del herpes simple es la infección primaria, la cual suele presentarse en forma de blefaritis o de conjuntivitis, tras un período de incubación entre tres y nueve días aproximadamente. La lesión suele ser unilateral. Es entonces cuando la mayoría de las personas se convierten en portadoras de este virus, que permanece en estado de latencia, pudiendo producir en cualquier momento una infección recurrente que afecta a uno o varios estratos de la córnea: epitelio, estroma y endotelio. Las recidivas pueden ser desencadenadas por distintos factores: exposición a la luz solar, estrés, menstruación, fiebre o una deficiencia inmunológica generalizada. Sin tratamiento profiláctico la tasa de recidiva de la queratitis herpética es aproximadamente del 33% al cabo de 1 año y del 66% al cabo de 2 años.

Clínica

La queratitis por herpes simple suele ser muy dolorosa y se asocia con fotofobia, lagrimeo e hinchazón de los párpados. La visión puede estar reducida dependiendo de la localización de la lesión.

Diagnóstico

Existen distintas formas de diagnóstico según la capa de la córnea donde se localice la lesión:

- Queratitis dendrítica, caracterizada por lesiones epiteliales ramificadas visibles al ojo desnudo tras la aplicación de fluoresceína.

- Queratitis estromal, se caracteriza por un epitelio corneal intacto que no muestra ningún defecto tras la tinción con fluoresceína. La exploración con lámpara de hendidura revela infiltrados corneales disciformes y placas endoteliales (depósitos proteicos sobre la superficie posterior de la córnea).
- Endotelitis, producida por la presencia del virus en el humor acuoso, lo que produce un hinchamiento de las células endoteliales y la opacificación del estroma corneal adyacente.

Tratamiento

- Tópico, tratado con aciclovir en pomada oftálmica. Se trata de un fármaco relativamente no tóxico que actúa preferentemente sobre las células epiteliales cargadas de virus. El aciclovir penetra en el epitelio corneal intacto y en el estroma, alcanzando valores terapéuticos en el humor acuoso, y por lo tanto puede ser utilizado para tratar la queratitis herpética del estroma.
- Vía general. El aciclovir oral debe considerarse principalmente para pacientes que presentan dos o más episodios de queratitis epitelial anualmente además de los que tienen afectación previa del estroma.

En bastantes ocasiones el cuadro de la queratitis es mixto, con afectación epitelial y estromal, lo que hace necesaria la combinación de corticoide y antivírico tópicos.

2.2.3.2. QUERATITIS POR HERPES ZOSTER

El virus varicela zoster es el agente causal de la varicela y del herpes zoster. La varicela afecta principalmente a niños menores de nueve años y se transmite por la saliva o el contacto directo con la piel infectada o materiales contaminados. El herpes zoster es la infección recurrente del virus varicela zoster; se produce en el 20% de la población a lo largo de su vida, especialmente en ancianos con mayor frecuencia entre en la sexta y séptima décadas de vida. Se trata de un virus que crece en los nervios sin afectar necesariamente al ojo. Después de un cuadro de varicela el virus permanece en estado latente en los ganglios radicales sensitivos. Cuando se reactiva vuelve a la piel y si la división oftálmica del nervio trigémino (V nervio craneal) resulta infectada, se producirá afectación ocular. Aproximadamente entre el 10 y el 25% de todos los casos de herpes zoster afectan a la

división oftálmica del nervio trigémino ocasionando el herpes zoster oftálmico. Algunos factores como el envejecimiento, el cansancio, una mala nutrición, estrés físico o emocional pueden ocasionar una recidiva del herpes zoster.

Clínica

En la fase de incubación del herpes zoster se presentan síntomas similares a la gripe, pero con fiebre baja y erupción cutánea. El herpes zoster oftálmico produce erupción cutánea alrededor de los ojos, en los párpados, en la conjuntiva y en algunos casos puede afectar a la córnea produciendo una pérdida visual importante. El paciente referirá visión reducida, dolor y fotofobia (Matilla y Bueno, 2004).

Diagnóstico

El herpes zoster oftálmico también aparece en formas superficiales y profundas que, en parte, son similares a las infecciones de la córnea por herpes simple (ojo rojo con queratitis dendrítica, queratitis punteada, infiltrados estromales y queratouveítis). La sensibilidad corneal, a largo plazo, puede quedar reducida originándose también un adelgazamiento corneal, factores que pueden favorecer la perforación de la córnea.

Tratamiento

El tratamiento del herpes zoster oftálmico debe iniciarse cuanto antes. Para la varicela se recomienda el uso de antivírico tópico y sistémico así como corticoides y antibióticos tópicos. Para el tratamiento del herpes zoster se emplea antivírico sistémico, antibióticos tópicos para prevenir infecciones secundarias, esteroides para reducir la inflamación y lubricantes.

2.3. CALIDAD ÓPTICA DEL OJO

2.3.1. INTRODUCCIÓN

Hoy en día la evaluación objetiva de la calidad óptica del ojo resulta de especial interés tanto en la práctica clínica de la optometría como de la oftalmología. El sistema óptico del ojo presenta una capacidad limitada debido a la forma y composición de los medios que lo componen. Factores tales como la difracción, las aberraciones oculares y el scattering hacen que la imagen retiniana de los objetos sea borrosa. De esta forma, la imagen de un punto, en lugar de ser un punto, se corresponde con una mancha con determinada distribución espacial. Para pupilas menores de 2mm la degradación de la imagen retiniana está afectada principalmente por la difracción y para pupilas mayores de 2-3mm los efectos de las aberraciones predominan sobre la difracción. Aun así, el efecto de la difracción es inevitable al estar ligado a la naturaleza ondulatoria de la luz.

La representación habitual de las aberraciones de un sistema óptico se realiza en términos de la aberración de frente de onda. Se define la función aberración de onda como la diferencia entre el frente de onda del sistema óptico real y de un sistema óptico perfecto (frente de onda esférico), para cada punto de la pupila (figura 2.1), entendiéndose por frente de onda la superficie de camino óptico constante para un punto objeto.

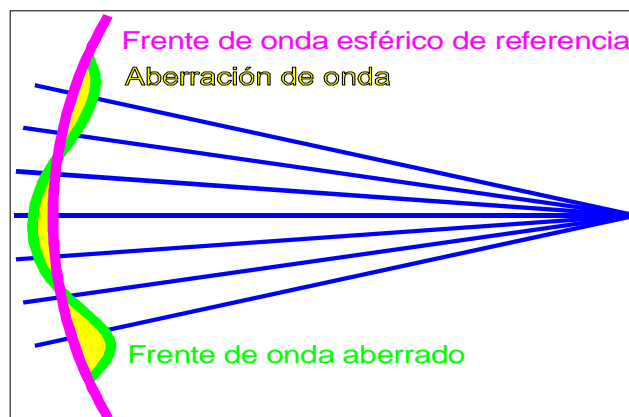


Figura 2.1. Representación gráfica de la función aberración de onda.

Para describir la forma del frente de onda utilizamos la descomposición en serie de los polinomios de Zernike. De esta forma la función aberración de onda puede expresarse como la suma del producto de un coeficiente por el polinomio de Zernike correspondiente, de acuerdo con la expresión:

$$W(r, \theta) = \sum C_n^m \cdot Z_n^m(r, \theta) \quad (2.1)$$

Donde $W(r, \theta)$ representa la función aberración de onda, $Z_n^m(r, \theta)$ es el polinomio de Zernike, C_n^m es el coeficiente que corresponde al polinomio de Zernike, m es la frecuencia angular y n es el orden radial. Estos polinomios están perfectamente estandarizados y recogidos en la literatura (Thibos *et al.*, 2002).

Para poder evaluar de forma cuantitativa la función aberración de onda será necesario conocer el valor de los coeficientes que corresponden a cada polinomio de Zernike. Una de las técnicas más utilizadas hoy en día gracias a su rapidez, comodidad para el sujeto y precisión es el sensor de Hartmann-Shack, basado en la medida directa de la pendiente local del frente de onda, realizando un muestreo en diferentes posiciones de la pupila.

Los valores de los distintos coeficientes C_n^m se expresan en micras y con ellos se puede obtener una cuantificación de las aberraciones mediante la raíz cuadrática media (RMS, *Root Square Mean*). El RMS es la raíz cuadrada de la suma de los cuadrados de los valores de los coeficientes de Zernike. Así, se puede hablar del RMS de orden 2, de orden 3, etcétera; en ese caso el RMS sería $(z_3^2 + z_4^2 + z_5^2)^{1/2}$, $(z_6^2 + z_7^2 + z_8^2 + z_9^2)^{1/2}$ etcétera, respectivamente.

Otra forma de evaluar la calidad de la imagen retiniana es a partir de la Función Extensión del Punto (PSF, *Point Spread Function*), utilizando para ello la propia imagen de doble paso registrada. La PSF nos da la respuesta de un sistema óptico a un punto objeto y permite caracterizarlo completamente. Cuanto más pequeña y concentrada sea la imagen representará una mayor calidad y en consecuencia una menor influencia de aberraciones y scattering intraocular (figura 2.2).

Por otra parte, la Función Transferencia de Modulación (MTF, *Modulation Transfer Function*) se utiliza para obtener información cuantitativa de la calidad óptica del ojo. La MTF nos informa de la pérdida de contraste de la imagen en función de la frecuencia espacial y puede obtenerse a partir de la PSF del ojo realizando la transformada de Fourier. Cuanto mayor sea el valor de la MTF para las diferentes frecuencias espaciales, mejor es la calidad óptica del ojo. Un punto interesante a destacar en la curva de la MTF es el correspondiente a la frecuencia de corte, es decir, el valor de la frecuencia espacial para el cual la MTF se hace cero.

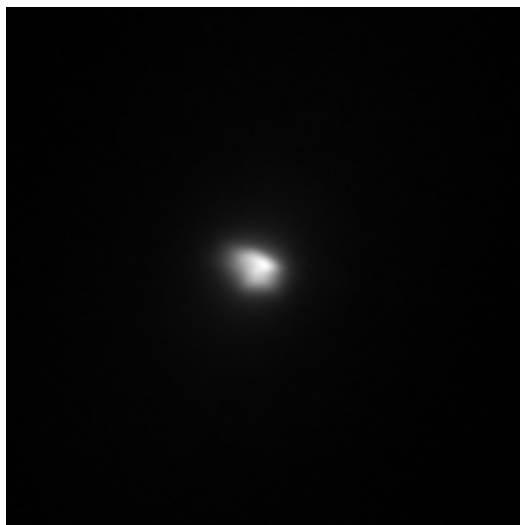


Figura 2.2. Imagen de doble paso para un observador joven y sin ninguna patología ocular, para un tamaño de pupila artificial de 4mm.

Una forma fácil de llevar a cabo una valoración de la MTF es mediante la razón de Strehl (SR, *Strehl Ratio*), una medida del efecto de las aberraciones y el scattering en la reducción de la MTF (Díaz-Doutón *et al.*, 2006). La razón de Strehl se define como el cociente entre el área de la MTF-2D (Función Transferencia de Modulación en 2D) del ojo y el área de la MTF-2D limitada por difracción. La razón de Strehl es siempre menor o igual a uno, de modo que una mayor influencia de aberraciones y scattering intraocular determinan un menor valor de la razón de Strehl y por tanto una peor calidad óptica de la imagen retiniana. (Díaz-Doutón *et al.*, 2006, Jiménez *et al.*, 2008). Se considera que el sistema está limitado por difracción si la razón de Strehl es superior a 0,8.

2.3.2. MÉTODOS DE MEDIDA DE LA CALIDAD ÓPTICA DEL OJO

El interés que suscita conocer de una forma cada vez más precisa y exacta la calidad de las imágenes retinianas y los cambios que se producen en la calidad óptica del ojo tras cirugía refractiva (Thibos y Hong, 1999), de cataratas o en patologías oculares; ha hecho que a lo largo de la historia se desarrollen diferentes técnicas que permiten la medición precisa de las aberraciones oculares, posibilitando así su corrección. Esta tecnología, objetiva y no invasiva, comienza a abrirse paso en la práctica clínica tanto de la optometría como de la oftalmología. A continuación se describen los aspectos más significativos de las técnicas de mayor relevancia en la investigación actual.

Entre las técnicas que muestrean secuencialmente la pupila encontramos la técnica de trazado de rayos por láser (LRT, *Laser Ray Tracing*) y el refractómetro de resolución espacial (SRR, *Spatially Resolved Refractometer*).

En el aberrómetro LRT, técnica objetiva, la pupila se muestrea secuencialmente haciendo incidir un haz luminoso, paralelo al eje visual, en diferentes posiciones de la pupila. Posteriormente, y tras sufrir reflexión en la retina, la luz vuelve a pasar a través de los medios oculares registrándose finalmente la imagen. Por efecto de las aberraciones, los haces se desvían con respecto al correspondiente a una pupila centrada. Así, el centro de la imagen de doble paso o centroide, queda desplazado respecto a la posición de la imagen creada por un haz que pasa por el centro de la pupila (Molebny *et al.*, 2000).

Por otra parte, el refractómetro de resolución espacial (SRR), se trata de otra técnica secuencial y psicofísica en la que el sujeto debe hacer coincidir las imágenes percibidas de un punto luminoso, creadas por un haz que pasa por distintas posiciones de la pupila, con la imagen producida por un haz que pasa por el centro de la pupila (Webb *et al.*, 1992). La aberración de onda se estima a partir de las desviaciones del haz en un punto determinado de la pupila con respecto a la posición que ocupa el haz que pasa por el centro de la pupila.

En la técnica de Hartmann-Shack (H-S) una fuente de luz puntual es proyectada sobre la retina del sujeto y tras su reflexión y doble paso por el sistema óptico del ojo llega a una matriz de microlentes conectada a una cámara CCD. Cada microlente nos da información de la posición de la imagen que forma la luz procedente de cada punto de la pupila. A partir del desplazamiento de los centroides de las imágenes del punto con respecto a su posición teórica se estima la aberración de onda (Liang *et al.*, 1994). Se trata de una técnica objetiva.

Un estudio realizado por Moreno-Barriuso *et al.* (2001) compara de forma cuantitativa las diferencias entre las tres técnicas de medida de las aberraciones oculares comentadas anteriormente. Pese a que los tres métodos son equivalentes, presentan algunas diferencias. La naturaleza secuencial del LRT y del SSR los hace preferibles en sujetos con alto grado de aberraciones, aunque limita la captura de imágenes en tiempo real, siendo el H-S la técnica más rápida. Sin embargo, en el H-S puede resultar difícil el cálculo de los centroides cuando los límites de las manchas (spots) adyacentes no se aprecian claramente debido a la gran distorsión de la matriz de imágenes. Esta limitación queda reducida en las otras dos técnicas.

Por último en la técnica de doble paso una fuente puntual es proyectada hacia el ojo del sujeto y, tras sufrir reflexión en la retina y volver a atravesar los medios oculares, se registra su imagen en una cámara CCD. A partir de esta imagen se puede estimar la función de transferencia de modulación la cual incorpora información procedente de la difracción, las aberraciones oculares y el scattering (Güell *et al.*, 2004).

3. METODOLOGÍA

3. METODOLOGÍA

En esta sección se describen los dos instrumentos ópticos y las condiciones de trabajo empleadas para evaluar de forma objetiva la calidad de la imagen retiniana, incluyendo información tanto de las aberraciones como del scattering (apartado 3.1). Posteriormente (apartado 3.2) se describe el test psicofísico utilizado para medir la función de sensibilidad al contraste y así caracterizar el rendimiento visual. En la última parte de este capítulo (apartado 3.3) se describen los grupos de observadores que participaron en los distintos trabajos.

3.1. INSTRUMENTOS ÓPTICOS

Para la medida objetiva de la calidad visual se utilizaron dos instrumentos ópticos: un aberrómetro WASCA (*Wavefront Aberration Supported Corneal Ablation*) basado en un sensor Hartmann-Shack y un dispositivo basado en la técnica de doble paso (OQAS, *Optical Quality Analysis System*).

3.1.1. ABERROMETRÍA

Para la medida de las aberraciones oculares del ojo se utilizó un aberrómetro WASCA Analyzer (Carl Zeiss Meditec AG., Alemania), basado en un sensor Hartmann-Shack. Para ello se proyecta, en la retina de un sujeto, un spot luminoso proveniente de un láser de longitud de onda 780nm, que tras su doble paso por el sistema óptico del ojo llega al sensor Hartmann-Shack. Dicho sensor consta de una matriz de microlentes conectada a una cámara CCD (*Charge-Coupled Device*). La matriz de microlentes nos da información de la posición de la imagen que forma la luz procedente de distintos puntos de la pupila. La imagen de cada microlente se forma sobre la CCD y se transmite a un ordenador para el posterior procesado y análisis de los datos.

En la figura 3.1 puede observarse un esquema con las partes fundamentales de un sistema basado en un sensor Hartmann-Shack.

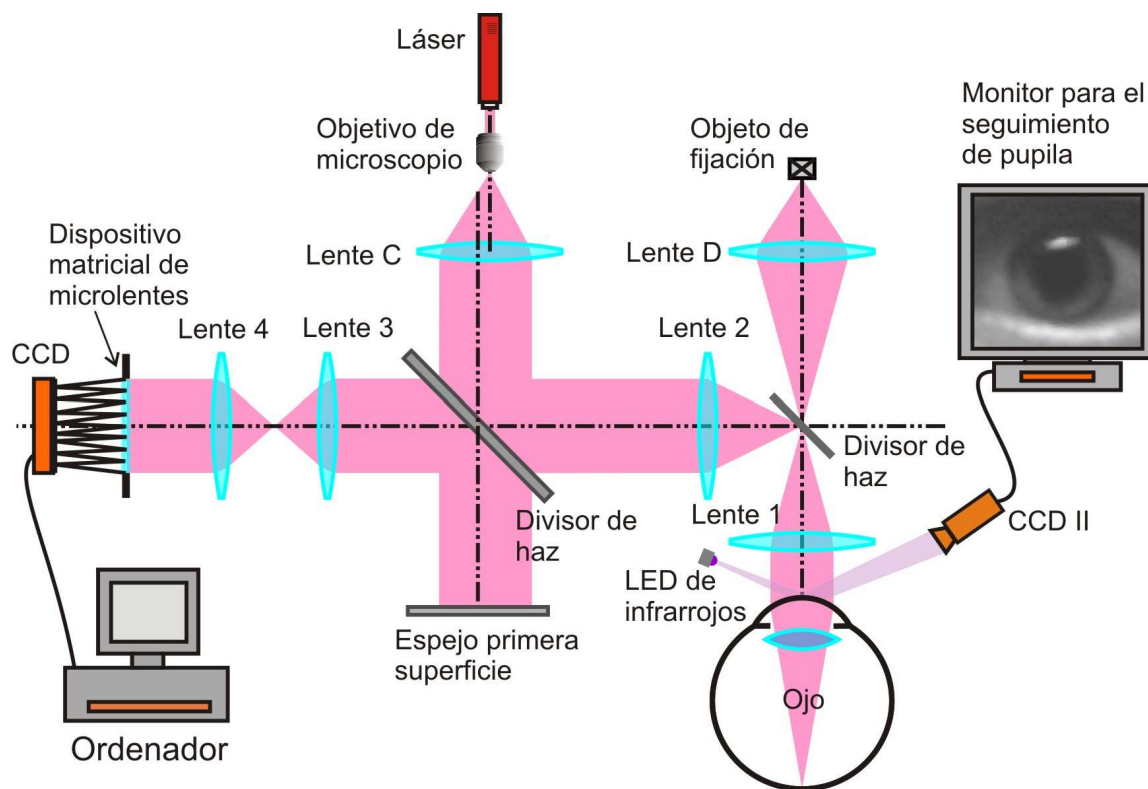


Figura 3.1. Esquema típico de un sensor Hartmann-Shack.

En el primer paso, la luz proveniente de un láser pasa a través de un sistema de Badal (lente 1 y 2), que mediante la variación de la distancia entre las dos lentes permite corregir la ametropía esférica del paciente por el cambio en la vergencia de los haces que llegan al ojo. La imagen de la fuente de luz puntual se forma en la retina. En el segundo paso, una vez reflejada la luz en la retina, vuelve a pasar a través del sistema óptico del ojo, del sistema de Badal y llega a una matriz de microlentes. La imagen de cada microlente se forma sobre la CCD. Realmente, la imagen de cada microlente es una distribución de energía debida a la difracción y a las aberraciones del ojo. Se considera entonces el centroide de cada imagen como la posición de impacto de la luz para dicha microlente. El desplazamiento de los centroides con respecto a su posición teórica es entonces lo único necesario para recuperar el frente de onda. Además existe una segunda cámara CCD para el seguimiento y centrado de la pupila del paciente durante la realización de las medidas.

Cuando un frente de onda plano alcanza la matriz de microlentes, la CCD recoge un mosaico regular de puntos. Sin embargo, debido a las aberraciones que presenta el ojo se obtiene un mosaico irregular de puntos.

Para la medida de las aberraciones oculares y siguiendo las indicaciones del manual de usuario, se empleó el método de la neblina, conocido como fogging⁵, añadiendo una potencia esférica de +1,50D. Todos los datos en aberrometría fueron calculados para $\lambda=555\text{nm}$. Se tomaron tres medidas para cada ojo con un tamaño de diámetro pupilar de 3 y 4mm para los pacientes afectados con DMAE y para los observadores normales, dada la avanzada edad de ambos grupos. Sin embargo, para los pacientes diagnosticados con queratitis las aberraciones fueron medidas para un diámetro pupilar de 4 y 5mm. Todos los observadores permanecían con la cabeza apoyada en una mentonera y mirando de forma relajada al test de fijación con el ojo no examinado ocluido.

Una vez finalizada la realización de las medidas, se calculó el RMS en micras para la aberración esférica expresado como la raíz cuadrada de la suma de los cuadrados de los valores de los coeficientes de Zernike de cuarto y sexto orden y, el RMS para el coma utilizando los coeficientes de Zernike de tercer y quinto orden. Para ello se utilizaron las siguientes ecuaciones:

$$RMS (SA) = \sqrt{(Z_4^0)^2 + (Z_6^0)^2} \quad (3.1)$$

$$RMS (coma) = \sqrt{(Z_3^1)^2 + (Z_3^{-1})^2 + (Z_5^1)^2 + (Z_5^{-1})^2} \quad (3.2)$$

También se obtuvo el RMS total para las aberraciones de alto orden (desde el tercer al sexto orden).

3.1.2. CALIDAD DE IMAGEN RETINIANA

Para obtener información completa y poder cuantificar de forma objetiva la calidad de imagen retiniana se utilizó el OQAS (Optical Quality Analysis System, Visiometrics SL, Tarrasa, España), basado en la técnica de doble paso (Güell *et al.*, 2004). Dicha técnica proyecta la luz de un diodo láser de 780nm de longitud de onda sobre la retina y, tras sufrir reflexión en la misma y doble paso a través de los medios oculares, permite registrar en una cámara CCD la imagen. Este dispositivo permite evaluar la calidad de la imagen retiniana tanto de forma cualitativa como cuantitativa y obtener información completa sobre el

⁵ El método fogging se emplea para obtener la relajación de la acomodación situando el punto de enfoque de un objeto distante por delante de la retina. Para lograrlo se añade potencia esférica positiva sobre el ojo del sujeto hasta que vea la imagen del objeto borroso.

rendimiento óptico del ojo, incluyendo defectos tales como la difracción, las aberraciones y el scattering tanto ocular como el producido por la reflexión de la luz en la retina (Díaz-Doutón *et al.*, 2006).

En la figura 3.2 se esquematiza un sistema típico de doble paso correspondiente al dispositivo utilizado en este trabajo. La fuente de luz, un diodo láser de 780nm de longitud de onda, es espacialmente filtrado y colimado de forma que actúa como un objeto situado en el infinito. Después de ser reflejado en un divisor de haz es transmitido por las lentes L2 y L3 que conforman un sistema de Badal hacia el ojo del observador. Por medio de la modificación de los caminos ópticos entre ambas lentes, a través del cabezal móvil FC, se consigue la corrección de la refracción esférica del ojo a medir. El ojo forma la imagen de la fuente de luz puntual sobre la retina. El camino óptico descrito hasta el momento constituye el primer paso del sistema. El segundo paso viene determinado por la trayectoria de la luz desde la retina hasta la cámara CCD (imagen aérea o de doble paso). Este camino se inicia con la luz que se refleja en la retina, la cual pasa a través de los medios oculares y del sistema de Badal hasta el divisor de haz, donde el 50% de la luz que se transmite alcanza la segunda pupila artificial PA2. Esta pupila es conjugada con el plano pupilar del ojo del observador y actúa como la pupila de salida efectiva cuando la pupila natural del ojo posee un diámetro mayor que PA2.

Un objetivo enfoca la imagen aérea sobre una cámara CCD. Normalmente estos sistemas disponen de una segunda cámara CCD para el seguimiento y centrado de la pupila del observador durante la realización de las medidas.

Con este dispositivo se tomaron tres medidas de la razón de Strehl para cada ojo, con un diámetro de pupila artificial de 3 y 4mm para los pacientes diagnosticados con DMAE así como para los observadores normales, permaneciendo en todo momento el ojo no examinado ocluido. Sin embargo, para los pacientes afectados con queratitis las medidas se realizaron con un diámetro de pupila artificial de 4 y 5mm.

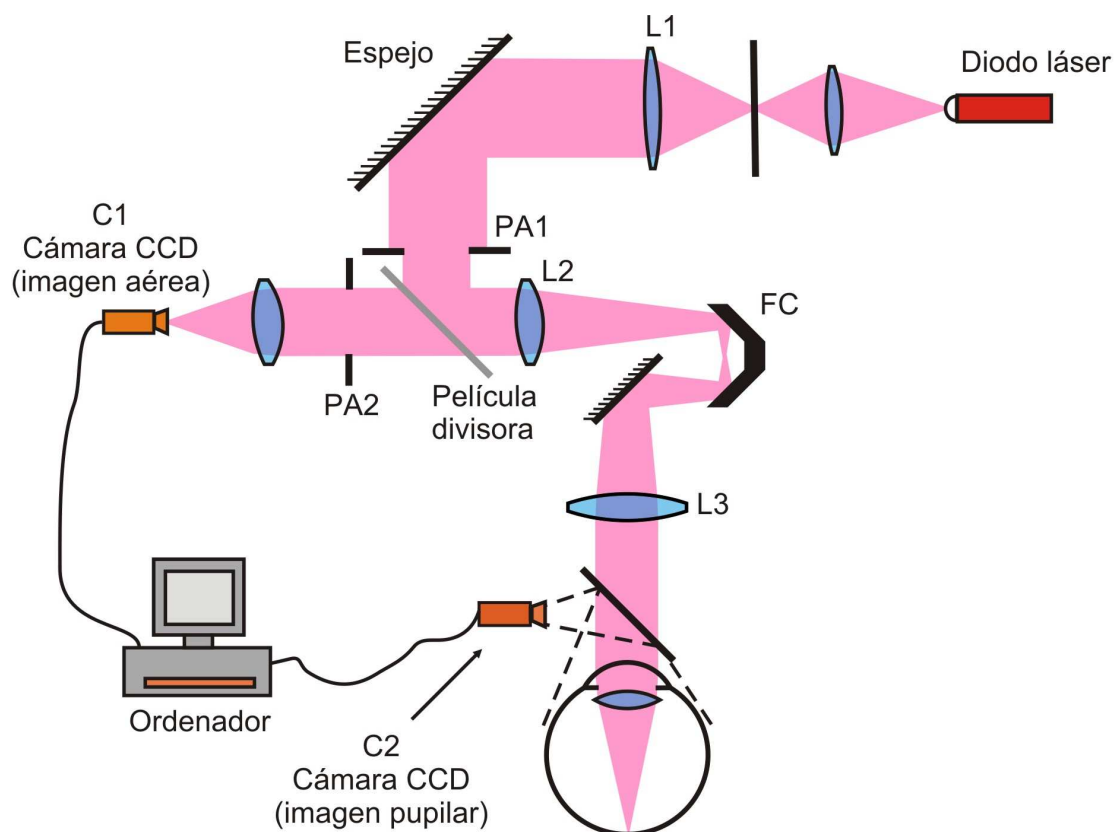


Figura 3.2. Esquema típico de un sistema de doble paso.

Todos los observadores debían permanecer con la cabeza apoyada en una mentonera y mirando de forma relajada al test de fijación que presentaba el dispositivo (figura 3.3).

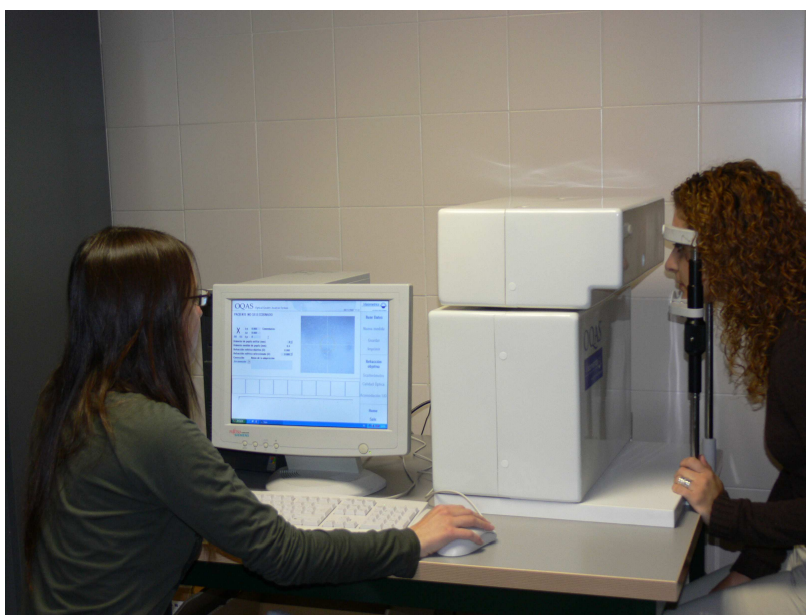


Figura 3.3. Fotografía del OQAS™ utilizado. Puede apreciarse a un observador durante una toma de medidas.

3.2. FUNCIÓN DE SENSIBILIDAD AL CONTRASTE

Para evaluar el rendimiento visual se midió la sensibilidad al contraste, determinada con el software *Vision Works™ 4.0* de *Vision Research Graphics* (Dirham, NH, USA), con un diseño de redes sinusoidales de barras verticales proyectadas sobre un monitor el cual fue calibrado con un espectrorradiómetro PR-704 (*Photo Research*, Texas, Usa). El nivel de luminancia promedio del test fue de 7 cd/m^2 , un valor dentro del rango mesópico con el fin de obtener un mayor diámetro pupilar. La medida del diámetro pupilar se obtuvo con un pupilómetro *Colvard* (*OASIS Medical Inc.*, Glendora, California, USA) y todas las medidas fueron realizadas con luz blanca (Yoon y Williams, 2002). Además se utilizó una mentonera para mantener fija la posición de la cabeza del observador durante la realización de las medidas.

Para cada frecuencia espacial, el umbral de contraste fue determinado con el método de escalera⁶ con seis inversiones, comenzando con la de menor contraste. El umbral de contraste se definió como la media de las últimas cuatro inversiones. Las frecuencias espaciales estudiadas fueron presentadas en orden aleatorio.

Al comienzo de cada sesión se consideró un tiempo de adaptación a la oscuridad de 2 minutos. La función de sensibilidad al contraste (CSF, contrast sensitivity function) se realizó de forma monocular y con la mejor compensación óptica, permaneciendo ocluido el ojo no examinado. Cada observador realizó 3 sesiones de entrenamiento previas a la medida de la CSF para asegurar la correcta comprensión del test.

Para los pacientes diagnosticados con queratitis, la CSF se midió a una distancia de 6m del observador, subtendiendo un ángulo visual de $1,3^\circ$. Las frecuencias espaciales examinadas para dicho grupo fueron: 1,5; 3,0; 5,9; 9,9; 14,8; 18,5 y 21,2 ciclos/ $^\circ$. Sin embargo, dada la dificultad para discriminar detalles y la avanzada edad, para los pacientes afectados con DMAE así como para el grupo control la CSF se midió a una distancia del observador de 2m, subtendiendo un ángulo visual de $3,9^\circ$. Las frecuencias espaciales examinadas en este caso para ambos grupos fueron: 0,6; 1,2; 2,3; 3,8; 5,8; 7,2 y 8,2 ciclos/ $^\circ$.

⁶ El método de escalera es uno de los métodos más empleados en la actualidad en medidas psicofísicas. Si la respuesta del observador es positiva con respecto a la percepción del estímulo, se reduce el valor del parámetro de control o de la magnitud visual que se quiere medir (es este caso el contraste) para la nueva presentación, mientras que si la respuesta es negativa, se incrementa. Uno de los inconvenientes de este método es la influencia que puede tener el conocimiento del observador sobre cómo varía el estímulo en función de su respuesta.

Hay que destacar que para cada observador todas las medidas realizadas, tanto con los instrumentos ópticos como con el test de sensibilidad al contraste, fueron tomadas sin dilatar la pupila, manteniéndose así las condiciones normales del ojo.

3.3. OBSERVADORES

Todas las pruebas que se les realizaron a los sujetos se han llevado a cabo en el Laboratorio de Ciencias de la Visión y Aplicaciones del Departamento de Óptica de la Universidad de Granada.

En este trabajo intervinieron un total de 60 observadores:

- 25 pacientes afectados con DMAE.
- 20 pacientes afectados con queratitis.
- 15 observadores normales sin ningún tipo de patología ocular (grupo control).

Debemos comentar que en el estudio previo participaron más sujetos pero algunos de ellos fueron rechazados por los criterios que veremos a continuación. Todos los pacientes fueron previamente diagnosticados de DMAE o queratitis por un oftalmólogo, D. Javier Bermúdez y D. Ignacio Muñoz, con objeto de asegurar que el observador no tuviera otro tipo de patología ocular que pudiera afectar a la función visual. Para los pacientes afectados con DMAE se establecieron los siguientes criterios de inclusión:

- Agudeza visual $\geq 0,4$ en el ojo más afectado y con su mejor corrección óptica, medida con el test de Snellen proyectado a 2m del observador.
- No haber recibido terapia fotodinámica en el ojo a estudiar.
- No presentar ningún otro tipo de patología ocular.
- Edad mayor a 50 años.

Sin embargo, para el grupo de pacientes afectados de queratitis los criterios de inclusión fueron:

- Agudeza visual $\geq 0,4$ en el ojo más afectado y con su mejor corrección óptica, medida con el test de Snellen proyectado a 6m del observador.
- Astigmatismo $\leq 0,5$ D.
- Presentar queratitis de tipo herpética o bacteriana.

- No presentar ningún otro tipo de patología ocular.
El grupo de observadores normales cumplía los siguientes criterios:
- Agudeza visual $\geq 1,0$ en ambos ojos y con su mejor corrección óptica, medida con el test Snellen proyectado a 2m del observador.
- Astigmatismo $\leq 0,5$ D.
- No presentar ningún tipo de patología ocular.
- Presentar buena transparencia de medios oculares.
- Edad mayor a 50 años.

Se realizaron un total de tres estudios en los que participaron los 60 observadores de la siguiente forma:

- Un primer estudio realizado sobre calidad óptica y rendimiento visual en el que intervinieron 26 pacientes, 15 de los cuales fueron diagnosticados de queratitis en un solo ojo y 11 con DMAE (6 unilateral y 5 bilateral). La edad media para este grupo de observadores fue de $(52,5 \pm 20,7)$ años y el error refractivo esférico medio fue de $(-1,35 \pm 3,60)$ D. La agudeza visual monocular media fue de 20/25 para los ojos patológicos y de 20/20 para los ojos sanos. Los pacientes afectados con degeneración macular se eligieron de tal forma que podían presentar cualquier fase de la patología atendiendo a la clasificación del estudio *AREDS*.
- Un segundo estudio en el que se evaluó la calidad óptica y el rendimiento visual en un total de 20 pacientes diagnosticados con queratitis (18 unilateral y 2 bilateral), de tipo herpética (16 pacientes) o bacteriana (4 pacientes). La edad media fue de $(37,7 \pm 13,7)$ años en un rango desde 14 a 62 años y el error refractivo esférico medio fue de $(-0,5 \pm 1,5)$ D. De estos 20 pacientes, 8 eran emétopes y 12 amétopes compensados. La agudeza visual monocular media fue de 20/25 para los ojos afectados con queratitis y de 20/20 para los ojos sanos. Este estudio consta de tres partes fundamentales:
 - a) Una primera parte en la que se evaluó la calidad óptica y el rendimiento visual de los 18 pacientes que presentaban queratitis sólo en un ojo. Para este grupo de sujetos se compararon los datos de los ojos patológicos con los obtenidos para los ojos sanos.

- b) Una segunda parte que recoge los datos de 10 pacientes (8 unilateral y 2 bilateral) a los que se les realizó un seguimiento temporal y para los que se compararon los resultados obtenidos durante la forma activa de la queratitis y tras la resolución de la patología. La agudeza visual monocular media fue de 20/25 para los ojos afectados con queratitis siendo de 20/20 para los mismos ojos después de la resolución de la patología.
 - c) Una tercera parte en la que se obtuvieron resultados para los 8 pacientes con queratitis unilateral estudiados anteriormente y en la que se compararon los datos de los ojos sanos con los obtenidos tras la resolución de la patología, con el fin de comprobar si una vez finalizado el tratamiento médico se habían igualado los valores alcanzados por los ojos sanos.
- Un tercer y último estudio en el que se evaluó la calidad de imagen retiniana y la función de sensibilidad al contraste en un grupo de 25 pacientes diagnosticados con DMAE, y donde se compararon los resultados con los obtenidos en un grupo de 15 sujetos control sin ninguna patología ocular. Para los pacientes con DMAE la edad media fue de $(70,9 \pm 7,4)$ años con edades comprendidas entre los 53 y los 81 años, y el error refractivo esférico medio fue de $(-0,1 \pm 3,0)$ D. De estos 25 pacientes, 11 eran emétopes y 14 amétopes compensados, siendo la agudeza visual monocular media de 20/20. Por otra parte, para el grupo control la edad media fue de $(65,5 \pm 6,3)$ años en un rango desde 58 a 75 años, y el error refractivo esférico medio fue de $(0,6 \pm 1,2)$ D. De estos 15 sujetos control, 5 eran emétopes y 10 amétopes compensados, siendo en este caso la agudeza visual monocular media de 20/18.

El número de pacientes que intervinieron en este tercer trabajo con el número total de ojos estudiados para cada prueba y diámetro pupilar queda resumido en la tabla 1. Los datos de calidad óptica medidos con el aberrómetro y la técnica de doble paso fueron obtenidos de 15 observadores normales (30 ojos control) y de 25 pacientes con DMAE (10 bilateral y 15 monocular) con un total de 35 ojos patológicos, para un diámetro pupilar de 3mm. Sin embargo para un tamaño de pupila de 4mm se obtuvieron datos de 14 observadores normales (28 ojos control) y de 21 pacientes afectados con DMAE (6 bilateral y 15 monocular) con un total de 27 ojos patológicos. Por otra parte, la CSF fue medida en 15 observadores normales (30 ojos control) y en 25 pacientes con DMAE (14 bilateral y 11 monocular) con un total de 39 ojos patológicos.

		Calidad de imagen retiniana	Función de sensibilidad al contraste
Control	3mm	15 bilateral (30 ojos)	15 bilateral (30 ojos)
	4mm	14 bilateral (28 ojos)	
DMAE	3mm	10 bilateral y 15 monocular (35 ojos)	14 bilateral y 11 monocular (39 ojos)
	4mm	6 bilateral y 15 monocular (27 ojos)	

Tabla 1. Número de observadores y número total de ojos estudiados en calidad de imagen retiniana y rendimiento visual, para distintos diámetros pupilares (3 y 4mm).

Antes de realizar los experimentos se le explicó de forma detallada a cada uno de los observadores en que iban a consistir las pruebas que se les realizarían, obteniéndose de cada uno de ellos el consentimiento informado según la Declaración de Helsinki. Además, cada observador realizó 3 sesiones de entrenamiento previas a la medida de la CSF para asegurar la correcta comprensión del test.

4. RESULTADOS EXPERIMENTALES Y DISCUSIÓN

4. RESULTADOS EXPERIMENTALES Y DISCUSIÓN

En este capítulo presentamos los resultados que hemos obtenido en tres estudios realizados sobre calidad de imagen óptica y rendimiento visual en sujetos afectados con degeneración macular asociada a la edad y queratitis. Los resultados se recogen en dos apartados: apartado 4.1 que muestra los resultados obtenidos para pacientes diagnosticados con DMAE y apartado 4.2 donde veremos los resultados obtenidos para pacientes con queratitis.

4.1. CALIDAD DE IMAGEN ÓPTICA Y RENDIMIENTO VISUAL EN SUJETOS DIAGNOSTICADOS CON DMAE

Este primer apartado muestra los resultados obtenidos en dos estudios. En el primero de ellos se analizaron 11 sujetos afectados con DMAE (6 unilateral y 5 bilateral). Posteriormente se realizó un segundo estudio donde se amplió el número de sujetos afectados con DMAE (25 pacientes) y cuyos datos fueron comparados con los obtenidos de un grupo control (15 sujetos) sin ninguna patología ocular.

En el primer trabajo realizado se estudió la calidad de imagen retiniana y el rendimiento visual para 11 pacientes afectados con DMAE (22 ojos). De estos 11 pacientes, 11 ojos presentaban un estado más avanzado de la patología siendo clasificados como más patológicos. El resto de ojos (11) fueron clasificados como menos patológicos, incluyéndose en este grupo a los 6 ojos que no presentaban DMAE, correspondientes a los 6 pacientes que presentaban DMAE unilateral. Los resultados obtenidos, para un diámetro pupilar de 3mm, mostraron diferencias significativas ($p < 0,05$) entre ambos grupos, encontrándose para todos los pacientes un menor valor de la razón de Strehl y una mayor cantidad de aberraciones en los ojos más afectados por la patología (Tabla 2).

En el caso del rendimiento visual, la figura 4.1 muestra la CSF monocular promedio correspondiente a los 11 pacientes con DMAE. Podemos apreciar que existe una menor CSF para el grupo de ojos más afectados por la patología. La comparación de medias para

cada frecuencia reveló diferencias significativas ($p < 0,05$) en al menos 5 frecuencias espaciales (0,6; 1,2; 2,3; 3,8 y 7,2 ciclos/°).

		Razón Strehl	HOA (μm)	Esférica (μm)	Coma (μm)
3mm	Menos patológicos	0,177 \pm 0,054	0,108 \pm 0,027	0,022 \pm 0,013	0,070 \pm 0,036
	Más patológicos	0,098 \pm 0,044	0,252 \pm 0,088	0,062 \pm 0,023	0,134 \pm 0,053

Tabla 2. Datos (media y desviación estándar) para los ojos menos patológicos y más patológicos de los 11 pacientes afectados con DMAE, para un diámetro pupilar de 3mm, correspondientes a los parámetros ópticos: razón de Strehl, RMS para las aberraciones de alto orden (HOA), aberración esférica y coma.

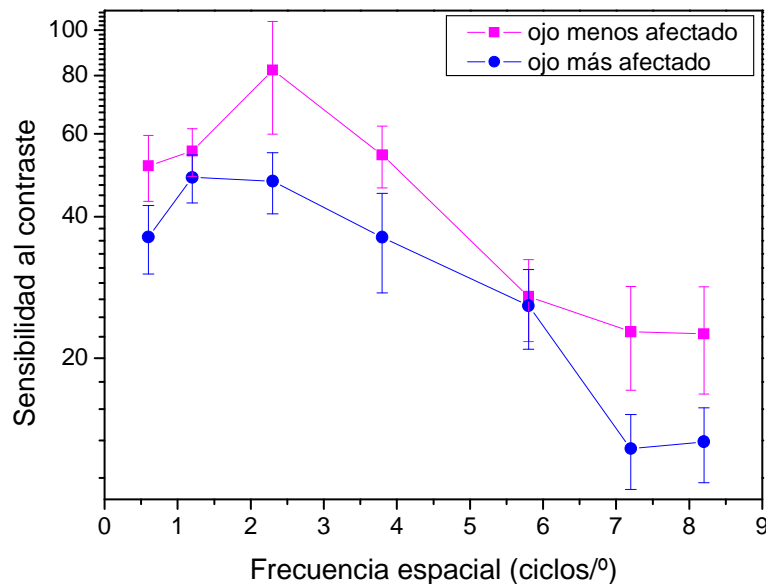


Figura 4.1. CSF monocular media para 11 pacientes con DMAE correspondiente al grupo de ojos más afectados y menos afectados por la patología. El grupo de ojos menos afectados incluye los ojos sanos de los 6 pacientes con DMAE unilateral. Los datos incluyen el error estándar de la media.

Por otra parte, los resultados obtenidos para los 6 pacientes afectados con DMAE unilateral muestran la misma tendencia, un deterioro en la razón de Strehl y un mayor grado de aberraciones para el ojo que presenta la patología, siendo significativo ($p < 0,05$) en todos los pacientes. La figura 4.2 y 4.3 representa la razón de Strehl y las aberraciones de alto orden (HOA) para estos 6 pacientes, correspondiente a un diámetro pupilar de 4mm, respectivamente. Esta peor calidad de imagen retiniana encontrada en los ojos con DMAE queda reflejada en la figura 4.4 y en la figura 4.5. En ellas se muestra la imagen de doble paso y el mapa de aberraciones (incluyendo las aberraciones de alto orden desde el tercer hasta el sexto orden) respectivamente, correspondiente a un paciente con DMAE unilateral

para un tamaño de pupila de 4mm. Se aprecia que la imagen de doble paso para el ojo patológico es más extensa, lo que parece indicar un mayor grado de scattering proveniente de la luz reflejada en la retina y una mayor cantidad de aberraciones.

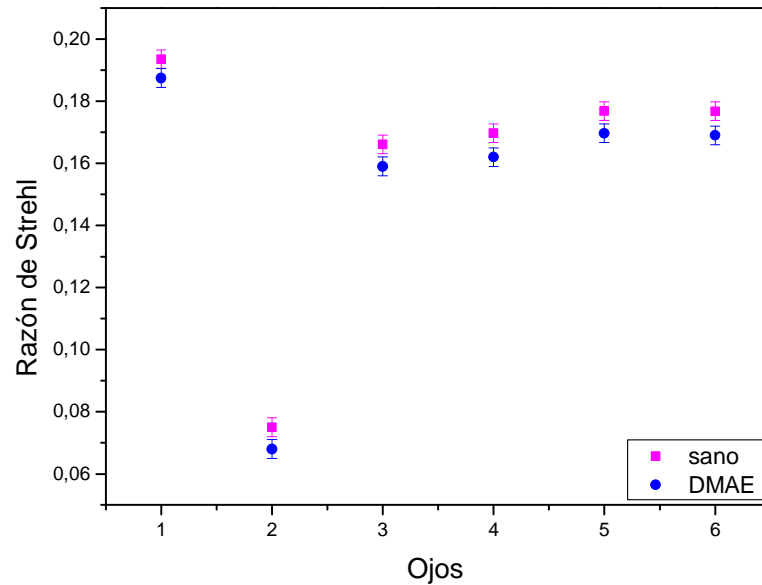


Figura 4.2. Razón de Strehl correspondiente a los 6 pacientes con DMAE unilateral, para un diámetro pupilar de 4mm. La figura muestra el error estándar.

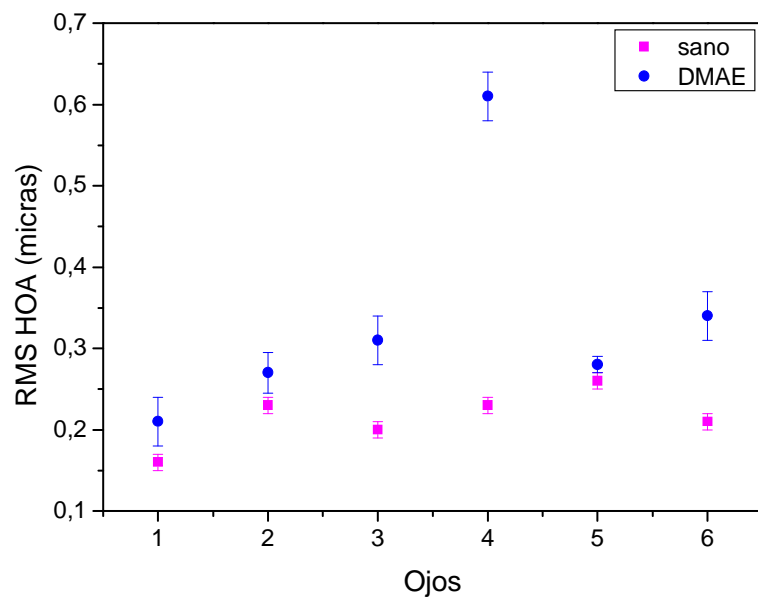


Figura 4.3. RMS para las aberraciones de alto orden (HOA) correspondiente a los 6 pacientes con DMAE unilateral, para un diámetro pupilar de 4mm. La figura muestra el error estándar.



Figura 4.4. Imagen de doble paso correspondiente a un paciente con DMAE unilateral, para una pupila de 4mm. Imagen de la izquierda: ojo sano; imagen de la derecha: ojo con DMAE.

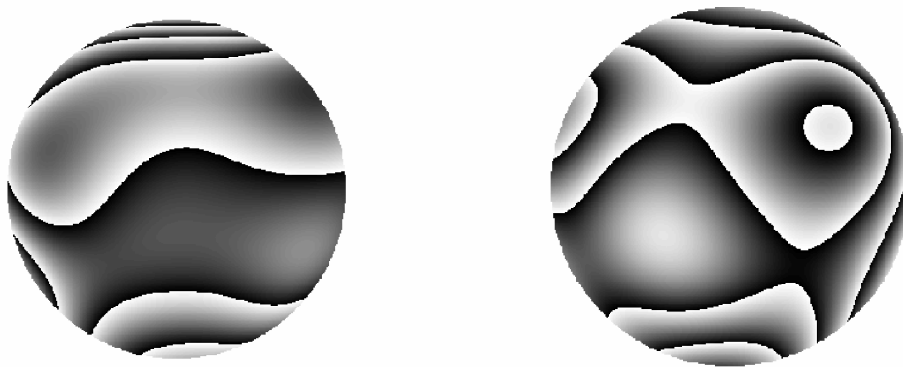


Figura 4.5. Mapa de aberraciones (incluyendo las aberraciones de alto orden desde el tercer hasta el sexto orden) para el ojo sano (imagen izquierda) y el ojo con DMAE (imagen derecha) de un paciente con DMAE unilateral, para una pupila de 4mm.

Posteriormente se realizó un siguiente estudio en el que se amplió el número de pacientes afectados con DMAE (25 pacientes) y se incluyó un grupo de observadores control (15 sujetos) sin ninguna patología ocular con el fin de comparar la calidad de imagen retiniana y el rendimiento visual de ambos grupos. Hay que señalar que para los dos grupos, DMAE y control, debido a la elevada edad de los sujetos no fue posible medir el mismo número de ojos para un diámetro pupilar de 3 y 4mm. Además para 4 pacientes con DMAE avanzada sólo fue posible medir la calidad óptica en un ojo aunque sí se midió la CSF en ambos ojos.

La figura 4.6 muestra los datos promedio obtenidos para la razón de Strehl para distinto diámetro pupilar (3 y 4mm) correspondiente al grupo control y DMAE. Para un tamaño pupilar de 3mm se obtuvieron datos de 30 ojos normales (15 sujetos) y un total de 35 ojos patológicos (25 pacientes), sin embargo para 4mm se midieron un total de 28 ojos normales (14 sujetos) y 27 ojos con DMAE (21 pacientes). Los resultados reflejan una disminución de la razón de Strehl para los pacientes con DMAE que es significativa ($p < 0,05$) en los dos diámetros de pupila estudiados. Como ejemplo de este deterioro, la figura 4.7 muestra la imagen de doble paso para un ojo normal y un ojo con DMAE correspondiente al mismo paciente y un diámetro pupilar de 3mm. El efecto de la degeneración macular provoca un ensanchamiento de la imagen, debido tanto a las aberraciones como al scattering consecuencia de la reflexión de la luz en la retina, dañada en el ojo patológico.

Por otro lado, la figura 4.8 muestra los datos promedio correspondiente al RMS para las aberraciones de alto orden (HOA), aberración esférica y coma obtenidos para el grupo control (30 ojos normales) y DMAE (35 ojos patológicos), para un diámetro pupilar de 3mm. La figura claramente refleja un mayor grado de aberraciones para el grupo de pacientes con DMAE que resultó ser significativo ($p < 0,05$) en las aberraciones de alto orden (HOA) y coma. Los resultados para un tamaño de pupila de 4mm mostraron la misma tendencia, un deterioro para el grupo con DMAE, encontrándose diferencias significativas ($p < 0,05$) entre ambos grupos en las aberraciones de alto orden (HOA) y esférica.

Para evaluar el rendimiento visual se midió la CSF. La figura 4.9 presenta la CSF monocular promedio para 30 ojos normales (15 sujetos) y un total de 39 ojos con DMAE (25 pacientes). Se observa que existe un deterioro en el rendimiento visual para los pacientes afectados con la patología que resultó ser significativo ($p < 0,05$). La comparación de las medias para cada frecuencia mostró una disminución significativa ($p < 0,05$) en el rendimiento visual para el grupo con DMAE en al menos cinco frecuencias espaciales: 0,6; 3,8; 5,8; 7,2 y 8,2 ciclos/°.

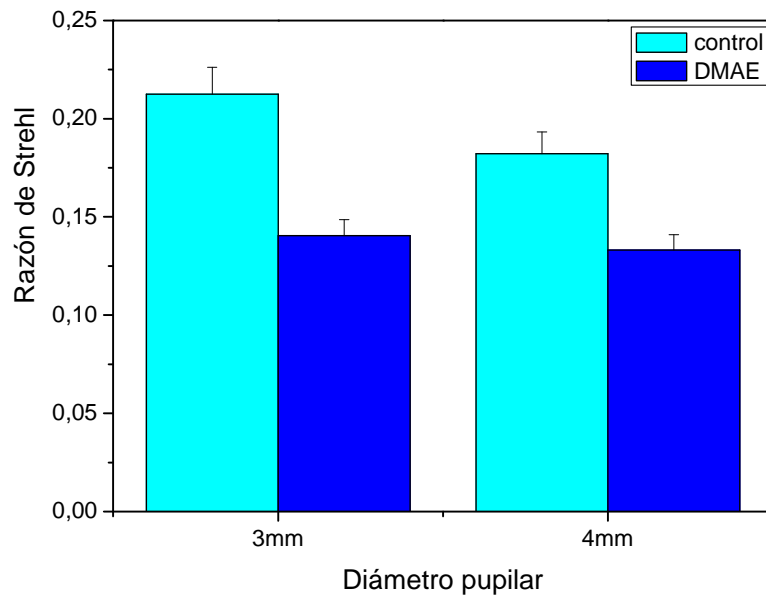


Figura 4.6. Resultados promedio de la razón de Strehl correspondiente al grupo control y DMAE, para distinto diámetro pupilar (3 y 4mm). La figura muestra el error estándar.

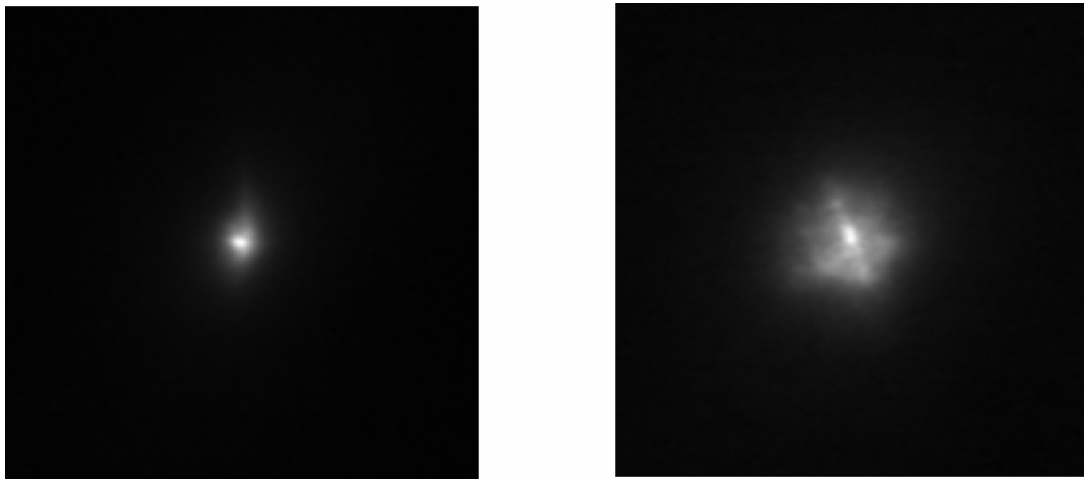


Figura 4.7. Imagen de doble paso correspondiente a un ojo sano (imagen izquierda) y un ojo patológico (imagen derecha) para un paciente con DMAE unilateral, diámetro pupilar de 3mm.

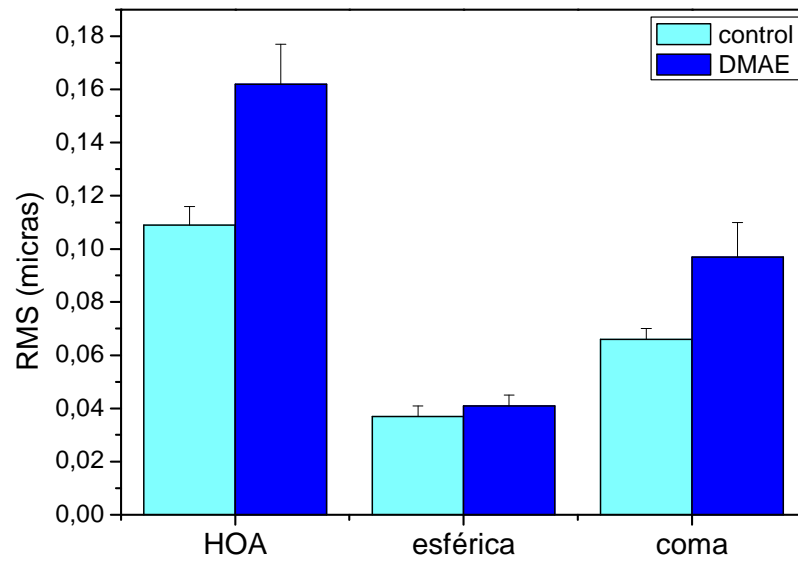


Figura 4.8. Datos promedio correspondientes al RMS para las aberraciones de alto orden (HOA), aberración esférica y coma obtenidos para el grupo control y DMAE, para un diámetro pupilar de 3mm. La figura muestra el error estándar.

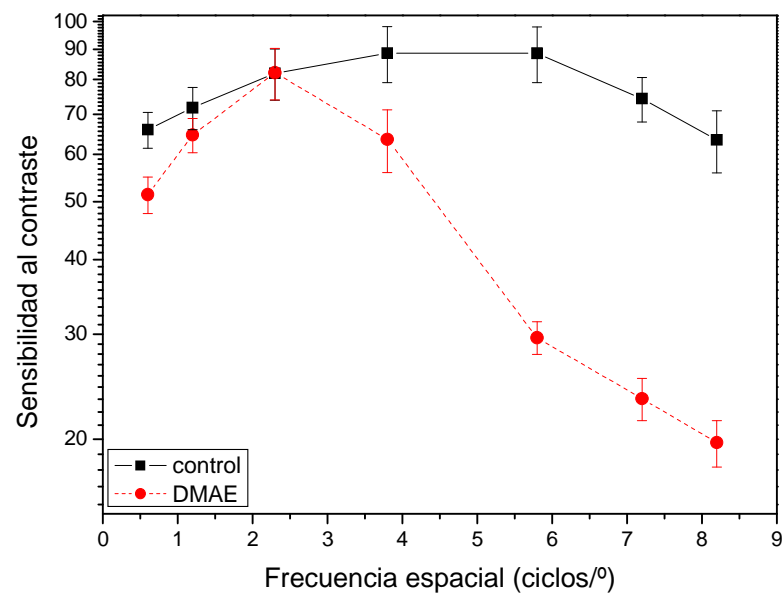


Figura 4.9. CSF monocular media correspondiente al grupo control y DMAE. Los datos incluyen el error estándar de la media.

4.1.1. DISCUSIÓN

Los pacientes afectados con degeneración macular asociada a la edad a menudo refieren una peor calidad visual. El objetivo de estos dos estudios fue analizar la calidad de imagen retiniana mediante dos instrumentos ópticos y evaluar el rendimiento visual en pacientes con DMAE. Posteriormente se compararon los resultados obtenidos con un grupo control, sujetos sin ninguna patología ocular que pudiese afectar a la función visual.

Los resultados obtenidos, tanto en aberrometría como en la técnica de doble paso, mostraron una peor calidad de imagen para pacientes afectados con DMAE, encontrándose diferencias significativas entre el grupo control y DMAE. Podemos comprobar que existe una mayor cantidad de aberraciones y un mayor grado de scattering proveniente de la reflexión de la luz en la retina, para los ojos (o pacientes) afectados con la patología (figuras 4.2, 4.3, 4.6 y 4.8). La disminución en el valor de la razón de Strehl podría deberse a que se trata de una patología retiniana y los pacientes afectados con DMAE con frecuencia presentan elevación del epitelio pigmentario de la retina, hemorragias o exudados que podrían alterar la luz reflejada en la retina aumentando el nivel de scattering. En el caso de las aberraciones, a priori no es de esperar que la óptica de estos pacientes esté deteriorada. Una posible explicación al hecho de que los ojos afectados con DMAE presenten un mayor grado de aberraciones oculares podría ser que la alteración que sufre la luz reflejada en la retina cause la desviación del centroide con respecto a la posición que presentaría un observador sin patología alguna, produciendo un enmascaramiento de los resultados reales sobre aberraciones. No obstante existe una peor calidad de imagen retiniana para los ojos afectados con la patología reflejada en una imagen de doble paso más extensa para un ojo con DMAE que para un ojo sano (figuras 4.4 y 4.7).

Los resultados de estos dos estudios también demuestran un deterioro en el rendimiento visual (CSF) para los ojos (o pacientes) afectados con DMAE (figuras 4.1 y 4.9). A la vista de los resultados puede observarse una mayor reducción de la CSF para las altas y medias frecuencias espaciales en pacientes con DMAE, resultado que está de acuerdo con el obtenido por otros autores (Stangos *et al.*, 1995, Fosse y Valberg, 2001).

Además los resultados objetivos que hemos obtenido sobre calidad de imagen retiniana se corresponden con los obtenidos sobre rendimiento visual de tests psicofísicos como la función de sensibilidad al contraste. Aunque hay estudios que demuestran que la CSF es un importante parámetro para valorar el estado de la función visual en pacientes afectados con DMAE (Monés y Rubin, 2005), es un test que requiere de bastante tiempo y

cooperación por parte de los pacientes, convirtiéndolo en una tarea difícil para personas de edad avanzada, los principales afectados por esta patología. Por lo tanto, los resultados de estos dos trabajos justifican la importancia de utilizar instrumentos ópticos que de forma objetiva pueden facilitar el examen de la función visual en pacientes con DMAE.

Hay que tener en cuenta que una limitación de este trabajo es que se han comparado ojos sanos con ojos patológicos del mismo o distinto sujeto, pero no se han tomado datos para el mismo ojo antes de desarrollar la patología o durante cada fase de la misma (DMAE inicial, intermedia o avanzada). Esta idea abre la posibilidad de, en futuros trabajos, realizar un estudio longitudinal con objeto de caracterizar la evolución temporal de la degeneración macular asociada a la edad, estudiando de forma exhaustiva la influencia de los dos tipos de DMAE (atrófica y húmeda) sobre la calidad de imagen retiniana y en general sobre la función visual y así posibilitar la detección precoz de la misma.

4.2. CALIDAD DE IMAGEN ÓPTICA Y RENDIMIENTO VISUAL EN SUJETOS DIAGNOSTICADOS CON QUERATITIS

Este segundo apartado recoge los resultados obtenidos de dos estudios. En el primero se obtuvieron datos de 15 sujetos afectados con queratitis unilateral, con el fin de comparar los resultados, tanto objetivos como subjetivos, del ojo patológico con los obtenidos en el ojo contralateral (ojo sano).

La figura 4.10 muestra la CSF monocular media para los ojos sanos y patológicos correspondiente a los 15 pacientes afectados con queratitis. Puede observarse que existe un claro deterioro del rendimiento visual en los ojos con queratitis, encontrándose para todos los pacientes un descenso significativo ($p < 0,05$) de la CSF para el ojo patológico con respecto al ojo sano en cinco frecuencias espaciales: 1,5; 9,9; 14,8; 18,5 y 21,2 ciclos/°.

Por otra parte, la figura 4.11 presenta los datos obtenidos de la razón de Strehl correspondiente a los 15 pacientes con queratitis, para un diámetro pupilar de 5mm. Los resultados mostraron un menor valor de la razón de Strehl para el ojo con queratitis que resultó ser significativo ($p < 0,05$) para el 100% de los pacientes. Esta tendencia se mantiene para un diámetro pupilar de 4mm, existiendo un mayor deterioro en la razón de Strehl al aumentar el tamaño de pupila, resultado que coincide con el reflejado por otros autores (Díaz-Doutón *et al.*, 2006). A la vista de los resultados encontramos una excelente concordancia entre el rendimiento visual y los datos proporcionados por la técnica de doble paso, existiendo simultáneamente una disminución de la CSF y la razón de Strehl para el ojo con queratitis. La figura 4.12 muestra la imagen de doble paso correspondiente al ojo sano y patológico de un paciente afectado con queratitis, para distinto diámetro pupilar (4 y 5mm). La figura refleja el efecto de la queratitis, encontrándose una imagen de doble paso más extensa y, por lo tanto, una peor calidad de imagen retiniana para el ojo patológico.

Por otra parte, se obtuvo un aumento del RMS para las aberraciones de alto orden (HOA) en los ojos afectados con queratitis (figura 4.13), que resultó ser significativo ($p < 0,05$) para 8 pacientes (53,3%). Con respecto a la aberración esférica, los resultados mostraron un deterioro significativo para los ojos patológicos en 14 pacientes (93,3%). Por último, los datos obtenidos para la aberración del coma también reflejaron un deterioro para los ojos con queratitis, significativo para el 100% de los pacientes. Puede comprobarse que el número de pacientes para los cuales el aumento de las aberraciones oculares es significativo depende del tipo de aberración estudiada. La figura 4.14 muestra el mapa de

aberraciones (incluyendo las aberraciones de alto orden desde el tercer hasta el sexto orden) para el ojo sano y patológico de un mismo paciente con queratitis y un diámetro pupilar de 5mm.

A la vista de estos resultados encontramos que la relación entre el deterioro de la calidad de imagen retiniana, reflejado por el aumento de las aberraciones oculares, y el rendimiento visual (CSF) era menor que la obtenida con la técnica de doble paso, ya que la disminución en la razón de Strehl y en la CSF fue significativo para todos los pacientes. Cabe recordar que la información que proporciona la técnica de doble paso incluye el efecto producido tanto por las aberraciones como por el scattering ocular, lo que parece indicar una influencia importante del scattering en pacientes afectados con queratitis.

Pese a que la agudeza visual es el parámetro más comúnmente utilizado para evaluar la calidad visual, los datos obtenidos mostraron que la agudeza visual del ojo patológico con respecto a la encontrada en el ojo sano era significativamente menor ($p < 0,05$) en sólo siete (46,7%) de los 15 pacientes estudiados. Por ello, los resultados de este trabajo justifican la importancia de utilizar otros criterios, como la medida de la CSF junto con datos obtenidos de calidad de imagen retiniana mediante instrumentos ópticos, que permiten caracterizar la función visual en pacientes con queratitis de una forma más completa que la medida de la agudeza visual.

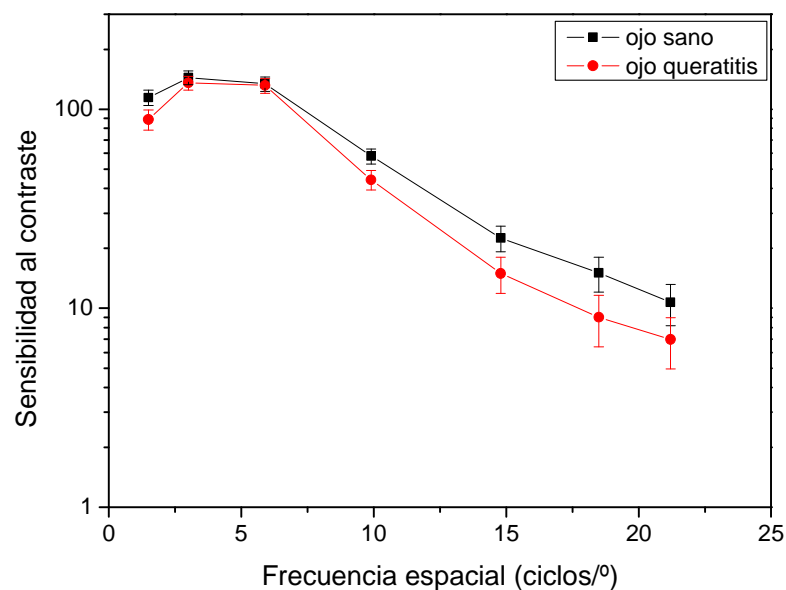


Figura 4.10. CSF monocular media para los ojos sanos y patológicos correspondiente a los 15 pacientes afectados con queratitis. Los datos incluyen el error estándar de la media.

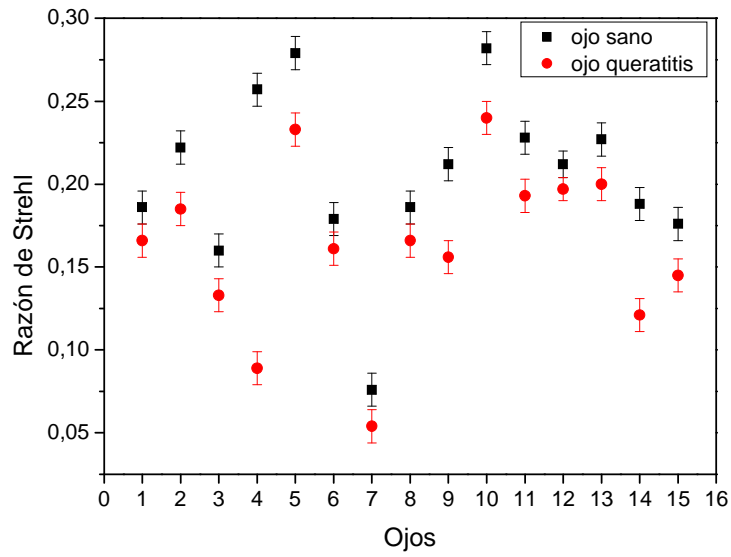


Figura 4.11. Datos de la razón de Strehl para los ojos sanos y patológicos correspondiente a los 15 pacientes con queratitis, para un tamaño de pupila de 5mm. La figura muestra el error estándar.

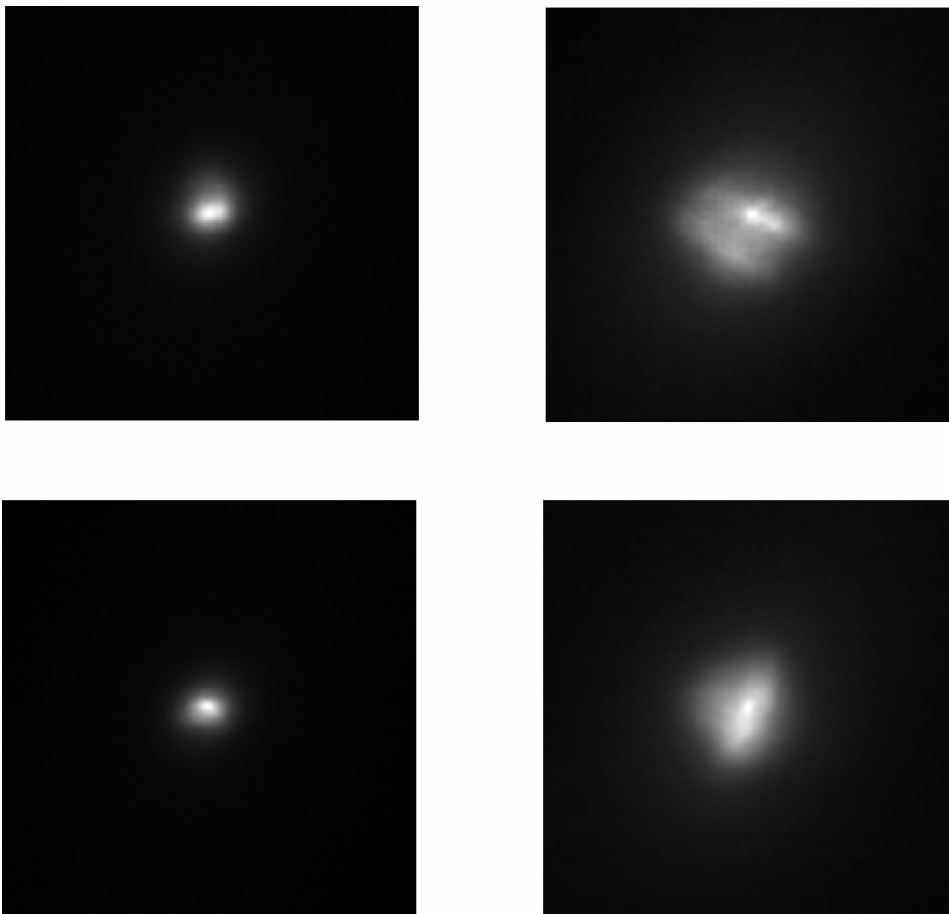


Figura 4.12. Imagen de doble paso para un paciente con queratitis. Arriba-izquierda: ojo sano con pupila 5mm; arriba-derecha: ojo con queratitis con pupila 5mm; abajo-izquierda: ojo sano con pupila 4mm; abajo-derecha: ojo con queratitis con pupila 4mm.

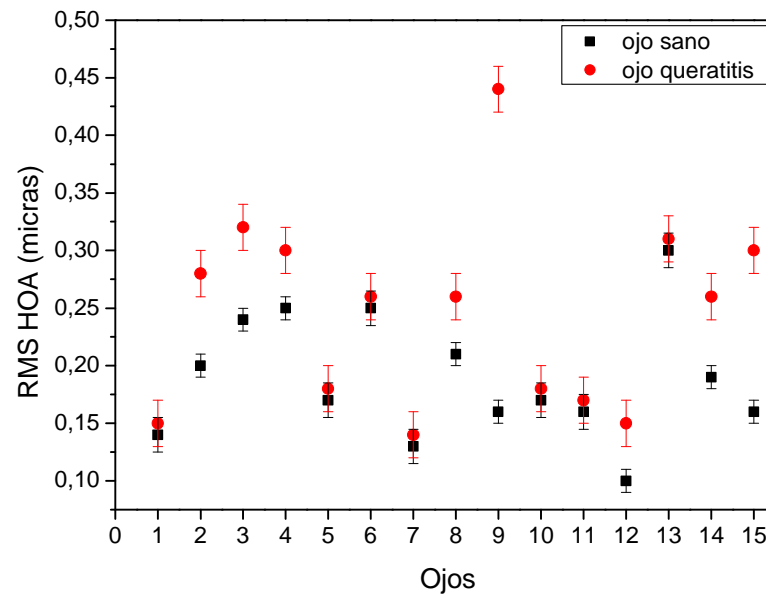


Figura 4.13. RMS para las aberraciones de alto orden (HOA) correspondiente a los 15 pacientes con queratitis, para un diámetro pupilar de 5mm.

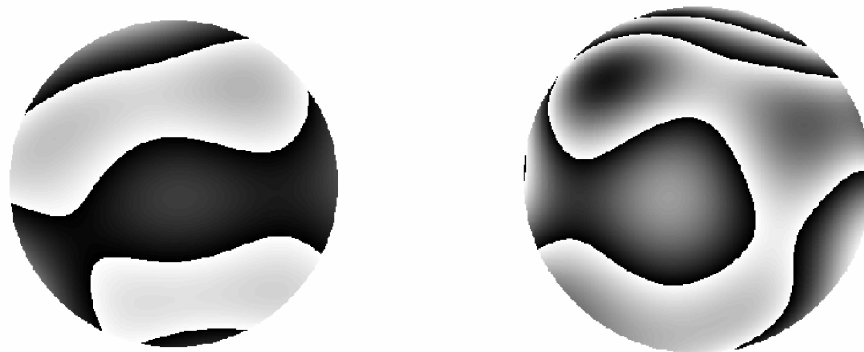


Figura 4.14. Mapa de aberraciones (incluyendo las aberraciones de alto orden desde el tercer hasta el sexto orden) para el ojo sano (imagen izquierda) y el ojo patológico (imagen derecha) de un paciente con queratitis, para un diámetro pupilar de 5mm.

El siguiente estudio se realizó con 20 pacientes con queratitis a los que se les hizo un seguimiento temporal, con objeto de poder comparar resultados durante la forma activa de la queratitis y después de la resolución de la misma. Las características correspondientes a este grupo de pacientes se describen en el capítulo Metodología (apartado 3).

Presentamos en este capítulo los resultados obtenidos en este estudio recogidos en 3 apartados. En primer lugar (apartado 4.2.1) mostramos los resultados obtenidos para 18 pacientes con queratitis unilateral, donde comparamos los datos de los 18 ojos sanos con los obtenidos para los 18 ojos patológicos (ojo contralateral). Posteriormente veremos (apartado 4.2.2) los resultados para 10 pacientes (8 unilateral y 2 bilateral) con un total de 12 ojos estudiados, donde se compara la calidad visual de los ojos patológicos durante la queratitis y después de la resolución de la misma. De estos 10 pacientes, comparamos los resultados obtenidos para los 8 pacientes con queratitis unilateral después de la resolución de la patología con los obtenidos para los 8 ojos sanos, con objeto de comprobar si una vez finalizado el tratamiento médico se habían igualado los valores alcanzados por los ojos sanos (apartado 4.2.3). Por último (apartado 4.2.4) muestra la discusión sobre los resultados obtenidos en este estudio.

4.2.1 COMPARACIÓN ENTRE OJOS CON QUERATITIS ANTES DE INICIAR EL TRATAMIENTO Y OJOS SANOS

La tabla 3 muestra los datos obtenidos (media y desviación estándar) para los 18 pacientes con queratitis unilateral correspondiente a los parámetros ópticos de calidad de imagen: razón de Strehl, RMS para las aberraciones de alto orden (HOA), aberración esférica y coma. Puede comprobarse que para los dos tamaños de pupila estudiados (4 y 5mm) los ojos con queratitis desarrollan peor calidad óptica encontrándose diferencias significativas con respecto a los ojos sanos. Así, para un diámetro pupilar de 5mm, la razón de Strehl era menor para todos los ojos con queratitis, siendo esta disminución significativa ($p < 0,05$) en 15 pacientes (83,3%). Para un tamaño de pupila de 4mm encontramos la misma tendencia, un deterioro en la razón de Strehl para todos los ojos afectados con queratitis, que resultó significativo para los mismos 15 pacientes. Los resultados obtenidos reflejan, por tanto, una peor calidad de imagen en los ojos patológicos. Como ejemplo de ello, la figura 4.15 muestra la imagen de doble paso para un ojo sano y un ojo con queratitis herpética de un mismo paciente con diámetro pupilar de 5mm, en el que encontramos diferencias significativas en la razón de Strehl entre ambos ojos. El efecto de la queratitis es visible en la imagen de doble paso, mostrando una imagen más extensa el ojo patológico y, por tanto, una peor calidad óptica.

		Razón Strehl	HOA (μm)	Esférica (μm)	Coma (μm)
5mm	Queratitis	0,16 \pm 0,05	0,26 \pm 0,09	0,12 \pm 0,04	0,15 \pm 0,03
	Sano	0,23 \pm 0,04	0,12 \pm 0,05	0,07 \pm 0,04	0,10 \pm 0,03
4mm	Queratitis	0,17 \pm 0,04	0,21 \pm 0,07	0,06 \pm 0,01	0,10 \pm 0,03
	Sano	0,24 \pm 0,05	0,14 \pm 0,05	0,03 \pm 0,01	0,05 \pm 0,01

Tabla 3. Datos (media y desviación estándar) para los ojos con queratitis y los ojos sanos correspondientes a los parámetros ópticos: razón de Strehl, RMS para las aberraciones de alto orden (HOA), aberración esférica y coma.

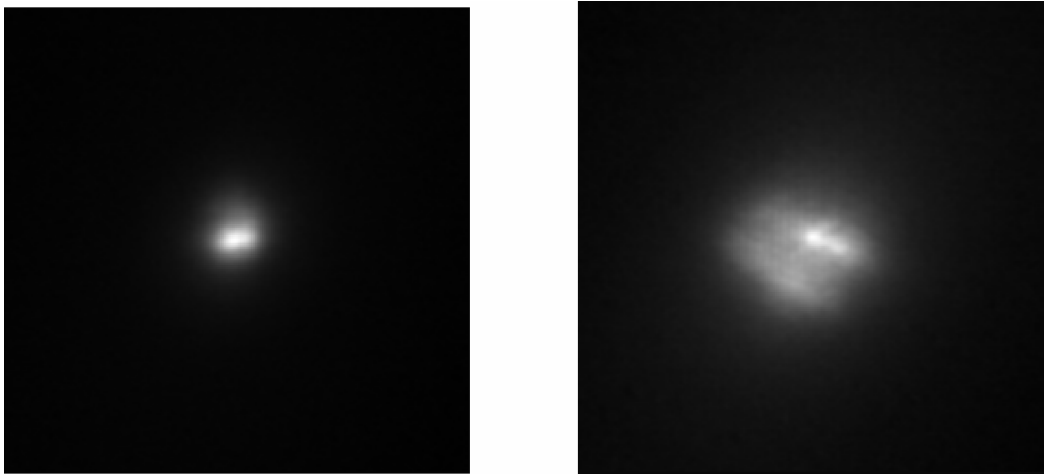


Figura 4.15. Imagen de doble paso correspondiente a un ojo sano (imagen izquierda) y un ojo patológico (imagen derecha) para un paciente con queratitis herpética unilateral, diámetro pupilar de 5mm.

Por otro lado, los resultados sobre aberrometría confirman este deterioro en los ojos afectados con queratitis, encontrándose un mayor grado de aberraciones en todos los ojos patológicos. Para un diámetro pupilar de 5mm, este deterioro fue significativo ($p < 0,05$) en 13 (72,2%), 16 (88,8%) y 16 (88,8%) pacientes, para las aberraciones de alto orden (HOA), esférica y coma, respectivamente. Para un tamaño de pupila de 4mm, encontramos diferencias significativas en 15 (83,3%), 15 (83,3%) y 13 (72,2%) pacientes, respectivamente.

La figura 4.16 muestra la CSF monocular media para los ojos sanos y los ojos patológicos correspondiente a los 18 pacientes con queratitis unilateral. La figura refleja un claro deterioro del rendimiento visual (menor CSF) para los ojos afectados con queratitis, que resultó significativo ($p < 0,05$) para todos los pacientes. En un análisis individual, la disminución del rendimiento visual del ojo patológico con respecto al ojo sano fue

significativa ($p < 0,05$) en al menos cinco frecuencias espaciales: 1,5; 9,9; 14,8; 18,5 y 21,2 ciclos/°.

Este estudio también muestra la correlación que existe entre el rendimiento visual (CSF) y los parámetros ópticos medidos para valorar la calidad de imagen retiniana: razón de Strehl, RMS para las aberraciones de alto orden (HOA), aberración esférica y coma. Se encontró una correlación significativa ($p < 0,05$) entre la CSF y la calidad óptica para los ojos con queratitis y un diámetro pupilar de 5mm, con coeficientes de correlación $r=0,52$ y $r=0,50$ para la razón de Strehl y HOA siendo $r=0,17$ y $r=0,20$ para la aberración esférica y coma, respectivamente. Comprobamos que existía también una correlación significativa ($p < 0,05$) entre la CSF y los parámetros ópticos para los ojos con queratitis con un diámetro pupilar de 4mm, y para los ojos sanos y ambos tamaños de pupila estudiados (4 y 5mm).

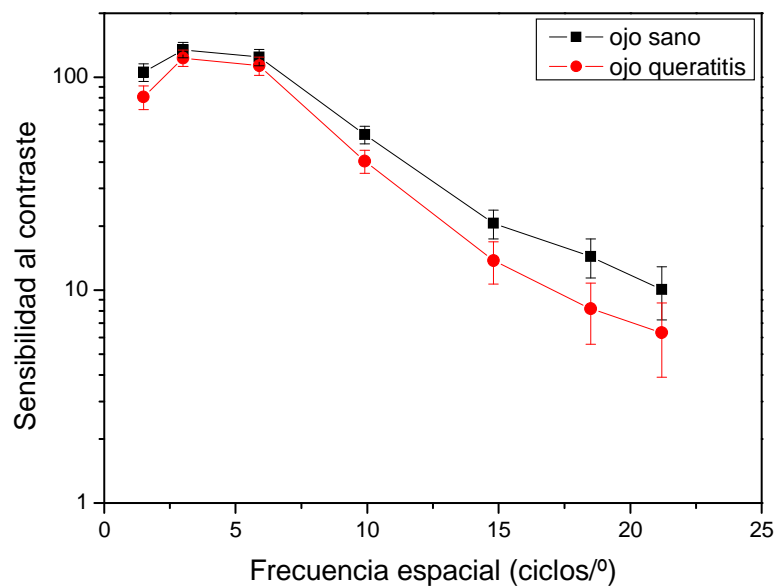


Figura 4.16. CSF monocular media para los ojos sanos y patológicos correspondiente a los 18 pacientes afectados con queratitis unilateral. Los datos incluyen el error estándar de la media.

4.2.2 COMPARACIÓN ENTRE OJOS CON QUERATITIS ANTES DE INICIAR EL TRATAMIENTO Y DESPUÉS DE LA RESOLUCIÓN DE LA PATOLOGÍA

La tabla 4 presenta los datos (media y desviación estándar) de los parámetros ópticos medidos: razón de Strehl, RMS para las aberraciones de alto orden (HOA), aberración esférica y coma, correspondiente a los 10 pacientes con queratitis (8 unilateral y 2 bilateral)

antes de iniciar el tratamiento y después de la resolución de la patología, para un diámetro pupilar de 4 y 5mm. Puede comprobarse que existe una mejora significativa ($p < 0,05$) de todos los parámetros ópticos después de la resolución de la queratitis. Así, obtuvimos que la razón de Strehl después de la resolución aumentaba de forma significativa ($p < 0,05$) para 9 de los 12 ojos estudiados (75% de los pacientes), para los dos diámetros de pupila (4 y 5mm). Un ejemplo de esta mejora en la calidad óptica queda reflejado en la figura 4.17, que muestra la imagen de doble paso para un ojo con queratitis y para el mismo ojo después de la resolución de la patología, con diferencias significativas en la razón de Strehl y correspondiente a un diámetro pupilar de 5mm. Observamos una imagen más extensa antes de iniciar el tratamiento que se vuelve más pequeña y concentrada tras la resolución de la queratitis.

		Razón Strehl	HOA (μm)	Esférica (μm)	Coma (μm)
5mm	Queratitis	0,15 \pm 0,04	0,30 \pm 0,12	0,13 \pm 0,06	0,17 \pm 0,08
	Después de la resolución	0,19 \pm 0,04	0,18 \pm 0,10	0,09 \pm 0,04	0,13 \pm 0,05
4mm	Queratitis	0,16 \pm 0,04	0,22 \pm 0,09	0,07 \pm 0,02	0,11 \pm 0,04
	Después de la resolución	0,21 \pm 0,04	0,18 \pm 0,09	0,04 \pm 0,02	0,08 \pm 0,04

Tabla 4. Datos (media y desviación estándar) para los 12 ojos con queratitis (10 pacientes) y los mismos ojos tras la resolución de la patología, correspondientes a los parámetros ópticos: razón de Strehl, RMS para las aberraciones de alto orden (HOA), aberración esférica y coma.

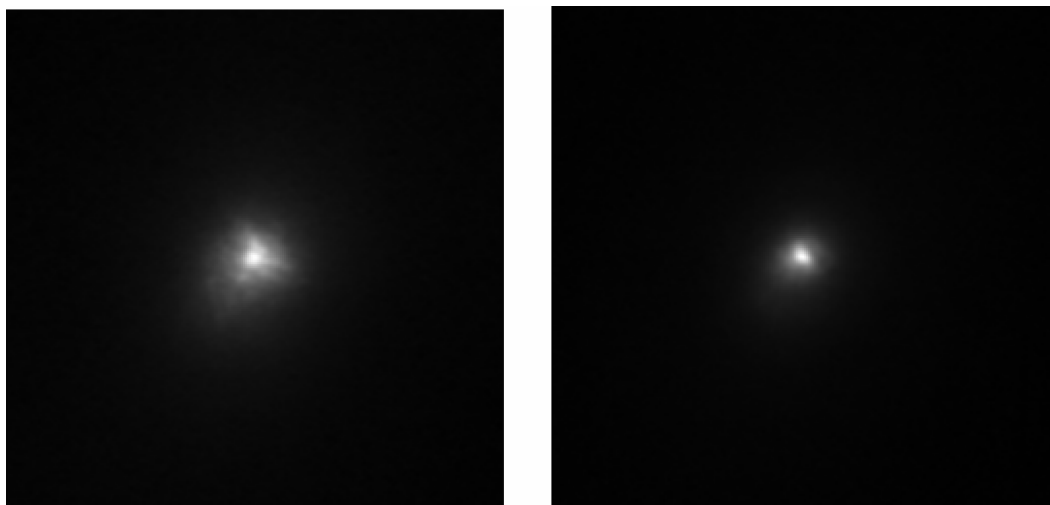


Figura 4.17. Imagen de doble paso correspondiente a un ojo con queratitis (imagen izquierda) y el mismo ojo después de la resolución (imagen derecha) para un diámetro pupilar de 5mm.

Esta mejor calidad óptica tras la resolución de la queratitis queda confirmada con los datos obtenidos de la aberrometría, menor grado de aberraciones una vez tratada la patología para los dos tamaños de pupila estudiados (4 y 5mm). Los resultados mostraron una reducción en las aberraciones oculares que resultó significativa para el 100% de los pacientes a excepción del coma (5mm), siendo en este caso la mejora en la calidad óptica significativa para el 90,9% de los pacientes.

Con respecto al rendimiento visual se obtuvo una mejora significativa ($p<0,05$) de la CSF después de la resolución de la queratitis. En un análisis individual, el aumento del rendimiento visual tras finalizar la queratitis con el obtenido durante la forma activa de la patología fue significativo ($p<0,05$) para todos los pacientes en al menos cinco frecuencias espaciales: 1,5; 9,9; 14,8; 18,5 y 21,2 ciclos/º.

4.2.3 COMPARACIÓN ENTRE OJOS CON QUERATITIS DESPUÉS DE LA RESOLUCIÓN DE LA PATOLOGÍA Y OJOS SANOS

En este último apartado se obtuvieron datos para los 8 pacientes con queratitis unilateral, pertenecientes a los 10 pacientes del grupo estudiado anteriormente. De esta forma pudimos comparar los resultados obtenidos tras la resolución de la queratitis con los obtenidos en los ojos sanos (ojo contralateral), con el fin de comprobar si una vez finalizado el tratamiento médico se habían igualado los valores de calidad visual alcanzados por los ojos sanos. La tabla 5 muestra los datos (media y desviación estándar) correspondiente a los parámetros ópticos medidos: razón de Strehl, RMS para las aberraciones de alto orden (HOA), aberración esférica y coma; para los 8 ojos patológicos tras la resolución de la queratitis y para los 8 ojos sanos. Puede comprobarse que una vez finalizada la queratitis sigue existiendo un deterioro significativo ($p<0,05$) de la calidad óptica (menor valor de la razón de Strehl y mayor cantidad de aberraciones) para los dos tamaños de pupila estudiados (4 y 5mm). Así, obtuvimos un menor valor para la razón de Strehl tras la resolución de la queratitis que fue significativo ($p<0,05$) en 7 pacientes.

		Razón Strehl	HOA (μm)	Esférica (μm)	Coma (μm)
5mm	Después de la resolución	0,18 \pm 0,04	0,21 \pm 0,14	0,10 \pm 0,05	0,13 \pm 0,11
	Sano	0,22 \pm 0,03	0,14 \pm 0,08	0,08 \pm 0,06	0,09 \pm 0,06
4mm	Después de la resolución	0,19 \pm 0,05	0,21 \pm 0,07	0,05 \pm 0,03	0,09 \pm 0,06
	Sano	0,25 \pm 0,07	0,15 \pm 0,04	0,03 \pm 0,02	0,05 \pm 0,02

Tabla 5. Datos (media y desviación estándar) para los ojos sanos y los ojos patológicos tras la resolución de la queratitis (8 pacientes con queratitis unilateral), correspondientes a los parámetros ópticos: razón de Strehl, RMS para las aberraciones de alto orden (HOA), aberración esférica y coma.

En la figura 4.18 presentamos la CSF monocular promedio para estos 8 pacientes con queratitis unilateral, correspondiente a los ojos patológicos tras la resolución de la queratitis y a los ojos sanos. Observamos un menor rendimiento visual (CSF) para los ojos con queratitis, siendo este deterioro significativo ($p < 0,05$). Un análisis individual mostró que, para todos los pacientes, los ojos con queratitis tras la resolución de la patología presentaban un deterioro significativo ($p < 0,05$) en la CSF con respecto a los ojos sanos en al menos cuatro frecuencias espaciales.

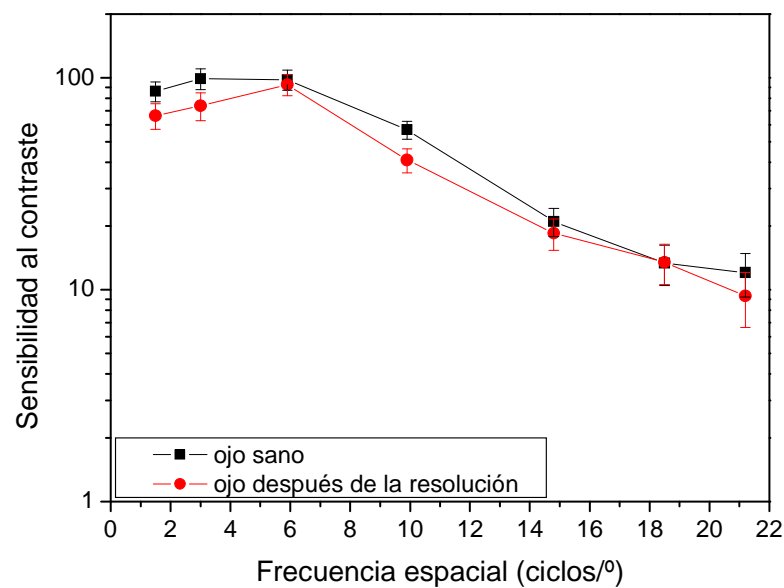


Figura 4.18. CSF monocular media para los ojos sanos y patológicos después de la resolución de la queratitis correspondiente a los 8 pacientes afectados con queratitis unilateral. Los datos incluyen el error estándar de la media.

4.2.4 DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos en estos dos estudios demuestran que, en pacientes con queratitis unilateral, existen diferencias significativas ($p < 0,05$) entre el ojo patológico y el ojo sano, mostrando los ojos afectados con queratitis una peor calidad de imagen retiniana (mayor grado de aberraciones oculares y un menor valor de la razón de Strehl) además de un deterioro del rendimiento visual (figuras 4.10, 4.11, 4.13 y 4.16 y tabla 3).

Por otra parte, pudimos comprobar que para los 10 pacientes (12 ojos) examinados tras la resolución de la patología también existían diferencias significativas entre los datos obtenidos para los ojos con queratitis y los encontrados en los mismos ojos tras la resolución de la queratitis, encontrándose en todos los pacientes, un aumento de la calidad óptica y del rendimiento visual (CSF) al finalizar la queratitis (tabla 4). Sin embargo, al comparar los resultados de los ojos patológicos después de la resolución de la queratitis con los obtenidos para los ojos sanos (ojo contralateral), los datos mostraron que, aun después de haber sido tratada la patología, sigue existiendo de forma significativa una peor calidad óptica y un menor rendimiento visual para los ojos que inicialmente presentaban queratitis (figura 4.18 y tabla 5).

En cuanto a los resultados obtenidos sobre agudeza visual, pudimos comprobar en el primer estudio realizado, que existía una menor AV en el ojo con queratitis que era significativa sólo en 7 (47%) de los 15 pacientes examinados. Por otra parte, el segundo estudio mostró una agudeza visual Snellen menor de una a cuatro líneas (6/15-6/7,5) para el ojo afectado con queratitis en sólo 10 pacientes (56%) mientras que para los otros 8 pacientes (44%) la AV era la misma en ambos ojos (6/6). Estos resultados justifican que, pese a ser comúnmente utilizada la medida de la agudeza visual en la práctica optométrica, conviene estudiar otros parámetros de la función visual como la sensibilidad al contraste con objeto de valorar de forma más precisa el rendimiento visual. En nuestro caso, los pacientes afectados con queratitis presentan una mayor disminución de la CSF en las altas frecuencias espaciales, que puede deberse a que un mayor grado de aberraciones o scattering ocular influyen principalmente en las altas frecuencias de la MTF y, por tanto, en la CSF.

El deterioro en la calidad óptica encontrado en los pacientes con queratitis puede ser debido a los cambios que ocurren durante el proceso inflamatorio (úlceras, lesiones epiteliales, infiltrados corneales e incluso leucomas) que podrían modificar las propiedades ópticas de la córnea (cambios en el espesor y transparencia de la córnea y variación del

índice de refracción), alterando la trayectoria de la luz que alcanza la superficie corneal con el consecuente aumento de las aberraciones y el scattering ocular.

Los resultados de estos dos estudios reflejan, tanto en la aberrometría como en la técnica de doble paso, la misma tendencia obteniéndose una peor calidad óptica para los ojos afectados con queratitis. Sin embargo, hemos comprobado que la correlación que existe entre el rendimiento visual (CSF) y los parámetros ópticos difiere, encontrando un mayor coeficiente de correlación para la razón de Strehl y las aberraciones de alto orden (HOA) siendo, por otra parte, menor para la aberración esférica y el coma. Estos datos muestran lo reflejado en otros estudios (Marsack *et al.*, 2004) en los que la correlación entre la calidad óptica y el rendimiento visual varía según la métrica utilizada.

Hay que tener en cuenta que una limitación de este trabajo es que no fue posible medir los parámetros correspondientes a la calidad óptica antes de que la queratitis se desarrollara, para una posterior comparación con los obtenidos durante y después de la resolución de la patología. Este hecho hizo que sólo fuera posible comparar estos datos con los que se tomaron en el ojo sano (ojo contralateral), por lo que es importante considerar el efecto de las diferencias interoculares (Jiménez *et al.*, 2003, Jiménez *et al.*, 2008). Hay estudios (Jiménez *et al.*, 2008) que demuestran que en sujetos con ambos ojos sanos existen diferencias interoculares en la CSF monocular aunque no son significativas ($p > 0,05$). Sin embargo, los resultados de este trabajo confirman que existe un deterioro significativo en el rendimiento visual (CSF) tras la resolución de la queratitis con respecto al encontrado en los ojos sanos. Ello justifica que aun después de la resolución de los signos inflamatorios con los que cursa la queratitis y pese a haber alcanzado los valores de agudeza visual encontrados en los ojos sanos, sigue existiendo un deterioro significativo en la calidad óptica que influye en el rendimiento visual (CSF).

Como resumen podemos decir que los resultados obtenidos en estos dos estudios demuestran que los instrumentos ópticos utilizados para medir de forma objetiva la calidad de imagen retiniana proporcionan información esencial sobre una importante patología ocular como es la queratitis. De esta forma, los datos obtenidos de aberrometría y la técnica de doble paso permiten detectar diferencias en la calidad óptica entre el ojo patológico y el ojo sano de pacientes afectados con queratitis, mostrando buena correlación con el rendimiento visual (CSF). Así, creemos que nuestros resultados justifican la importancia de utilizar instrumentos ópticos en la valoración de la función visual ya que consumen menos tiempo que tests psicofísicos como la CSF y necesitan de menos cooperación por parte del paciente. Además, los datos obtenidos en pacientes con queratitis confirman que tras la

resolución de la patología la calidad óptica (aberraciones y scattering ocular) y la función de sensibilidad al contraste quedan deterioradas aun cuando la agudeza visual alcanza valores equivalentes a los encontrados en los ojos sanos.

5. CONCLUSIONES

CONCLUSIONS

5.1. CONCLUSIONES

1. Hemos comprobado que para los pacientes con degeneración macular asociada a la edad existe una disminución en la razón de Strehl con respecto al grupo control, lo que indica una peor calidad de imagen retiniana. Estos pacientes a menudo presentan elevación del epitelio pigmentario de la retina, hemorragias, exudados y otras alteraciones en la retina, principales responsables del aumento del scattering y pérdida del contraste y calidad en la imagen retiniana.
2. Los resultados obtenidos para los pacientes con DMAE también muestran más cantidad de aberraciones, encontrándose un mayor RMS tanto para las aberraciones de alto orden (HOA), aberración esférica y coma con respecto al grupo control. Sin embargo, a priori no es de esperar que la óptica de estos pacientes esté deteriorada puesto que se trata de una patología retiniana. Una posible explicación al hecho de que los ojos afectados con DMAE presenten un mayor grado de aberraciones oculares podría ser que la alteración que sufre la luz reflejada en la retina cause la desviación del centroide con respecto a la posición que ocuparía en un observador sin patología alguna, produciendo un enmascaramiento de los resultados reales sobre aberraciones.
3. Para los pacientes con queratitis los resultados reflejan un deterioro en la calidad óptica (mayor cantidad de aberraciones y un menor valor para la razón de Strehl) y un peor rendimiento visual en el ojo patológico, el cual sufría una mejora de todos los parámetros ópticos y de la CSF tras la resolución de la queratitis. Sin embargo, aun finalizada la queratitis, seguía existiendo un deterioro en la calidad óptica y en el rendimiento visual, que se mantiene incluso cuando se han alcanzado valores de agudeza visual equivalentes a los encontrados en los ojos sanos, debido principalmente a las alteraciones que sufre la superficie corneal durante el transcurso de la patología.
4. Hemos comprobado que los resultados obtenidos para los pacientes con queratitis muestran una mayor correlación entre la disminución del rendimiento visual y la razón de Strehl que la encontrada para el rendimiento visual y las

aberraciones oculares. Puesto que la razón de Strehl permite evaluar de forma completa el rendimiento óptico del ojo, incluyendo información tanto de las aberraciones como del scattering, parece ser que éste último es un factor determinante en pacientes con queratitis.

5. Una limitación a este trabajo es que sólo fue posible comparar los datos de calidad óptica y rendimiento visual de los ojos patológicos con los obtenidos para el ojo sano (ojo contralateral) del mismo paciente, sin poder evaluar la función visual en el ojo enfermo antes de desarrollar la patología. Por lo tanto, hemos tenido en cuenta considerar en los resultados obtenidos el efecto de las diferencias interoculares.
6. Es importante destacar que para las dos patologías estudiadas, DMAE y queratitis, hemos comprobado que los datos objetivos sobre calidad óptica se corresponden con los resultados de funciones psicofísicas, como la función de sensibilidad al contraste, que de manera subjetiva permiten valorar el rendimiento visual. Es importante considerar este aspecto, ya que el uso de tests psicofísicos puede resultar una tarea difícil para las personas de edad avanzada puesto que requieren de mucho tiempo y cooperación por parte del paciente.
7. Los resultados de este trabajo justifican la importancia de valorar, mediante técnicas objetivas, la calidad de la imagen retiniana en patologías oculares como la degeneración macular asociada a la edad o la queratitis, extendiendo así su uso más allá de técnicas quirúrgicas de emetropización como la cirugía refractiva o de cataratas.
8. Por último, y aunque no se trata propiamente de una conclusión, nuestros resultados reflejan la posibilidad de utilizar los dispositivos ópticos en un estudio exhaustivo que permita caracterizar de forma objetiva la evolución temporal de ambas patologías, con objeto de establecer un diagnóstico precoz, aspecto clave para un tratamiento exitoso. Esto permitiría la incorporación definitiva de técnicas objetivas tanto en la práctica clínica de la optometría como de la oftalmología para una completa evaluación de la calidad óptica del ojo.

5.2. CONCLUSIONS

1. We have confirmed that for the patients with age-related macular degeneration the Strehl ratio declines with respect to control, indicating lower retinal-image quality. These patients often present greater pigment epithelium of the retina, haemorrhages, exudates, and other alterations in the retina, the main factors responsible for the increase in intraocular scattering and loss of retinal-image contrast and quality.
2. The results for patients with ARMD also show a higher quantity of aberrations, with a greater RMS found for the high-order aberrations (HOA), spherical aberrations, and coma aberrations with respect to the control group. However, the optics of these patients would not *a priori* be expected to be deteriorated, given that it is a retinal pathology. One possible explanation for the fact that the eyes affected by ARMD present greater ocular aberrations is that the alteration that the reflected light undergoes in the retina causes the deviation of the centroid with respect to the position that would be occupied without any pathology, this masking the real results.
3. For patients with keratitis, the results reflect a deterioration in optical quality (greater quantity of aberrations and a lower value for the Strehl ratio) and worse visual performance in the pathological eye, which would undergo an improvement of all the optical parameters and of the CSF after the resolution of the keratitis. However, even after the keratitis is ended, a deterioration of optical quality and visual performance continues, even when the visual-acuity values reached are equivalent to those found in healthy eyes, due primarily to the alterations that the corneal surface undergoes during the course of the pathology.
4. It was confirmed that the results for the patients with keratitis show a higher correlation between the decrease in visual performance and the Strehl ratio than that found for visual performance and ocular aberrations. Given that the Strehl ratio permits a complete evaluation of optical performance, including information

both of the aberrations as well as scattering, it appears that the latter is a determining factor in patients with keratitis.

5. Without a doubt, one limitation of this work is that it was possible to compare only the data for optical quality and visual performance of the pathological eyes with those found for the healthy fellow eye of the same patient, without the possibility of evaluating the visual function in the affected eye before the pathology developed. Therefore, in the results, we have taken into account the effect of interocular differences.
6. It is important to emphasize that for the two pathologies studied, ARMD and keratitis, we have confirmed that the objective data on optical quality correspond to the results of psychophysical tests, such as contrast-sensitivity function, which subjectively enables an evaluation of visual performance. It is important to consider this aspect, since the use of psychophysical tests can prove to be difficult tasks for the elderly for the time and cooperation required from the patient.
7. The results of this work justify the importance of evaluating, by objective techniques, the retinal-image quality in ocular pathologies such as age-related macular degeneration or keratitis, thus extending their use beyond surgical techniques of emmetropization such as refractive surgery or cataracts.
8. Finally, although this is not a conclusion in itself, our results reflect the possibility of using the optical devices in an exhaustive study that enables the objective characterization of the temporal evolution of both pathologies, in order to establish an early diagnosis, which is key to successful treatment. This would enable the definitive incorporation of objective techniques both in clinical practice of optometry as well as ophthalmology for a complete evaluation of the optical quality of the eye.

6. BIBLIOGRAFÍA

6. BIBLIOGRAFÍA

- Age-Related Eye Disease Study Research Group (2001). A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report no. 8. *Archives of Ophthalmology* **119**, 1417-1436.
- Age-Related Eye Disease Study Research Group (2007). The relationship of dietary carotenoid and vitamin A, E, and C intake with age-related macular degeneration in a case-control study: AREDS report no. 22. *Archives of Ophthalmology* **125**, 1225-1232.
- Agirretxe, I. R., Relloso, M. A. C. and Durán de la Colina, J. A. (1998). Queratitis infecciosa. *Medicine* **7**, 4785-4790.
- Alster, Y., Bressler, N. M., Bressler, S. B., Brimacombe, J. A., Crompton, R. M., Duh, Y. J., Gabel, V. P., Heier, J. S., Ip, M. S., Loewenstein, A., Packo, K. H., Stur, M. and Toaff, T. (2005). Preferential hyperacuity perimeter (PreView PHP) for detecting choroidal neovascularisation study. *Ophthalmology* **112**, 1758-1765.
- Amsler, M. (1953). Earliest symptoms of disease of the macula. *British Journal of Ophthalmology* **37**, 521-537.
- Arden, G. B. and Wolf, J. E. (2004). Colour vision testing as an aid to diagnosis and management of age related maculopathy. *British Journal of Ophthalmology* **88**, 1180-1185.
- Arrúa, M., Laspina, F., Samudio, M., Fariña, N., Cibils, D., Sanabria, R., Carpinelli, L., Stanley, J. and Kaspar, H. (2008). Infectious Keratitis: clinical and microbiological characteristics. 2003-2006 period. *Memorias del Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud* **6**, 5-14.
- Augustin, A. J., Offermann, I., Lutz, J., Schmidt-Erfurth, U. and Tornambes, P. (2005). Comparison of the original amsler grid with the modified amsler grid: results for patients with age-related macular degeneration. *Retina* **25**, 443-445.
- Bansback, N., Czoski-Murray, C., Carlton, J., Lewis, G., Hughes, L., Espallargues, M., Brand, C. and Brazier, J. (2007). Determinants of health related quality of life and health state utility in patients with age related macular degeneration: the association of contrast sensitivity and visual acuity. *Quality of Life Research* **16**, 533-543.

- Cruickshanks, K. J., Klein, R., Klein, B. E. K. and Nondahl, D. M. (2001). Sunlight and the 5-year incidence of early age-related maculopathy. *Archives of Ophthalmology* **119**, 246-250.
- D'Amico, D. J. and Bird, A. C. (2004). VEGF Inhibition Study In Ocular Neovascularization-1 (VISION-1): safety evaluation from the pivotal MacugenTM (pegaptanib sodium) clinical trials. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* **45**: ARVO E-Abstract 2363.
- Díaz-Doutón, F., Benito, A., Pujol, J., Arjona, M., Güell, J. L. and Artal, P. (2006). Comparison of the retinal image quality with a Hartmann-Shack wavefront sensor and a double-pass instrument. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* **47**, 1710-1716.
- Fosse, P. and Valberg, A. (2001). Contrast sensitivity and reading in subjects with age-related macular degeneration. *Visual Impairment Research* **3**, 111-124.
- Fraser-Bell, S., Wu, J., Klein, R., Azen, S. P., Hooper, C., Foong, A. W. P. and Varma, R. (2008). Cardiovascular risk factors and age-related macular degeneration: The Los Angeles Latino Eye Study. *American Journal of Ophthalmology* **145**, 308-316.
- Frennesson, C. I. (2004). Photodynamic therapy with verteporfin in patients with age-related macular degeneration and juxtafoveal choroidal neovascularization. *Acta Ophthalmologica Scandinavica* **82**, 651-655.
- Friedman, D. S., Katz, J., Bressler, N. M., Rahmani, B. and Tielsch, J. M. (1999). Racial differences in the prevalence of age-related macular degeneration: The Baltimore eye survey. *Ophthalmology* **106**, 1049-1055.
- Goldstein, M., Loewenstein, A., Barak, A., Baruch, E., Feitt, N., Yair-Pur, G., Pollack, A., Bukelman, A., Eisner, Z., Gabby, A., Katz, H., Gelbart, Z., Shleikman, E., Springer, A., Schachat, A. P., Bressler, N. M., Belt, J., Bressler, S. B., Cain, D., Cooney, M. J., Doll, W., Emmert, D., Herring, M., Falk, R., McDonald, J., Tian, Y., Alster, Y., Even-Chen, Z., Leshno, M., Rafaeli, O., Malach, R. and Toaff, T. (2005). Results of a multicenter clinical trial to evaluate the preferential hyperacuity perimeter for detection of age-related macular degeneration. *Retina* **25**, 296-303.
- Green, W. R., McDonnell, P. J. and Yeo, J. H. (1985). Pathologic features of senile macular degeneration. *Ophthalmology* **92**, 615-627.
- Güell, J. L., Pujol, J., Arjona, M., Díaz-Doutón, F. and Artal, P. (2004). Optical Quality Analysis System: Instrument for objective clinical evaluation of ocular optical quality. *Journal of Cataract and Refractive Surgery* **30**, 1598-1599.

- Hogg, R. E. and Chakravarthy, U. (2006). Visual function and dysfunction in early and late age-related maculopathy. *Progress in Retinal and Eye Research* **25**, 249-276.
- Hyman, L. G., Lilienfeld, A. M., Ferris, F. L. and Fine, S. L. (1983). Senile macular degeneration: a case-control study. *American Journal of Epidemiology* **118**, 213-227.
- Jiménez, J. R., Anera, R. G., Jiménez, R. and Salas, C. (2003). Impact of interocular differences in corneal asphericity on binocular summation. *American Journal of Ophthalmology* **135**, 279-284.
- Jiménez, J. R., Castro, J. J., Jiménez, R. and Hita, E. (2008). Interocular differences in higher-order aberrations on binocular visual performance. *Optometry and Vision Science* **85**, 174-179.
- Jiménez, J. R., Ortiz, C., Hita, E. and Soler, M. (2008). Correlation between image quality and visual performance. *Journal of Modern Optics* **55**, 783-790.
- Klein, R., Klein, B. E. K., Linton, K. L. P. and Demets, D. L. (1993). The Beaver Dam Eye Study: the relation of age-related maculopathy to smoking. *American Journal of Epidemiology* **137**, 190-200.
- Kleiner, R. C., Enger, C., Alexander, M. F. and Fine, S. L. (1988). Contrast sensitivity in age-related macular degeneration. *Archives of Ophthalmology* **106**, 55-57.
- Kulkarni, A. D. and Kuppermann, B. D. (2005). Wet age-related macular degeneration. *Advanced Drug Delivery Reviews* **57**, 1994-2009.
- Liang, J., Grimm, B., Goelz, S. and Bille, J. F. (1994). Objective measurement of wave aberrations of the human eye with the use of a Hartmann-Shack wave-front sensor. *Journal of the Optical Society of America (A)* **11**, 1949-1957.
- Loewenstein, A., Malach, R., Goldstein, M., Leibovitch, I., Barak, A., Baruch, E., Alster, Y., Rafaeli, O., Avni, I. and Yassur, Y. (2003). Replacing the amsler grid. A new method for monitoring patients with age-related macular degeneration. *Ophthalmology* **110**, 966-970.
- Macular Photocoagulation Study Group (1991). Argon laser photocoagulation for neovascular maculopathy: five-year results from randomized clinical trials. *Archives of Ophthalmology* **109**, 1109-1114.
- Marsack, J. D., Thibos, L. N. and Applegate, R. A. (2004). Metrics of optical quality derived from wave aberrations predict visual performance. *Journal of Vision* **4**, 322-328.
- Matilla, T. and Bueno, G. (2004). Varicela. *Gaceta Óptica* **383**, 26-27.

- Midena, E., Angeli, C. D., Blarzino, M. C., Valenti, M. and Segato, T. (1997). Macular function impairment in eyes with early age-related macular degeneration. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* **38**, 469-477.
- Molebny, W., Panagopoulou, S. I., Molebny, S. V., Wakil, Y. S. and Pallikaris, I. G. (2000). Principles of ray tracing aberrometry. *Journal of Refractive Surgery* **16**, S572-S575.
- Monés, J. and Rubin, G. S. (2005). Contrast sensitivity as an outcome measure in patients with subfoveal choroidal neovascularisation due to age-related macular degeneration. *Eye* **19**, 1142-1150.
- Moreno-Barriuso, E., Marcos, S., Navarro, R. and Burns, S. A. (2001). Comparing laser ray tracing, the spatially resolved refractometer, and the Hartmann-Shack sensor to measure the ocular wave aberration. *Optometry and Vision Science* **78**, 152-156.
- Nazemi, P. P., Fink, W., Lim, J. I. and Sadun, A. A. (2005). Scotomas of age-related macular degeneration detected and characterized by means of a novel three-dimensional computer-automated visual field test. *Retina* **25**, 446-453.
- Newsom, R. S. B., McAlister, J. C., Saeed, M. and McHugh, J. D. A. (2001). Transpupillary thermotherapy (TTT) for the treatment of choroidal neovascularisation. *British Journal of Ophthalmology* **85**, 173-178.
- Reichel, E., Berrocal, A. M., Michael, Ip., Kroll, A. J., Desai, V., Duker, J. S. and Puliafito, C. A. (1999). Transpupillary thermotherapy of occult subfoveal choroidal neovascularization in patients with age-related macular degeneration. *Ophthalmology* **106**, 1908-1914.
- Sivaprasad, S., Saleh, G. M. and Jackson, H. (2006). Does lesion size determine the success rate of photodynamic therapy for age-related macular degeneration? *Eye* **20**, 43-45.
- Smith, W., Assink, J., Klein, R., Mitchell, P., Klaver, C., Klein, B., Hofman, A., Jensen, S., Wang, J. J. and Jong, P. (2001). Risk factors for age-related macular degeneration: Pooled findings from three continents. *Ophthalmology* **108**, 697-704.
- Smith, W. and Mitchell, P. (1998). Family history and age-related maculopathy: the Blue Mountain Eye Study. *Australian & New Zealand Journal of Ophthalmology* **26**, 203-206.
- Stangos, N., Voutas, S., Topouzis, F. and Karampatakis, V. (1995). Contrast sensitivity evaluation in eyes predisposed to age-related macular degeneration and presenting normal visual-acuity. *Ophthalmologica* **209**, 194-198.

- Tan, J. S. L., Wang, J. J., Flood, V., Rochtchina, E., Smith, W. and Mitchell, P. (2008). Dietary antioxidants and the long-term incidence of age-related macular degeneration: The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* **115**, 334-341.
- Tarita-Nistor, L., Gonzalez, E. G., Markowitz, S. N. and Steinbach, M. J. (2006). Binocular interactions in patients with age-related macular degeneration: Acuity summation and rivalry. *Vision Research* **46**, 2487-2498.
- The Eyetech Study Group (2003). Anti-vascular endothelial growth factor therapy for subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration: phase II study results. *Ophthalmology* **110**, 979-986.
- Thibos, L. N., Applegate, R. A., Schwiegerling, J. T. and Webb, R. (2002). Standards for reporting the optical aberrations of eyes. *Journal of Refractive Surgery* **18**, S652-S661.
- Thibos, L. N. and Hong, X. (1999). Clinical applications of the Shack-Hartmann aberrometer. *Optometry and Vision Science* **76**, 817-825.
- Topouzis, F., Coleman, A. L., Harris, A., Anastasopoulos, E., Yu, F., Koskosas, A., Pappas, T., Mavroudis, L. and Wilson, M. R. (2006). Prevalence of age-related macular degeneration in Greece: The Thessaloniki Eye Study. *American Journal of Ophthalmology* **142**, 1076-1079.
- Valberg, A. and Fosse, P. (2002). Binocular contrast inhibition in subjects with age-related macular degeneration. *Journal of the Optical Society of America A-Optics Image Science and Vision* **19**, 223-228.
- Van Leeuwen, R., Boekhoorn, S., Vingerling, J. R., Witteman, J. C., Klaver, C. C., Hofman, A. and Jong, P. T. (2005). Dietary intake of antioxidants and risk of age-related macular degeneration. *Journal of the American Medical Association* **294**, 3101-3107.
- Verteporfin In Photodynamic Therapy Study Group (2001). Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: two-year results of a randomized clinical trial including lesions with occult with no classic choroidal neovascularization-verteporfin in photodynamic therapy report 2. *American Journal of Ophthalmology* **131**, 541-560.
- Wall, M. and Sadun, A. A. (1986). Threshold Amsler grid testing: cross-polarizing lenses enhance yield. *Archives of Ophthalmology* **104**, 520-523.
- Webb, R. H., Penney, C. M. and Thompson, K. P. (1992). Measurement of ocular wavefront distortion with a spatially resolved refractometer. *Applied Optics* **31**, 3678-3686.

Yoon, G. Y. and Williams, D. R. (2002). Visual performance after correcting the monochromatic and chromatic aberrations of the eye. *Journal of the Optical Society of America A-Optics Image Science and Vision* **19**, 266-275.

7. PUBLICACIONES Y COMUNICACIONES A CONGRESOS

7. PUBLICACIONES Y COMUNICACIONES A CONGRESOS

7.1. PUBLICACIONES

La presente memoria de doctorado se basa en tres artículos originales que constituyen la producción científica de una línea de investigación centrada en la calidad de imagen en sujetos afectados con degeneración macular asociada a la edad y queratitis. De los tres artículos presentados a continuación, el primero está publicado, el segundo en prensa y el tercero está sometido:

- Jiménez, J. R., Ortiz, C., Pérez-Ocón, F. and Castro, J. J. (2008). Objective and subjective optical-quality measurements in subjects with keratitis and age-related macular degeneration. *Journal of Modern Optics* 55 (15), 2371-2380.
- Jiménez, J. R., Ortiz, C., Pérez-Ocón, F. and Jiménez, R. (2009). Optical image quality and visual performance for patients with keratitis. *Cornea*. En Prensa.
- Ortiz, C., Jiménez, J. R., Pérez-Ocón, F. and Castro, J. J. (2009). Retinal-image quality and contrast-sensitivity function in age-related macular degeneration. *American Journal of Ophthalmology*. Sometido.

7.2. COMUNICACIONES A CONGRESOS

Además de las publicaciones en revistas impactadas, algunos de los resultados obtenidos en este trabajo han sido presentados en los siguientes congresos:

Autores: Ortiz, C., Jiménez, J. R., Pérez-Ocón, F. and Muñoz, I.

Título: *Visual quality measurements in subjects with age-related macular degeneration*.

Tipo de participación: Póster.

Congreso: *ARVO 2008 Annual Meeting. Eyes on Innovation*.

Lugar y año de celebración: Fort Lauderdale, Florida, USA (2008).

Autores: Ortiz, C., Jiménez, J. R., Pérez-Ocón, F., Anera, R. G. y Soler, M.

Título: *Toma de medidas de calidad visual en sujetos afectados de degeneración macular asociada a la edad (DMAE).*

Tipo de participación: Comunicación.

Congreso: *Congreso Internacional de Optometría, Contactología y Óptica Oftálmica (XX).*

Lugar y año de celebración: Madrid, España (2008).

Autores: Ortiz, C., Jiménez, J. R., Pérez-Ocón, F. and Muñoz, I.

Título: *Optical-image quality and visual performance for subjects with age-related macular degeneration.*

Tipo de participación: Comunicación.

Congreso: *8th Euretina Congress*

Lugar y año de celebración: Viena, Austria (2008).

Autores: Ortiz, C., Jiménez, J. R., Pérez-Ocón, F. and Jiménez, R.

Título: *Optical-image quality and visual performance for keratitis patients.*

Tipo de participación: Póster

Congreso: *ARVO 2009 Annual Meeting. Reducing Disparities in Eye Disease and Treatment.*

Lugar y año de celebración: Fort Lauderdale, Florida, USA (2009).

