

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE OPTICA Y OPTOMETRÍA



TESIS DOCTORAL

Desarrollo del adaptómetro RapiDA: evaluación de la adaptación a la oscuridad, de corta duración, en el ojo humano y su aplicación en la práctica clínica

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Belén Martínez Álvarez

DIRIGIDA POR

Celia Sánchez Ramos
Cristina Bonnin Arias

Madrid

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE ÓPTICA Y OPTOMETRÍA



TESIS DOCTORAL

Desarrollo del adaptómetro RapiDA: evaluación de la adaptación a la oscuridad, de corta duración, en el ojo humano y su aplicación en la práctica clínica.

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

BELÉN MARTÍNEZ ÁLVAREZ

DIRECTORAS

**CELIA SÁNCHEZ RAMOS
CRISTINA BONNIN ARIAS**

Madrid

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE ÓPTICA Y OPTOMETRÍA

PROGRAMA DE DOCTORADO EN ÓPTICA, OPTOMETRÍA Y VISIÓN



TESIS DOCTORAL

Desarrollo del adaptómetro RapiDA: evaluación de la adaptación a la oscuridad, de corta duración, en el ojo humano y su aplicación en la práctica clínica.

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

BELÉN MARTÍNEZ ÁLVAREZ

DIRECTORAS

**CELIA SÁNCHEZ RAMOS
CRISTINA BONNIN ARIAS**

A mi madre,
A mi padre,
A mi hermano

Agradecimientos

A mi querida directora, Celia, no tengo palabras suficientes para agradecer todo lo que has hecho por mí. Gracias, en primer lugar, por tu tiempo, por todas las horas infinitas que me has dedicado, sábados, domingos y festivos. Gracias por todo lo que me has enseñado, no solo a nivel académico (desde “comprender del verbo comprender” el significado de la palabra umbral hasta usar correctamente un signo ortográfico) sino también a nivel personal, la importancia de cuidar a la familia y a los amigos. Gracias por demostrarme que el trabajo y la constancia tiene su fruto. Gracias por enseñarme que todos podemos aportar algo y que siempre tenemos que estar dispuestos a ayudar a los demás. Gracias por transmitirme la pasión por nuestra profesión, como ópticas-optometrista e investigadoras. Gracias por todas las oportunidades que me has brindado, jamás imaginé poder estar en una estancia en Manchester o en un voluntariado en Senegal. Gracias por tus consejos y por tu paciencia. Gracias por haber confiado en mí. Ojalá pueda seguir teniendo la oportunidad de seguir teniéndote en mi vida.

A mi directora Cristina, para mí eres un referente y ejemplo a seguir. Gracias por recibirme, enseñarme y ayudarme siempre con cariño, cercanía y con una sonrisa. Gracias por tus consejos y ayuda. Gracias Vanesa porque sin ti nunca habría pensado en comenzar este proyecto de investigación. Gracias porque a pesar de estar lejos, te he sentido cerca cada vez que lo he necesitado. Gracias por estar siempre dispuesta a ayudar y a sacarme una sonrisa. Gracias por ser guía y amiga. Espero que sigamos muchos años juntas.

Agradecer también a Ian Murray y a Michael Kelly por abrirme las puertas de la Universidad de Manchester y de su propio proyecto. Gracias por vuestro tiempo y por todo lo que me habéis enseñado y ayudado. Ha sido una verdadera suerte poder colaborar con vosotros. A Elena Rodrigo que de manera completamente desinteresada me ha tendido su mano y su tiempo, resolviéndome dudas y corrigiendo mi trabajo. Has sido completamente mi modelo a seguir. Gracias de corazón. Muchas gracias a Ana Hernández Trillo. Me acuerdo cuando te conocí en mi primera estancia en Manchester y me sentí acogida desde el principio. Gracias por todo lo que nos has ayudado, por todo el tiempo que me has dedicado y por hacérmelo todo más fácil. Muchas gracias a Alicia Magro, por tener siempre la puerta abierta para lo que necesitara y con un cariño inolvidable. A Ricardo por su paciencia y ayuda con el análisis estadístico. Gracias a todos los participantes que han confiado en mí y me han ofrecido su tiempo.

A mi amiga y compañera Mame. Gracias por acompañarme y estar estos últimos años. Gracias por todo lo que me has enseñado y por hacerme ver la vida desde otro punto de vista. Gracias por hacerme valorar más aún lo que tengo y por enseñarme a ponerme en el lugar del otro. Eres un ejemplo de vida. Nos quedan muchas aventuras juntas. A mi amiga Erika que, sin recibir nada a cambio, pasó días y días ayudándome con este proyecto, ayudándome a reclutar a pacientes, acompañándome en las medidas e incluso con el análisis estadístico. Gracias por hacerme ver el lado positivo, aunque en muchos momentos no los viera. A Verónica Girgis y su hermana María, que vinieron desde Inglaterra hasta Sevilla para trabajar juntas. Gracias por ser tan buenas, amables, cariñosas y generosas. Sois un claro ejemplo de buenas cristianas. Ojalá nos volvamos a ver muy pronto. A todas mis compañeras del grupo de investigación, ¡ya os queda menos! estoy segura de que conseguiréis todos vuestros objetivos.

A mis amigas y amigos y en especial a Pili, Resi y Ro, a Marta, Myri, Carri, Cler y Ana por quererme tal y como soy, por estar ahí cada vez que lo he necesitado y por considerar mis éxitos como propios. Gracias también a mis amigas de la carrera por haberme acompañado en este camino. Gracias también a Guille, gracias por todo lo que me ayudaste y aportaste. A Pablito porque sé que, aunque estemos lejos, con una sola llamada estará para lo que necesite.

Por último, pero no menos importante, me gustaría dedicar esta Tesis Doctoral a mi familia. A mi madre, la persona que mejor me conoce y entiende. La persona que con tan solo una mirada sabe si estoy bien o mal. La persona que me enseñó a leer, a escribir, a comprender e interpretar, entre una infinidad de cosas más. Sin ti y sin tu sacrificio y entrega, jamás habría llegado hasta aquí, por lo que, este logro también es tuyo. Gracias por no solo darme la vida, sino por inculcarme los valores necesarios para darle sentido a esta y gracias por hacer de mí la persona que soy. Gracias por estar siempre. Gracias por tus consejos, por escucharme y aconsejarme cada vez que lo necesito, siempre acogéndome en tus brazos como si aún fuera una niña pequeña. No sé qué haría sin ti. A mi padre, por tu amor y entrega por tu familia. Gracias por querernos y cuidarnos. Por enseñarnos desde pequeños, a mi hermano y a mí, el significado de la palabra empatía, trabajo, responsabilidad, superación y humildad. Gracias por darnos todo lo bueno que está en tus manos y por confiar y apostar por mí. Gracias por darme el mejor futuro que podías, aunque te privaras de otros privilegios. Eres una de las personas más bondadosas y generosas que conozco. Siempre he pensado, ojalá si algún día tengo hijos, tengan la suerte de tener un padre como el mío. Gracias por ser los mejores padres que podría haber tenido. Os lo debo absolutamente todo. A mi hermano, una de las mejores personas que conozco. Gracias por enseñarme a mirar a todo el mundo con ojos de un niño, con amor, inocencia y buena intención, gracias por alegrar mis días más oscuros. Gracias por demostrar que con esfuerzo

todo se consigue. Llegarás a donde te propongas. A mis abuelos, que desde pequeña me han querido y cuidado como si de su hija se tratase. De vosotros he aprendido la importancia de la unidad familiar y generosidad entre otros muchos valores. A mis tíos Rocío y Yoni , mis segundos padres y a mis primos Rocío, Juan y Pablo. Gracias por estar siempre, no sabéis lo importante que sois para mí. A mi bisabuela y abuelo, que desde el cielo me estarán cuidando. Nunca os olvidaré.

A Jesús, Dios. Mi referente. Te doy gracias por todo lo bueno que me has dado y me das. Te pido que siempre me guíes y me acompañes en mi camino.

ÍNDICE DE CONTENIDOS





ÍNDICE DE ABREVIATURAS	7
0.0. RESUMEN	9
0.0. ABSTRACT	13
1.0. INTRODUCCIÓN	17
1.1. Adaptación a la oscuridad: generalidades.	17
1.2. La retina humana	18
1.2.1. Capas de la retina	18
1.2.2. Conexiones sinápticas	20
1.2.2. Regiones de la retina.....	20
1.3. Fotorreceptores: conos y bastones.....	21
1.3.1. Morfología.....	22
1.3.2. Fotopigmento de los fotorreceptores.....	23
1.3.3. Función visual de los fotorreceptores.....	24
1.3.4. Distribución de los fotorreceptores en la retina.....	25
1.3.5. Convergencia de los fotorreceptores.....	27
1.4. Barrera hematorretiniana	28
1.4.1. Epitelio pigmentario de la retina	28
1.4.2. Membrana de Bruch	29
1.5. Regeneración del fotopigmento: ciclo visual	30
1.5.1. Ciclo visual de los bastones.....	31
1.5.2. Ciclo visual de los conos.....	32
1.6. Adaptación a la oscuridad: método, medida y modelo	34
1.6.1. Electrofisiología.....	36
1.6.2. Reflectometría del fondo de ojo	36
1.6.3. Psicofísica visual aplicada a la adaptación a la oscuridad	37
1.7. Factores físicos extrínsecos que afectan a la curva de adaptación a la oscuridad	45
1.7.1. Influencia del estímulo en la curva de AO.....	45
1.7.2. Relación entre el flash blanqueador y la curva de AO	50
1.7.3. Punto de fijación	53
1.7.4. Longitud de onda del fondo	53
1.8. Factores fisiológicos y patológicos que afectan a la curva de adaptación a la oscuridad.....	55
1.8.1. Adaptación a la oscuridad y envejecimiento	55



1.8.2. Adaptación a la oscuridad y DMAE temprana	57
2.0. JUSTIFICACIÓN.....	72
3.0. HIPÓTESIS	74
4.0. OBJETIVOS	76
4.1. Objetivo general	76
4.2. Objetivos específicos.....	76
5.0. METODOLOGÍA.....	79
5.1. EXPERIMENTO INICIAL RAPIDA V1: Muestra, material y método.....	80
5.1.1. Muestra	80
5.1.2. Material	96
5.1.3. Metodología	105
5.2. EXPERIMENTOS DE AJUSTE RAPIDA V1: Muestra, material y método	116
5.2.1. Muestra	116
5.2.2. Material	117
5.2.3. Metodología	118
5.3. EXPERIMENTO PRUEBA PILOTO RAPIDA V2: Muestra, material y método	121
5.3.1. Muestra	121
5.3.2. Material	122
5.3.3. Metodología	124
5.4. EXPERIMENTO RAPIDAV2: Muestra, material y método	125
5.4.1. Muestra	125
5.4.2. Material	133
5.4.3. Metodología	134
6.0. RESULTADOS	137
6.1. RESULTADOS EXPERIMENTO 1 RapiDA V1.....	137
6.1.1. Análisis descriptivo del Experimento 1 RapiDA V1: muestra inicial.....	137
6.1.2. Análisis descriptivo del Experimento 1 RapiDA V1: muestra final tras racionalización de datos.....	138
6.1.3. Análisis comparativo del Experimento 1 RapiDA V1: muestra final tras la racionalización de datos.....	143
6.1.4. Análisis de repetibilidad del Experimento 1 RapiDA V1: muestra final tras la racionalización de datos.....	148
6.2. RESULTADOS EXPERIMENTO DE AJUSTE RapiDA V1.....	152
6.2.1. Efecto de la intensidad del flash en los parámetros CT, S2 y Alpha.....	152
6.2.2. Efecto de la intensidad del fondo en los parámetros CT, S2 y Alpha.....	157
6.3. RESULTADOS EXPERIMENTO ESTUDIO PILOTO RapiDA V2.....	162



6.3.1. Efecto de la intensidad del flash en los parámetros CT, S2 y Alpha.....	162
6.4. RESULTADO EXPERIMENTO 2 RapiDA V2.....	165
6.4.1. Análisis descriptivo del Experimento 2 RapiDA V2: muestra inicial.....	165
6.4.2. Análisis descriptivo del Experimento 2 RapiDA V2: muestra final tras la racionalización de datos.....	167
6.4.3. Análisis comparativo del Experimento 2 RapiDA V2: muestra final tras la racionalización de datos.....	173
6.4.4. Análisis de repetibilidad del Experimento 2 RapiDA V2: muestra final tras la racionalización de datos.....	179
7.0. DISCUSIÓN.....	185
Análisis de las curvas de AO obtenidas y racionalización de la muestra	185
Influencia del diámetro pupilar en la curva de AO	187
Influencia de la edad en la curva de AO.....	189
Influencia de la DMAE en la curva de AO.....	195
Influencia de la intensidad del flash en la curva de AO	200
Influencia de la intensidad de fondo en la curva de AO	202
Optimización de las curvas de AO y repetibilidad.....	203
Evolución del instrumento RapiDA y futuras investigaciones.....	205
8.0. LIMITACIONES	208
9.0. CONCLUSIONES	210
10.0. BIBLIOGRAFÍA.....	214
ANEXOS	223
ANEXO I: Aspectos técnicos y unidades de medidas de umbral y sensibilidad	223
ANEXO II: Comité de ética, Consentimiento informado y Hoja de Información al paciente, del estudio realizado en España.....	225
Aprobación del comité de ética	225
Consentimiento informado	227
Hoja de información al paciente	228
ANEXO III: Comité de ética, Consentimiento informado y Hoja de Información al paciente, del estudio realizado en Manchester, Reino Unido.....	231
Aprobación del comité de ética	231
Consentimiento informado	232
Hoja de información al paciente	234
ANEXO IV: Índice de Figuras.....	241
ANEXO V: Índice de tablas.....	247



ÍNDICE DE ABREVIATURAS



ÍNDICE DE ABREVIATURAS

A

AGF: Angiografía con fluoresceína
ANOVA: Análisis estadístico de varianza
AO: Adaptación a la oscuridad
AREDS: Age-related Eye Disease Study
AVI: Angiografía con verde indocianina

C

CC: Cone coefficient
cGMP: GMP cíclico
ICC: coeficiente de correlación interclase
CT: Cone threshold (umbral de conos)
CV: Campo visual

D

dB: decibelios
DMAE: Degeneración macular asociada a la edad

E

ERG: Electroretinograma
EPR: Epitelio pigmentario de la retina
ETDRS: Estudio temprano de la retinopatía diabética

F

FAF: Autofluorescencia de fondo de ojo

G

G: Transduccina
G*: Transduccina activada
GWA: adaptómetro Goldaman-Weekers

H

Hz: Hercios

I

ID: número de identificación

M

mm: milímetros
μm: micras

N

ND: filtros de densidad neutra

O

OCT: Tomografía de coherencia óptica
OD: ojo derecho
OI: ojo izquierdo

P

PDE: Fosfodiesterasa



R

R: Rodopsina

R*: Rodopsina activada

RIT: Rod intercept time

ROS: Especies reactivas del oxígeno

S

SC: sensibilidad al contraste

SE: segmento externo

SI: segmento interno

S2: segundo componente de recuperación de los bastones

S3: tercer componente de recuperación de los bastones

T

Tau: Cone time constant

Tf: Threshold final

V

VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular

0.0. RESUMEN/ ABSTRACT



O.O. RESUMEN

Título

Desarrollo del adaptómetro RapiDA: evaluación de la adaptación a la oscuridad, de corta duración, en el ojo humano y su aplicación en la práctica clínica.

Introducción

La adaptación a la oscuridad (AO) se define como la lenta recuperación de la sensibilidad visual, en la oscuridad, después de exponer a los fotorreceptores a un estímulo de luz intenso, durante un periodo de tiempo.

La recuperación de la sensibilidad de los fotorreceptores, fundamentalmente de los bastones, es una medida útil de la salud retiniana. Existe una alteración de los bastones en el envejecimiento normal y en enfermedades de la retina como la degeneración macular asociada a la edad (DMAE). Además, se conoce que esta alteración que sufren los bastones en la DMAE precede a los cambios producidos en la agudeza visual (AV). De hecho, cuando la AV es anormal en la DMAE, se habrán perdido millones de bastones.

La AO no se ha aplicado en la práctica clínica debido a la prolongada duración de la prueba. Para abordar esta importante cuestión, se ha desarrollado RapiDA, un adaptómetro capaz de medir los parámetros de la curva de AO; tales como, CT (umbral de los conos), CC (coeficiente de los conos), Tau (constante de tiempo de recuperación de los conos), S2 (pendiente de recuperación de los bastones) y Alpha (ruptura cono-bastón), en menos de diez minutos en personas sanas.

Objetivos:

El presente trabajo tiene tres objetivos fundamentales: en primer lugar, colaborar en la investigación del adaptómetro RapiDA; analizando los resultados de sus dos versiones disponibles hasta el momento y realizando los ajustes necesarios para el correcto desarrollo del instrumento. En segundo lugar, estudiar la relación de los parámetros de AO proporcionados por RapiDA con la edad y el factor DMAE y, por último, estudiar la repetibilidad de RapiDA.



Muestra, material y método

En esta Tesis Doctoral se realizaron cuatro estudios. En el primer experimento, después de un proceso de racionalización de datos muestral, se evaluó una total de 71 usuarios; de los cuales, 61 eran jóvenes con una edad media de $26,74 \pm 9,26$ años y 10 eran mayores con una edad media de $60,10 \pm 6,77$ años. En el segundo experimento, se estudió una pequeña muestra de cuatro personas; un hombre de 71 años y tres mujeres de 23, 25 y 26 años. En el tercer experimento, se estudió una pequeña muestra de cuatro usuarios de 23, 24, 26 y 41 años. En el último experimento, tras un proceso de racionalización de datos muestral, se estudió un total de 41 usuarios, de los cuales 25 eran jóvenes con una edad media de $29,52 \pm 8,24$ años, 12 eran mayores con edad media de $61,92 \pm 5,92$ años y 4 usuarios con tenían DMAE con $74,00 \pm 13,90$ años.

A todos los participantes, se les midió en primer lugar, la agudeza visual mediante el test de ETDRS; en segundo lugar, se midió la adaptación a la oscuridad mediante el instrumento RapiDA. Los parámetros de AO estudiados fueron: umbral de los conos (CT), constante de tiempo de recuperación de los conos, coeficiente de los conos (CC), (Tau), ruptura cono-bastón (punto Alpha) y pendiente del segundo componente de recuperación de los bastones (S2). Por último, se midió el diámetro pupilar mesópico mediante el instrumento Keratograph 5M y la integridad de la retina mediante el retinógrafo TRC-NW8. Todos los datos fueron pasados por un proceso de racionalización de datos y de optimización de datos.

El estudio se realizó de acuerdo con las recomendaciones de la Declaración de Helsinki y el protocolo fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Clínicos San Carlos de Madrid (Madrid, 2022).

Resultados

Los resultados del primer experimento con RapiDA V1, mostraron una recuperación de los conos y de los bastones normal en pacientes jóvenes y mayores sanos y no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre estos grupos. La repetibilidad de las medidas no fueron las esperadas, por lo que, fue necesaria la realización de una serie de ajustes.

En el segundo y tercer experimento, se demostró la influencia del aumento de la intensidad del flash en los parámetros de la curva de AO con RapiDA V1; tales como, el aumento del umbral



del cono y el retraso del punto Alpha y con RapiDA V2, el aumento de la intensidad del flash afectó al parámetro Alpha.

En el último experimento, con RapiDA V2, los participantes con DMAE mostraron una AO significativamente más lenta en comparación con los participantes mayores sanos en los parámetros de AO: Tau, S2 y Alpha. Se encontró una repetibilidad (ICC) alta para la mayoría de los parámetros de AO estudiados (n=21): CT (0,58), Tau (0,60), Alpha (0,89) y S2 (0,80).

Conclusión

La adaptación a la oscuridad (AO) puede ser una herramienta útil para el diagnóstico precoz de patologías como la degeneración macular asociada a la edad (DMAE). RapiDA V2 es un instrumento repetible y sensible, capaz de detectar cambios en los parámetros de AO en pacientes con DMAE en comparación con pacientes con salud macular normal, en un tiempo inferior a 10 minutos.

Palabras claves: adaptación a la oscuridad, degeneración macular asociada a la edad, envejecimiento.



0.0. ABSTRACT

Title:

Development of RapiDA adaptometer: short-duration dark adaptation assessment in the human eye and its application in clinical practice.

Introduction:

Dark Adaptation (DA) is defined as the slow recovery of photoreceptor sensitivity under scotopic conditions after prior exposure to a bright light stimulus for certain period of time.

The recovery of photoreceptor sensitivity—primarily rod-mediated recovery—is a useful indicator for assessing retinal health. Rod sensitivity recovery is known to be impaired in normal aging and in retinal diseases such as age-related macular degeneration (AMD). Moreover, this alteration in rod-mediated recovery in AMD is known to precede other functional visual changes, such as reduced visual acuity (VA). In fact, by the time VA is affected in AMD, millions of rods may already have been lost.

DA has not been implemented in clinical practice due to the prolonged duration of the test. To address this important drawback, RapiDA has been developed, an adaptometer capable of measuring key DA curve parameters such as CT (cone threshold), CC (cone coefficient), Tau (cone time constant), S2 (rod recovery slope) and Alpha (cone-rod break), in under ten minutes in healthy individuals.

Objectives:

This work has three main objectives:



First, to contribute to the development of the RapiDA adaptometer by analysing the results obtained from its two versions currently available and making the necessary adjustments to support the improvement of the device.

Second, to study the relationship between the dark adaptation parameters provided by RapiDA and both age and the presence of AMD.

Finally, to evaluate the repeatability of RapiDA.

Methods:

This doctoral thesis includes four studies. In the first experiment, after a data rationalisation process, a total of 71 participants were evaluated: 61 were young adults with a mean age of 26.74 ± 9.26 years, and 10 were older adults with a mean age of 60.10 ± 6.77 years. In the second experiment, a small sample of four subjects was studied: one 71-year-old man and three women aged 23, 25, and 26. In the third experiment, another small sample of four participants was studied, aged 23, 24, 26, and 41 years. In the final experiment, following a data rationalisation process, a total of 41 participants were included: 25 were young adults with a mean age of 29.52 ± 8.24 years, 12 were older adults with a mean age of 61.92 ± 5.92 years, and 4 participants had AMD, with a mean age of 74.00 ± 13.90 years.

All participants first underwent visual acuity testing using the ETDRS chart. Second, dark adaptation was measured using the RapiDA instrument. The DA parameters studied included: cone threshold (CT), cone coefficient (CC), cone time constant (Tau), cone-rod break (Alpha point) and slope of the second component of rod recovery (S2). Finally, mesopic pupil diameter was measured using the Keratograph 5M instrument and retinal integrity was assessed using the TRC-NW8 fundus camera. The resulting dataset underwent a process of data rationalisation and optimisation.

The study was conducted in accordance with the recommendations of the Declaration of Helsinki, Helsinki, and the protocol was approved by the Ethics Committee of the Hospital San Carlos in Madrid (Madrid, 2022).

**Results:**

The first experiment using RapiDA V1 showed normal cone and rod recovery in both young and older healthy participants, with no statistically significant differences observed between these groups. However, the repeatability of the measurements did not meet expectations, requiring the implementation of different adjustments.

In the second and third experiments, the effect of increasing flash intensity on the DA curve parameters was demonstrated. With RapiDA V1, higher flash intensity resulted in an elevated cone threshold and a delay in the Alpha point. With RapiDA V2, increased flash intensity primarily affected the Alpha point parameter.

In the final experiment, conducted with RapiDA V2, AMD patients exhibited significantly slower DA compared to healthy older participants, as reflected in the DA curve parameters: Tau, S2, and Alpha. High repeatability (ICC) was observed for most of the DA curve parameters studied (n=21): CT (0.58), Tau (0.60), Alpha (0.89), and S2 (0.80).

Conclusion:

Dark adaptation (DA) may serve as a valuable tool for the early diagnosis of pathologies such as age-related macular degeneration (AMD). RapiDA V2 is a repeatable and sensitive instrument, capable of detecting changes in DA parameters in patients with AMD compared to individuals with normal macular health in less than 10 minutes.

Keywords: dark adaptation, age-related macular degeneration, ageing.

1.0. INTRODUCCIÓN



1.0. INTRODUCCIÓN

1.1. Adaptación a la oscuridad: generalidades.

La Adaptación a la oscuridad (AO) se define como la capacidad del ojo para recuperar, de forma gradual, la sensibilidad visual en la oscuridad, después de haber sido expuesto a luz deslumbrante, durante un determinado periodo de tiempo. Dicha luz deslumbrante hace que los fotorreceptores se inactiven, lo que provoca una profunda pérdida de sensibilidad (aproximadamente 5 unidades logarítmicas). El tiempo necesario para completar la AO depende de factores extrínsecos e intrínsecos.¹

Investigaciones clásicas han demostrado que, la AO es útil para investigar el envejecimiento normal²⁻⁷ y patologías oculares que afectan a los segmentos externos de los fotorreceptores, al epitelio pigmentario de la retina (EPR), a la membrana de Bruch y a la capa coriocalilar⁸; tales como, la degeneración macular asociada a la edad (DMAE), la retinopatía diabética, la retinosis pigmentaria y la ceguera nocturna estacionara congénita.^{6,9-13}

Por su parte, se conoce que, en la DMAE, la AO ralentizada precede a los signos en la retina y a los cambios en la visión mediada por los conos, como es la pérdida de agudeza visual (AV).^{4,12,14,15} Por lo tanto, la AO se considera una herramienta útil para estudiar el rendimiento visual y la salud de la retina y puede ser que, en el futuro, sea la prueba de elección para la investigación y el manejo de enfermedades retinianas.

A pesar del potencial diagnóstico que tiene la medida de la AO; actualmente, no se utiliza en la práctica clínica. Esto es debido al largo periodo de tiempo necesario para su realización; alrededor de 30 minutos, lo que supone cansancio y fatiga visual para los participantes y un alto riesgo de error en los resultados. RapiDA es un nuevo dispositivo, en desarrollo, capaz de medir la AO en tiempo real, en menos de 12 minutos; por lo que, disminuye las deficiencias aportadas por los instrumentos diseñados anteriormente para valorar la AO. El presente trabajo se basa en el desarrollo de las primeras versiones de este instrumento. Mediante RapiDA el observador debe mirar un punto de fijación, situado sobre un fondo rojo tenue y, tras la exposición a un flash que; inactiva el ftopigmento, se valoran los umbrales visuales para los estímulos presentados en una misma localización del campo visual inferior. Mediante un algoritmo, desarrollado por investigadores de la Universidad de Manchester, se calculan, en tiempo real,



los parámetros de la curva de AO. En esta Tesis Doctoral se analizan la repetibilidad de este instrumento y los efectos de la edad y de la DMAE en la curva de AO.

1.2. La retina humana

La retina es la capa más interna del globo ocular, la membrana fotosensible del ojo y por tanto la responsable del procesamiento visual.¹⁶ La función principal de la retina es detectar la luz procedente del exterior y convertirla en señales visuales (eléctricas). Esta función se conoce como fototransducción y es realizada por los fotorreceptores,^{8,17,18} de los que se hablará específicamente en el *apartado 1.3*. Posteriormente, a través del nervio óptico, las señales eléctricas se transfieren a la corteza visual (área visual del cerebro) donde se interpretan y se procesan las imágenes tridimensionales de los objetos incluyendo aspectos como el color, el brillo y el movimiento.¹¹

1.2.1. Capas de la retina

La retina es parte del sistema nervioso central. Tiene un grosor de 200 micras (μm) y está formada por una parte neurosensorial y por el epitelio pigmentario de la retina (EPR). Muestra una distribución en diez capas (*Figura 1*).¹⁶ La luz debe atravesar todas las capas de la retina neural, antes de incidir en los fotorreceptores. Estas capas son transparentes, lo que permite que la luz llegue, casi en su totalidad, a los fotorreceptores sin haber sido absorbida.¹⁹ A continuación, se enumeran las capas de la retina, de la más externa a la más interna:

1. Epitelio pigmentario de la retina: es la capa más externa y está formada por células cúbicas, que poseen melanina, lo que le aporta pigmentación. Estas células no se consideran neuronas. El EPR está involucrado en importantes procesos metabólicos que se explicarán detalladamente en el *apartado 1.4.1*.
2. Capa de los fotorreceptores: esta capa está constituida por los segmentos más externos de los conos y los bastones.
3. Membrana limitante externa: realmente, no es una membrana como tal, sino una zona de uniones intercelulares entre los fotorreceptores y las células de Müller. Las células de Müller tienen la función de dar soporte estructural y nutricional a las neuronas. Su



núcleo se sitúa en la capa nuclear interna y sus prolongaciones se extienden a través de toda la retina, desde la limitante externa hasta la limitante interna, otra capa fundamental de la retina.

4. Capa nuclear externa: esta capa está formada por los núcleos de los fotorreceptores: conos y bastones.
5. Capa plexiforme externa: zona de conexión sináptica entre los fotorreceptores y las células bipolares.
6. Capa nuclear interna: formada por los núcleos de las células bipolares, horizontales y amacrinas.
7. Capa plexiforme interna: zona de sinapsis entre las células bipolares, amacrinas y ganglionares.
8. Capa de células ganglionares: formada por los núcleos de las células ganglionares.
9. Capa de fibras del nervio óptico: formada por los axones de las células ganglionares que forman el nervio óptico.
10. Membrana limitante interna: separa la retina del humor vítreo.^{16,20-22}

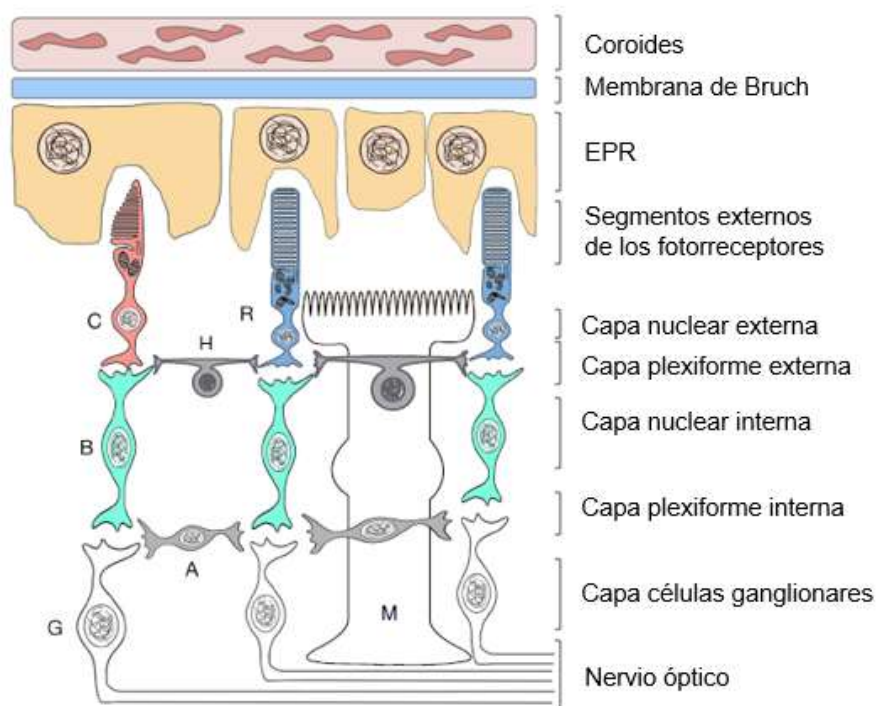


Figura 1. Esquema de las capas de la retina: C: fotorreceptores conos, R: fotorreceptores bastones, B: células bipolares, H: células horizontales, A: células amacrinas, G: células ganglionares y M: células de Müller. Fuente: Rodrigo Díaz, 2017.



1.2.2. Conexiones sinápticas

Como se ha mencionado anteriormente, en las capas de la retina, se encuentran múltiples tipos de células. Dos de las más importantes son los conos y los bastones. Estos tipos de fotorreceptores sinaptan con las llamadas células bipolares, cuya función es recibir los impulsos de los fotorreceptores y enviarlos a las células ganglionares. Las células ganglionares poseen un axón muy largo que, al final de su trayecto, forman el nervio óptico. En este sentido, el estímulo eléctrico llega hasta el tálamo, donde hacen sinapsis con unas neuronas sensitivas de segundo orden y, estas llevan la señal visual a la corteza visual (vía directa). Además de estas tres capas de células, existen otros tipos de neuronas entre ellas: las células horizontales que regulan la sinapsis entre los fotorreceptores y las bipolares y, las células amacrinas que regulan la sinapsis entre las células bipolares y ganglionares (vía indirecta).¹⁶

Como resumen, se puede decir que la retina humana recibe la información fotosensible de los fotorreceptores mientras que, las células ganglionares representan la salida de la información visual. Por otra parte, las neuronas de tipo bipolares, horizontales y amacrinas modulan la información entre los fotorreceptores y las células ganglionares.¹¹

1.2.2. Regiones de la retina

El área completa de la retina comprende aproximadamente entre 30 y 40 milímetros (mm) de diámetro.²³ La retina se divide en diferentes regiones; la retina central y periférica.

La retina central está compuesta por la mácula, área delimitada por un círculo imaginario que abarca el espacio entre las dos arcadas vasculares y que subtiende unos 18° del campo visual y 5,5 mm de diámetro aproximadamente. Como se observa en la *Figura 2*, la mácula, a su vez, está compuesta por varias zonas; la perifóvea (esta zona presenta una anchura de 1,5 mm y 5,5 mm de diámetro), a continuación, se encuentra la parafóvea (área de 0,5 mm de ancho y 2,5 mm de diámetro) y en el centro se sitúa la fóvea, área que mide 1,5 mm de diámetro. Dentro de la fóvea, se encuentra la foveola, que es una pequeña área avascular caracterizada por la ausencia de bastones y que mide 0,35 mm de diámetro.²⁴⁻²⁷



La retina periférica está subdividida en cuatro regiones, de dentro a fuera: la periferia cercana (contigua a la perifóvea, a 8,3 mm de la fovea), periferia intermedia entre la periferia cercana y el ecuador, a 14,3 mm de la fovea), la periferia lejana (entre el ecuador y la ora serrata) y la periferia extrema u ora serrata.¹¹

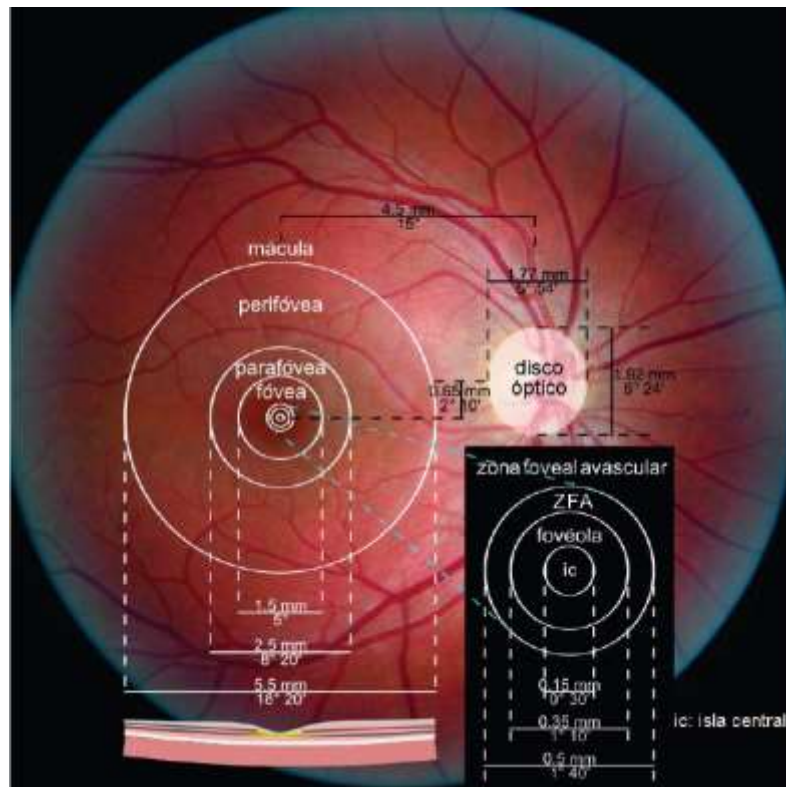


Figura 2. Áreas de la mácula: perifóvea, parafóvea, fovea y foveola. Fuente: Hope, 2016.

1.3. Fotorreceptores: conos y bastones

La retina humana posee dos tipos de fotorreceptores; los conos y los bastones, cuyo nombre proviene de su forma. Los conos son los responsables de la visión fotópica o diurna y la falta de ellos se traduce en una ceguera funcional. Por otra parte, los bastones son los encargados de la visión en condiciones de baja luminosidad y su pérdida, se traduce en ceguera nocturna, así como en la disminución de la percepción de la forma y del movimiento de los objetos.^{28,29}

Además de los fotorreceptores conos y los bastones, que son responsables de la visión formadora de imágenes, la retina de los mamíferos posee un tipo especializado de células ganglionares denominadas células ganglionares de la retina intrínsecamente fotosensibles



(ipRGC). Estas células desempeñan un papel fundamental en la regulación de comportamientos no relacionados con la formación de imágenes; tales como, la regulación del ritmo circadiano, la constricción pupilar, la termorregulación, procesos vinculados al sueño y al estado de ánimo.³⁰

1.3.1. Morfología

Los conos y los bastones poseen una estructura básica similar, principalmente, formada por un segmento externo y un segmento interno; que, a su vez está compuesto por un cuerpo celular, un axón y un terminal axónico (*Figura 3*).^{17,31,32}

- Segmento externo (SE): es la parte de la célula donde se produce la detección de la luz. En esta zona es donde se aloja el fotorpigmento, del que se hablará en la *sección 1.3.2*, y, por tanto, es donde se produce la fototransducción. El SE de los conos contiene discos densamente empaquetados formados por invaginaciones de la membrana plasmática, mientras que los bastones poseen discos flotantes e independientes, a modo de discos, que son recubiertos por la membrana plasmática.¹¹ Las terminaciones de los SE están insertadas en las células del EPR para la correcta fagocitosis de las sustancias de desecho generadas por el blanqueamiento de los fotorpigmentos.^{31,33,34} En la *sección 1.5*, se explicará con detalle la regeneración del fotorpigmento.
- Segmento interno (SI): es una zona especializada en la producción de energía y, por tanto, es un lugar donde se encuentra un gran número de mitocondrias. Aquí se pueden diferenciar dos zonas: el elipsoide (donde se encuentran las mitocondrias) y la mioide (lugar donde se acorta o alarga el fotorreceptor y donde se sintetizan las proteínas de la célula). Además, en el SI se encuentra el cuerpo celular, donde está situado el núcleo de la célula y donde se sintetizan los componentes de los SE.³³
 - Terminal axónico o sináptico: es una prolongación del segmento interno;²⁸ esférula en los bastones y pedículo en los conos. Los pedículos son grandes y planos (8-10 mm de diámetro) mientras que las esférulas son pequeñas y redondas (3-5 mm de diámetro). Ambos contienen una gran cantidad de vesículas sinápticas, que facilitan la sinapsis con células bipolares y horizontales.¹¹

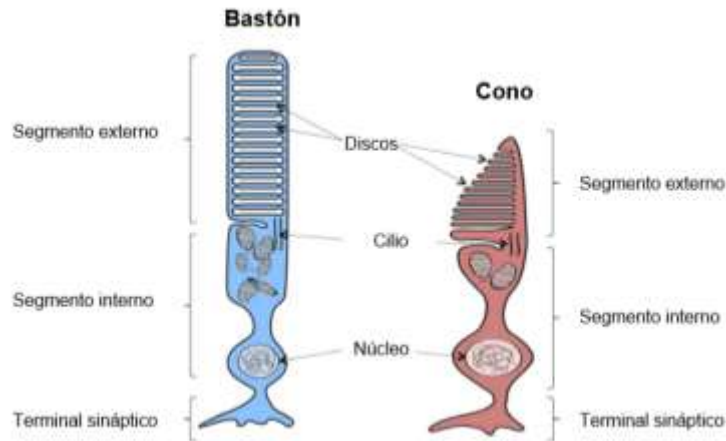


Figura 3. Esquema de la morfología de los conos y los bastones. Fuente: Rodrigo Díaz, 2017.

1.3.2. Fotopigmento de los fotorreceptores

Como se ha referido en el apartado anterior (1.3.1.), el fotopigmento está localizado en el SE de los fotorreceptores, donde se produce la fototransducción. Este contiene una molécula de 11-cis-retinal y una opsina. El 11-cis-retinal es una molécula de cromóforo sensible a la luz, derivada de la vitamina A y la opsina es una proteína de membrana intracelular. Cuando el fotopigmento se ve expuesto a un blanqueamiento, provocado por una luz intensa, se absorben fotones y se desencadenan una serie de procesos bioquímicos y una cascada enzimática. Esto provoca la activación del fotopigmento, dando lugar a la transformación de la enzima 11-cis retinal a 11-trans retinal. Este proceso se explicará con más detalle en la *sección 1.5*.¹¹

Los conos tienen menor cantidad de fotopigmento que los bastones y existen tres tipos de ellos, lo que permite la visión cromática. La visión del color depende de la proporción de cada tipo de cono que sea activado. La sensibilidad máxima de los tres tipos de conos se describe a continuación y se clasifican según el tipo de opsina que tengan en:

- Conos S: contienen cianopsina, sensible a longitudes de onda cortas, alrededor de 430 nm, por lo que responden a la percepción del color azul y son los menos abundantes (5%).
- Conos M: contienen cloropsina, sensible a longitudes de onda medias, alrededor de 530 nm, por lo que responden a la percepción del color verde. Conforman un 32%.
- Conos L: contienen eritropsina, sensible a longitudes de ondas largas, próximo a 560 nm, por lo que responden a la percepción del color rojo. Son los más abundantes (63%).^{11,35}



Los bastones tienen mayor cantidad de pigmento visual que los conos; sin embargo, solo tienen un tipo de fotopigmento conocido como rodopsina (R) y, por ello, no discriminan el color. Los bastones poseen un coeficiente de sensibilidad máximo alrededor de la longitud de onda de 507 nm.

1.3.3. Función visual de los fotorreceptores

En cuanto a la función visual, los bastones tienen una sensibilidad retiniana alta, ya que son capaces de activarse y generar una respuesta, a niveles de luminancia extremadamente bajos, incluso son capaces de detectar un solo fotón. Este tipo de percepción se denomina visión escotópica.^{36,37} Por el contrario, como desventaja, muestran una respuesta lenta y se saturan rápidamente con altas intensidades de luz, tardando hasta 30-35 minutos en alcanzar la sensibilidad máxima después de un deslumbramiento discapacitante, que provoca un escotoma absoluto.^{24,34} En resumen, los bastones no pueden funcionar durante el día, ya que se encuentran “fotoblanqueados” o inactivos y al pasar a la oscuridad necesitan varios minutos para activarse. Respecto a la resolución espacial, los bastones muestran una baja agudeza visual en comparación con los conos, debido al fenómeno de convergencia de la retina que se explicará, en detalle, en la *sección 1.3.5*. Los fotorreceptores conos son los responsables del color y son menos sensibles a la luz; es decir, necesitan una mayor intensidad luminosa para generar una respuesta. También, es importante señalar la velocidad de respuesta a los cambios por diferentes intensidades de luz; que, en el caso de los conos, es más rápida que para los bastones; además, los conos no se saturan bajo una luz constante y, su recuperación, después de un deslumbramiento, se consigue en pocos minutos.^{16,34}

A continuación, se presenta una tabla resumen (*Tabla 1*) de las características diferenciales de los fotorreceptores conos y bastones.



Tabla 1. Características diferenciales de los fotorreceptores conos y bastones. Fuente: Narayan,2021.

Característica	CONOS	BASTONES
Número	4-6 millones	90-120 millones
Porcentaje de fotorreceptores en la retina	5%	95%
Porcentaje de fotorreceptores en la mácula	10%	90%
Porcentaje de fotorreceptores en la foveola	100%	0%
Distribución	Mácula	Retina periférica
Función	Visión fotópica	Visión escotópica
Sensibilidad lumínica	Baja	Alta
Sensibilidad al contraste	Alta	Baja
Agudeza visual	Alta (en fóvea)	Baja
Convergencia	Baja convergencia	Alta convergencia
Amplificación	Menos amplificación	Gran amplificación
Fotopigmento	Cromático, 3 tipos: Eritropsina, Cloropsina, Cianopsina	Acromático, 1 tipo: Rodopsina
Tipos	Conos S (430 nm) 5% Conos M (530 nm) 32% Conos L (560 nm) 63%	Único (496 nm)
Tiempo de respuesta	Rápida	Lenta
Respuesta	No saturada	Saturada

1.3.4. Distribución de los fotorreceptores en la retina

Conocer la distribución de los fotorreceptores conos y bastones en la retina es esencial para entender el funcionamiento de la retina en condiciones fotópicas, mesópicas y escotópicas. Como se ha indicado, la retina presenta 20 veces más cantidad de bastones que de conos.^{11,26} Los conos mantienen una densidad lineal a lo largo de toda la retina hasta un grado de excentricidad de la foveola donde aumenta su densidad, de forma exponencial, hasta alcanzar un máximo de 170.000 conos/mm². Los bastones tienen una distribución menos homogénea, su



densidad va aumentando, paulatinamente, desde la zona foveolar, donde no hay bastones, hasta los 20° de excentricidad, donde presentan un máximo de aproximadamente 160.000 bastones/mm² y, a medida que se va alejando hacia la periferia va disminuyendo esta densidad. Ninguno de los dos tipos de fotorreceptores está presente en la salida del nervio óptico (disco óptico), situado a una excentricidad de entre 15° y 18° de la fovea. Esta distribución se presenta esquematizada en la *Figura 4*.³⁸

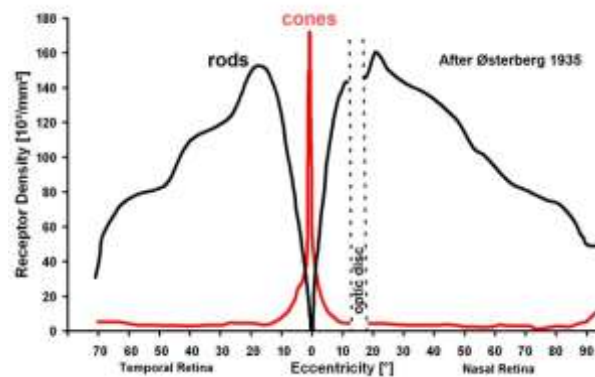


Figura 4. Distribución de los fotorreceptores en el meridiano horizontal de la retina. Fuente: Osterberg,1935.

1.3.4.1. Distribución de los fotorreceptores en la mácula

La distribución de los conos y de los bastones es muy variada en la mácula. En a *Figura 5.A.* se representa con la letra (a) un área correspondiente a la fovea, con la letra (b) un área correspondiente a la parafovea, limitando con la fovea y con la letra (c) un área correspondiente a la perifovea, limitando con la parafovea. Como se puede comprobar en la *Figura 5.B.*, la zona macular está dominada fundamentalmente por bastones, mientras que, los conos se encuentran en una pequeña zona de la fovea, alcanzando su máxima densidad a 1° de la fovea, concretamente en la foveola donde, además, hay ausencia de bastones. Numerosos estudios afirman que en la mácula hay 9 veces más bastones que conos.¹¹

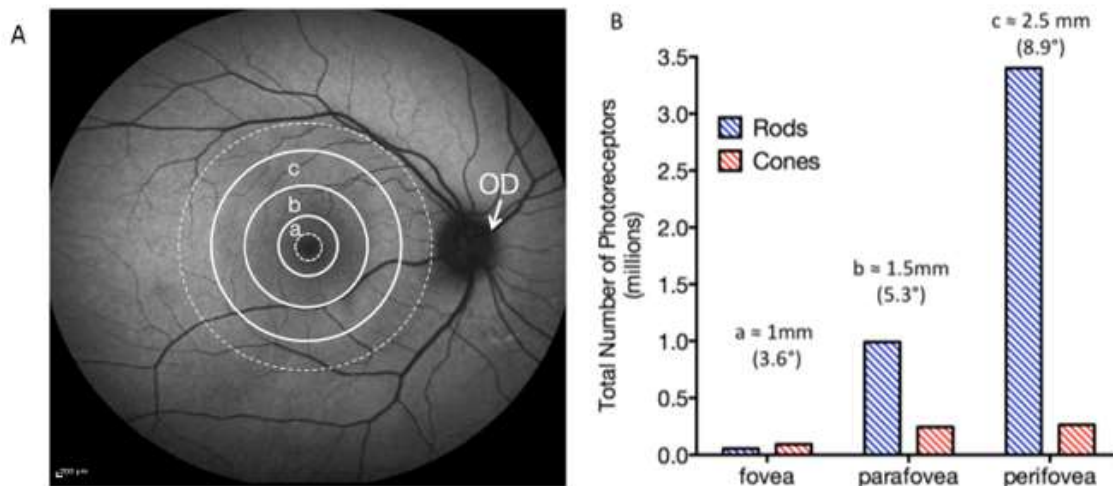


Figura 5. (A) Áreas de la mácula estudiadas donde; (a) fovea, (b) parafovea y (c) perifovea. **(B)** Distribución de conos y bastones en la mácula. Fuente: extraído de Curcio, 1990 y adaptado gráficamente por Rodrigo-Díaz, 2017.

1.3.5. Convergencia de los fotorreceptores

Al observar las conexiones de conos y bastones con otras neuronas de la retina, se puede apreciar la existencia de un diferente nivel de convergencia para cada uno de estos dos tipos de fotorreceptores.

Como se ha mencionado anteriormente en la *sección 1.3.4.*, la retina humana posee un promedio de entre 4-6 millones de conos frente a 90-120 millones de bastones. De esta manera, los bastones constituyen casi el 95% del número total de fotorreceptores.^{26,38,39} Esta diferencia numérica facilita el entendimiento de la convergencia que existe en la retina que es, mayoritariamente, llevada a cabo por los bastones; así, muchos bastones sinaptan con la misma célula ganglionar, mientras que solo unos pocos conos convergen con una célula ganglionar. Esta reducción, es todavía mayor en la foveola donde existen conexiones unitarias y, por tanto, no existe convergencia. En resumen, el grado de convergencia depende de la excentricidad retiniana, siendo mayor en la retina periférica. Este fenómeno se puede ver representado en la *Figura 6*. Esta disposición explica, la alta sensibilidad de los bastones para detectar luz; una ganglionar puede ser activada por muchos bastones y, también explica su pobre resolución espacial; ya que, pueden generar una respuesta con la detección de un solo fotón. Sin embargo, los conos al poseer una pobre convergencia son menos sensibles a la detección de luz, pero aportan una mayor resolución espacial y del detalle.^{11,19,36,37,40}

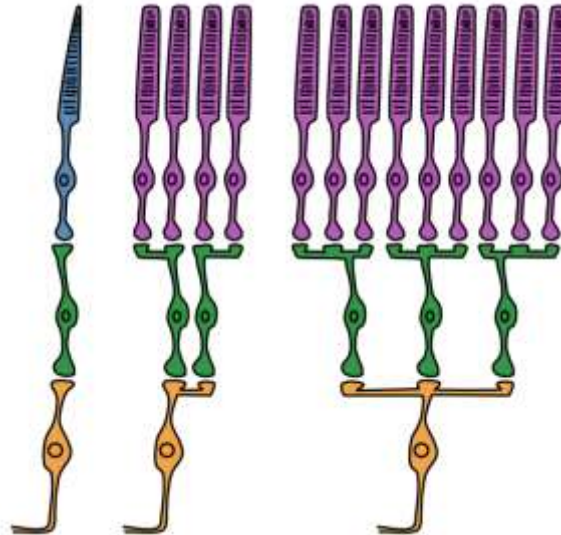


Figura 6. Esquema representativo de la convergencia de los fotorreceptores en la retina. Fuente: Casey, 2022.

1.4. Barrera hematorretiniana

1.4.1. Epitelio pigmentario de la retina

El epitelio pigmentario de la retina (EPR) es la capa más externa de la retina. Está compuesto por unas células pigmentadas llamadas melanocitos, que contienen melanina y lipofuscina. Es una estructura delgada y forma parte indispensable del procesamiento de la señal visual. Está situado entre la retina neural y la membrana de Bruch y sirve como “pasillo” conector entre los fotorreceptores y los vasos sanguíneos de la coroides.⁴¹ El EPR y la capa de los fotorreceptores se consideran generalmente como una sola unidad funcional, están ligadas entre sí, junto con la membrana de Bruch, ya que son codependientes para su salud y función. Estas tres capas forman la barrera hematorretiniana⁴²(Figura 7). Las funciones del EPR se enumeran a continuación:

1. Controla el transporte de nutrientes (iones y agua), de retinol y de sustancias de desecho dentro y fuera de la retina.
2. Fagocita (degradación de proteínas y orgánulos dañados) los discos de los segmentos externos de los fotorreceptores.



3. Absorbe la luz y protege contra la fotooxidación, mediante la melanina que contiene el EPR. Este actúa como una barrera frente a la luz, para proteger a los fotorreceptores, de la exposición excesiva, a los estímulos luminosos.
4. Atrapa y neutraliza las especies reactivas del oxígeno (ROS), que son el conjunto de radicales libres, que se producen en las reacciones bioquímicas del metabolismo y que tienen la capacidad de producir daño oxidativo.
5. Sintetiza el cromóforo 11-cis-retinal a partir del retinol almacenado en sus células. Este proceso es necesario para la regeneración de los ftopigmentos, que se explicará con detalle en la *sección 1.5*.^{21,41}

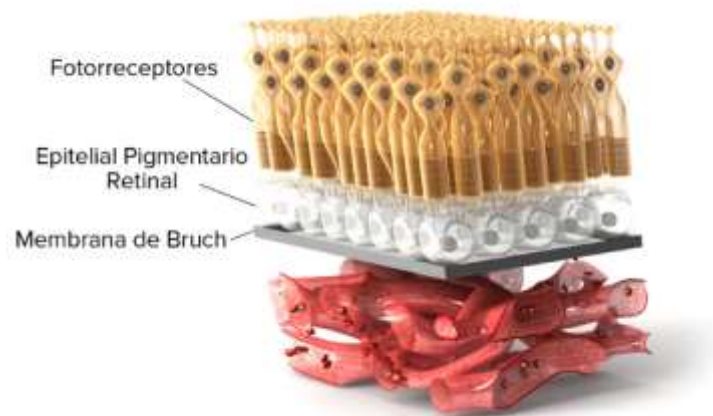


Figura 7. Barrera hematorretiniana: fotorreceptores-epitelio pigmentario de la retina-membrana de Bruch. Fuente: Science of AMD, 2024.

1.4.2. Membrana de Bruch

La membrana de Bruch es una capa de la coroides, transparente y delgada (2-6 μm) compuesta de fibras elásticas y de colágeno. Se extiende desde el disco óptico (donde es más gruesa 2-4 μm) hasta la ora serrata (donde es más delgada 1-2 μm) y está dispuesta entre el EPR y la coroides, que es su fuente de nutrientes.⁴³ Está constituida por 5 capas, estas son: la membrana basal del EPR, la zona colagenosa interna, las fibras elásticas de la capa media, la zona colagenosa externa y la membrana basal del endotelio de la capa coriocalilar.^{21,34} Sus funciones principales son:



- Estructural: facilita el anclaje de la retina a la coroides y proporciona soporte al EPR.
- Transporte: regula el intercambio molecular y de productos de desecho, actuando como filtro, entre la retina neural, pasando por el EPR y la circulación sistémica de la capa coriocapilar. Las moléculas transportadas de la coroides al EPR son: nutrientes, lípidos, precursores del pigmento visual (Vitamina A) y oxígeno. Por otro lado, los que pasan del EPR a la capa coriocapilar son CO₂, agua, iones, lípidos oxidados, colesterol, productos de desecho del ciclo visual y fragmentos de los segmentos externos de los fotorreceptores.^{34,43}

Todos los nutrientes que pasan al EPR y a los fotorreceptores, deben atravesar la membrana de Bruch. Cualquier cambio en la estructura o en la composición de la membrana, como la presencia de drusas, podría alterar su función de difusión e incrementar la posibilidad de rotura de la membrana, con la consiguiente muerte de las células del EPR y de los fotorreceptores. Estos cambios pueden dar lugar a enfermedades como la DMAE.^{21,24} En las personas jóvenes la membrana de Bruch comprende un grosor de unas 2 µm pero, se sabe que con el envejecimiento, aumenta el grosor y puede cambiar su composición.⁴⁴ Estas alteraciones que se producen en el envejecimiento pueden causar una disminución en la elasticidad, aumentando la hidrofobicidad y dificultando el intercambio metabólico normal.⁴⁵

1.5. Regeneración del fotorpigmento: ciclo visual

Tal y como se ha explicado en la *sección 1.3.3.*, los conos tienen menor sensibilidad, pero una respuesta más rápida y, a diferencia de los bastones, no presentan efectos de saturación.⁴⁶ La recuperación de la sensibilidad visual y la regeneración del fotorpigmento de los fotorreceptores están íntimamente relacionados con el ciclo visual. El ciclo visual es un proceso bioquímico basado en la regeneración del fotorpigmento de los fotorreceptores, tras la exposición a un estímulo de luz brillante, durante un determinado periodo de tiempo.⁴⁷ Según la literatura existe un ciclo visual clásico dependiente del EPR, que suministra el precursor del fotorpigmento a los conos y a los bastones de forma lenta, pero; además, los conos cuentan con una fuente independiente del EPR. Esta es rápida y se realiza a través de las células de Müller: ciclo visual específico de los conos^{1,48}, que se explicará en la *sección 1.5.2.*



1.5.1. Ciclo visual de los bastones

El fotorreceptor de los bastones, la rodopsina (R), está formada por la unión de una proteína de membrana llamada opsina y un cromóforo llamado retinal; un derivado de la vitamina A, sensible a la luz. El retinal posee dos conformaciones tridimensionales diferentes; en oscuridad, 11-cis-retinal y en estado de iluminación, 11-trans-retinal. La forma cis (11-cis-retinal), está unida a una proteína opsina y está localizada en los discos de los segmentos externos de los fotorreceptores. Cuando un fotón de luz incide, se transforma (isomeriza) en la forma trans (11-trans-retinal), dejando a la opsina libre; es lo que se conoce como blanqueamiento del fotorreceptor o fotoblanqueo (*Figura 8*). Esta transformación promueve la activación rápida de la rodopsina, desencadenando la vía de fototransducción, generando una señal eléctrica.^{8,24}

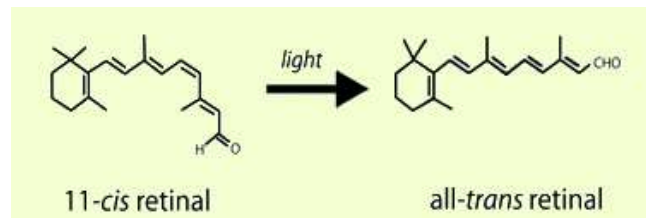


Figura 8. Transformación del 11-cis-retinal a 11-trans-retinal cuando es activado por un fotón de luz. Fuente: Crouch,2009.

Tras la fotoactivación, la mayoría de la rodopsina desaparece y, por tanto, la sensibilidad de los bastones disminuye considerablemente. En este caso, como se ha dicho anteriormente, el 11-trans se separa de la opsina, dejándola libre para poder ser capturada por nuevas moléculas de 11-cis. Antes de dejar libre a la opsina, el trans-retinal se reduce a trans-retinol (vitamina A). Posteriormente, el 11-trans-retinol libera a la opsina y se une a otra proteína de transporte llamada retinol-interfotorreceptor, la cual transporta el 11-trans-retinol desde el segmento externo de los bastones hasta el EPR. Una vez, en el EPR, el 11-trans-retinol se esterifica, dando lugar a un ácido graso trans-retinilo y, posteriormente, se transforma en 11-cis-retinol. Por último, el 11-cis-retinol se une a otra proteína, dando lugar al 11-cis-retinal, que es transportada por la proteína retinol-interfotorreceptor al segmento externo de los fotorreceptores, donde se une con la opsina, para volver a ser usado en la resíntesis de la rodopsina inactiva (*Figura 9*). Por tanto, tras un fotoblanqueamiento, el tiempo necesario para reponer 11-cis-retinal, puede considerarse como el tiempo de recuperación de los bastones que puede durar



aproximadamente 30 minutos (adaptación a la oscuridad). El suministro del cromóforo proviene tanto de los vasos coroideos (a través del EPR) como del reciclaje del 11-trans-retinol derivado de los fotorreceptores blanqueados.^{24,28,31,34}

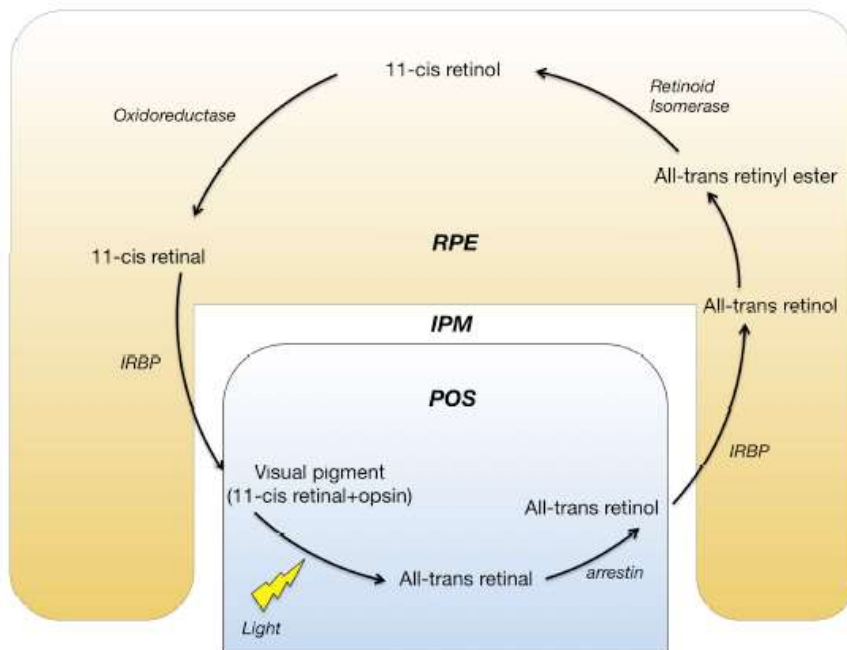


Figura 9.A. Ciclo visual de los bastones. POS: Segmento externo de los fotorreceptores; IPM: matriz interfotorreceptora; RPE: Epitelio pigmentario de la retina y IRBP: proteína de unión retinol-interfotorreceptora. Fuente: Rodrigo Díaz., 2017, adaptado de Kurth et al.,2007.

1.5.2. Ciclo visual de los conos

Según la literatura, el blanqueamiento ocurre de la misma forma en ambos fotorreceptores y, además, ambos poseen la misma capacidad para captar los fotones de luz.^{18,49} A pesar de ello, los conos recuperan la sensibilidad más rápidamente que los bastones. Hay diferentes indicadores que infieren la existencia de un ciclo visual específico de los conos. Por una parte, los conos no presentan efectos de saturación, a pesar de estar expuestos a una luz deslumbrante. Por otra parte, otro factor que confirma la existencia de este ciclo específico para los conos es la diferencia de cantidad de conos y bastones que se encuentran en la retina (*sección 1.3.4.*), lo que podría influir negativamente en la captación del 11-cis-retinal procedente del EPR; además, los segmentos externos de los bastones están más invaginados en las células del EPR, lo que facilita el intercambio molecular. Finalmente, el fotopigmento de los conos es



inestable, lo que puede conllevar a la pérdida del cromóforo a favor de los bastones cercanos.¹¹ Por lo que, parece ser que, los conos, tienen acceso a una reserva de 11-cis-retinal, independiente a la reserva metabolizada por el EPR. Según la literatura, las células de Müller están implicadas en este ciclo específico de los conos. La transformación del 11-trans-retinol se produce en estas células y está mediada por la isomerasa II. Seguidamente, es conducida al segmento interno de los conos y, posteriormente, pasa al segmento externo, donde se transforma en 11-cis-retinal, capaz de unirse a la opsina libre.¹⁸

Como se ha explicado, el ciclo visual de los bastones depende únicamente del suministro de retinol (Vitamina A), precursor de la rodopsina, que llega a través de la coroides y viaja por la membrana de Bruch y se almacena en el EPR para acceder finalmente a los fotorreceptores bastones. Sin embargo, en el ciclo visual específico de los conos, la regeneración de los fotorreceptores se produce también mediante las células de Müller y, por tanto, depende menos del aporte producido por el EPR. Esto podría explicar las diferencias en el tiempo de la regeneración de los fotorreceptores y de la recuperación de la sensibilidad de los conos y de los bastones.^{24,34}

Para una mejor comprensión del ciclo visual de los conos llevado a cabo mediante la vía del EPR y la vía de las células de Müller, se expone, a continuación, la Figura 9.B. extraída de Wang y Kelafov, 2011.

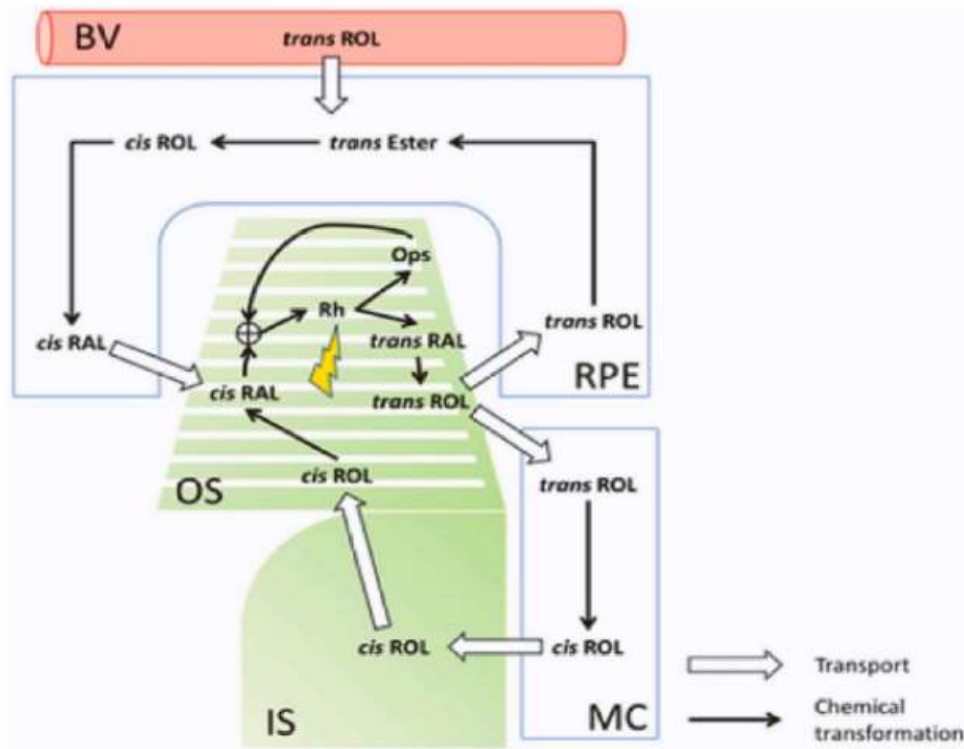


Figura 9.B. Ciclo visual de regeneración de los conos llevado a cabo por la vía del epitelio pigmentario de la retina (EPR) y vía de las células de Müller. MC: células de Müller, RPE: epitelio pigmentario de la retina, OS: segmentos externos, IS: segmentos internos, ROL: retinol y RAL: retinal. Fuente: Wang y Kelafov, 2011.

1.6. Adaptación a la oscuridad: método, medida y modelo

El sistema visual cuenta con la capacidad de adaptar su sensibilidad en un rango amplio de intensidades de luz, de más de 10 unidades logarítmicas y está iniciado por la estimulación de los fotorreceptores conos y bastones^{11,50,51} (Figura 10).

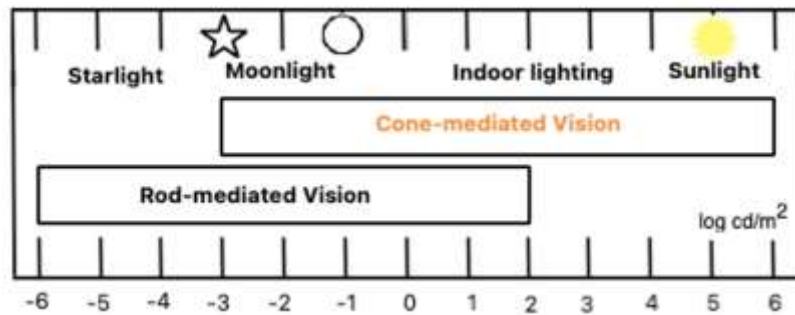


Figura 10. Rango de intensidades de luz en el ser humano, comprendido entre $-6 \log \text{cd/m}^2$ y $6 \log \text{cd/m}^2$. La visión mediada por los bastones comprende un rango aproximado de entre $-6 \log \text{cd/m}^2$ y $2 \log \text{cd/m}^2$. Mientras que, la visión mediada por los conos comprende un rango situado entre $-3 \log \text{cd/m}^2$ y $6 \log \text{cd/m}^2$. Fuente: Fritzsche H, 2010.

La capacidad de “adaptarse a la luz” es un proceso relativamente rápido que dura pocos minutos, incluso sin importar la intensidad del estímulo. Sin embargo, la capacidad de “adaptarse a la oscuridad”, tras la exposición a un estímulo luminoso intenso, es un proceso más lento, ya que se inactiva o blanquea el fotorreceptor y se satura, al no poder absorber más cantidad de luz, tardando más de 30 minutos en recuperar la sensibilidad máxima.^{1,8,29,52} En el cambio de iluminación se pueden observar dos respuestas subyacentes; por un lado, el diámetro pupilar aumenta con la disminución de la iluminación de forma rápida, en unos segundos y, por otro lado, la sensibilidad visual aumenta, gradualmente, a medida que pasa el tiempo en la oscuridad, pero en un periodo más largo de tiempo.

La adaptación a la oscuridad (AO) descrita por primera vez por Aubert en 1865 y medida por primera vez por Piper en 1903²⁹, se define como la lenta recuperación de la sensibilidad visual, en la oscuridad, después de exponer a los fotorreceptores a un estímulo de luz intenso, durante un periodo de tiempo.^{1,29,48} La AO es una forma de evaluar la función neuronal y, por tanto, su medida es útil para la valoración del estado de la barrera hematorretiniana.⁵³ Se trata de un marcador sensible de la salud de la retina y puede ser muy útil para diagnosticar la presencia de enfermedades retinianas como la DMAE. Sin embargo, presenta el inconveniente de ser una prueba de duración larga que puede producir fatiga y cansancio visual a los participantes, por ello no es ampliamente usado en la práctica clínica.^{8,48,54,55}

Existen diferentes técnicas para valorar la AO, las cuales se explicarán a continuación: en primer lugar, electrofisiológicamente, midiendo los cambios en la actividad eléctrica de los fotorreceptores mediante electroretinograma (ERG); en segundo lugar, mediante la



reflectometría de fondo y, por último, psicofísicamente, midiendo la recuperación de la sensibilidad en respuesta a los estímulos visuales.

1.6.1. Electrofisiología

La electrofisiología ofrece una medida objetiva de la actividad de las células retinianas evaluando los cambios en el potencial de membrana de los conos y los bastones, tras la exposición a un deslumbramiento, mediante la aplicación de electrodos en los párpados. El estímulo visual se transforma en un impulso eléctrico que se registra por una onda. La primera onda es negativa y su respuesta está mediada por los conos y los bastones. La segunda onda es positiva y está mediada por las células bipolares, amacrinas y ganglionares. La AO, mediante esta técnica, se mide comparando la amplitud de la primera onda y de la segunda onda, antes y después del blanqueamiento. Esta técnica, para la valoración de la AO, no se utiliza habitualmente en la práctica clínica, aunque tiene un uso importante en el abordaje de casos sospechosos de enfermedades retinianas hereditarias.⁸

1.6.2. Reflectometría del fondo de ojo

El término reflectometría del fondo de ojo se basa en la medida objetiva y no invasiva de los pigmentos visuales, antes y después de un blanqueamiento. Los pigmentos visuales absorben un porcentaje mayor de una de las bandas del espectro visible, que se pone de manifiesto, después de la exposición a la luz, cambiando su absorción y color.⁵⁶ Por lo que, mediante esta técnica, se compara la luz reflejada por la retina empleando dos longitudes de onda diferentes. Se conoce que, a medida que el fotopigmento se regenera, la reflectancia de la retina disminuye. Una limitación de esta técnica para valorar el estado de la retina es que la reflectancia puede variar con el tamaño pupilar o con las pérdidas de fijación del usuario. Además, no existe una base normativa registrada, sino que el sujeto debe ser su propio control, en consecuencia, son necesarias dos valoraciones, una antes y otra después del blanqueamiento.¹¹



1.6.3. Psicofísica visual aplicada a la adaptación a la oscuridad

Esta técnica comprende una metodología subjetiva basada en la respuesta del usuario, de forma verbal o mediante la presión de un interruptor, cuando detecta un estímulo visual. El objetivo es la medida de la recuperación de la sensibilidad a la luz, en la oscuridad; es decir, la capacidad de percibir estímulos cada vez más tenues, después de exponer una parte de la retina del usuario a un deslumbramiento, que inactiva a los fotorreceptores situados en esa sección concreta de la retina. En definitiva, se busca el umbral de luminancia absoluto que representa la regeneración completa del fotorpigmento, ya que su inversa es la sensibilidad absoluta de luminancia. Por tanto, es indispensable realizar las medidas en una habitación habilitada en condiciones mesópicas ($10\text{-}10^{-2}$ cd/m²) y escotópicas ($<10^{-2}$ cd/m²).

El instrumento de medida debe estar compuesto por un flash blanqueador, un punto de fijación y un estímulo visual. Normalmente, se mide solo un ojo y el otro es ocluido mediante un parche. En primer lugar, se expone la retina o una parte de esta, a un flash blanqueador del fotorpigmento de los fotorreceptores, que crea una post-imagen. En segundo lugar y, sin que el usuario deje de mirar al punto de fijación, se presenta, un estímulo visual, en la misma localización donde se le presentó el flash. La sensibilidad al estímulo luminoso que, parpadea lentamente, a través de esta post-imagen, se mide, a lo largo del tiempo; es decir, se está valorando el cambio de umbral ($1/\text{sensibilidad}$) durante el periodo de recuperación al deslumbramiento. Dicho estímulo debe tener un nivel de luminancia inferior al nivel del blanqueamiento, pero superior al umbral absoluto de los bastones. Al principio de la prueba, la intensidad lumínica del estímulo debe ser alta; ya que, la sensibilidad después del blanqueamiento es baja y a medida que, se regenera el fotorpigmento y aumenta la sensibilidad, el estímulo va disminuyendo en intensidad. Después de los 30 minutos aproximadamente, se alcanza el umbral absoluto de luminancia, de esta forma se consigue la curva de AO clásica.¹¹

Existen varios métodos de presentación del estímulo visual:

- Método de los ajustes: el participante controla el nivel de intensidad del estímulo, ajustando este hasta que apenas es detectable. Tras una serie de repeticiones, se hace un promedio de todas las medidas. Un ejemplo de ello se muestra en el trabajo realizado por Patryas.,2013⁶ y por Rodrigo-Díaz., 2017.¹¹
- Método de estímulos constantes o libre de criterios: los estímulos se presentan con intensidades diferentes y al azar.



- Método de los límites o en escalera: es el más utilizado en la actualidad y es el empleado en esta Tesis Doctoral. Hay dos tipos: en escala ascendente y en escala descendente. El estímulo se presenta inicialmente con intensidades muy bajas o muy altas y aumentan o descienden, hasta que el observador detecta la aparición o desaparición del estímulo, por primera vez; es decir, después de establecer el umbral. El procedimiento se repite durante toda la medida y finalmente, se calcula el promedio de las diferentes series.³⁴ En este trabajo se usa esta técnica concreta explicada en la *sección 5.1.2* de metodología. Este método ha sido empleado, obteniendo resultados positivos, por varios autores como Dimitrov.,2012⁵⁷ y por Patryas et al.,2013.⁶

1.6.3.1. *La curva de adaptación a la oscuridad (AO)*

La curva de AO representa la recuperación de la sensibilidad escotópica (en un rango de cinco a seis unidades logarítmicas), que va desde una sensibilidad nula o mínima inmediatamente después del blanqueamiento, hasta una recuperación completa aproximadamente a los 30 minutos.⁴⁸ Gráficamente, la AO se representa mediante una curva donde se muestra, en el eje de ordenadas el umbral de luminancia (normalmente en unidades logarítmicas) frente al tiempo en minutos, en el eje de abscisas. El umbral es el estímulo con intensidad más baja que puede ser detectado por el participante.⁶

Clásicamente la curva de AO en los seres humanos comprende dos fases; una primera fase mediada por la recuperación de los conos; donde el umbral se eleva por encima del umbral absoluto^{17,58} y tarda unos 5 minutos. Posteriormente, se produce la ruptura cono-bastón (punto Alpha) donde los bastones comienzan a presentar una mayor sensibilidad que los conos, mientras que el umbral continúa disminuyendo.^{3,6,17} La segunda fase está relacionada con la recuperación de los bastones, en la que se recupera por completo la regeneración de la rodopsina y se llega al umbral absoluto. Esta segunda fase es mucho más lenta. La medida de la AO puede tardar unos 30 minutos en sujetos sanos y casi una hora en sujetos con DMAE.^{14,59}

Lamb en 1981, sugirió la posibilidad de que la curva de AO fuera trifásica, la primera fase correspondiente a la recuperación de los conos y la segunda y tercera fase a la recuperación de los bastones. La fase de los bastones se puede subdividir en tres componentes: S1, S2 y S3. Normalmente, la fase de S1 no es apreciable, ya que se superpone con la recuperación de los conos, de modo que, en la curva de adaptación a la oscuridad estándar, S2 se considera la primera fase distinguible y medible de la recuperación de los bastones. La separación entre S2 y



S3 está indicada por otro punto de inflexión (Beta). Beta representa el punto donde la rodopsina se ha regenerado al 95%. El coeficiente del cono (CC) es la sensibilidad inmediatamente después de la exposición al flash.^{6,24,45,52,60} En la *Figura 11*, se muestran las diferentes fases de la curva de AO.

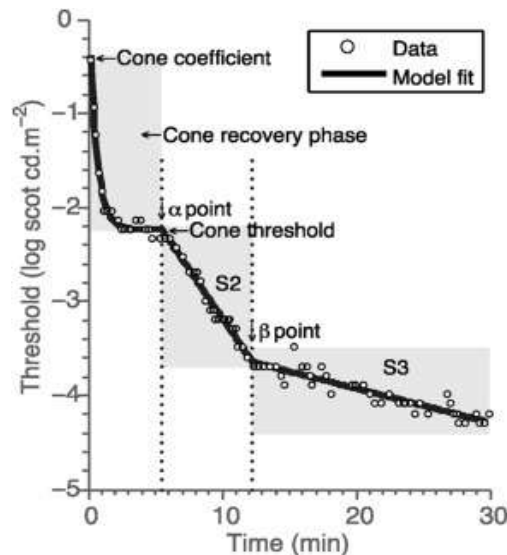


Figura 11. Curva de adaptación a la oscuridad y sus diferentes componentes, en un sujeto sano. Fuente: Rodrigo-Díaz., 2017.

1.6.3.2. Parámetros de la curva de AO

En este apartado se definen diferentes parámetros de la curva de AO para la correcta comprensión de los resultados de esta Tesis Doctoral.

La primera parte de la curva corresponde a la fase de recuperación mediada por los conos y está representada fundamentalmente por los siguientes parámetros:

- **Cone coefficient (CC)** o coeficiente del cono: representa la sensibilidad o el umbral del cono inmediatamente después de la exposición al flash, es decir, representa el umbral en el tiempo cero. Se utiliza como un variable para el proceso de ajuste.^{34,60} Se mide en dB o $\log_{10} \text{cd}\cdot\text{m}^{-2}$.
- **Cone threshold (CT)** o umbral del cono: es la mínima intensidad lumínica que necesitan los conos para dar una respuesta. Se mide en dB o $\log_{10} \text{cd}\cdot\text{m}^{-2}$.⁶⁰

La meseta del cono se produce a unas 3 unidades logarítmicas aproximadamente, por encima del umbral absoluto de AO, por ejemplo, si el umbral de los bastones es de 5



unidades logarítmicas y el umbral de los conos es de 2, existe una diferencia de 3 unidades logarítmicas entre ellos.¹¹

Por otro lado, la forma de la función de recuperación se puede ajustar mediante una exponencial de tiempo (t); **cone time constant (Tau)**.³⁴ Tau representa el periodo de tiempo, en minutos, necesario para recuperar el 62% de la sensibilidad máxima y, por lo tanto, es una estimación del tiempo de recuperación de los conos.⁶¹

- **Rotura cono-bastón o punto Alpha (α):** representa la transición de la sensibilidad mediada por los conos a la mediada por los bastones. Se mide en minutos. El tiempo para alcanzar el punto Alpha va a depender de la intensidad del flash, ya que, a mayores intensidades del flash, los conos tardan más en recuperar la sensibilidad de la meseta. En personas sanas y para un blanqueamiento típico, el punto Alpha se alcanza en aproximadamente 5 minutos.³⁴

La segunda parte de la curva está mediada por los bastones y se subdivide en tres fases:

- **S1:** es la primera fase pero no es visible debido a que está enmascarada por la presencia de la fase de los conos.
- **S2:** es la segunda fase de la recuperación de los bastones y está relacionado con la regeneración de la rodopsina. Describe la velocidad en la que el sistema de bastones recupera su sensibilidad.^{1,24} La sensibilidad mejora de forma lineal e independiente del blanqueamiento para un rango de entre 2% al 98%.^{34,52} La pendiente de S2 se considera un marcador de la salud ocular. Esta es la razón por la que S2 es considerado un componente de gran interés clínico, fundamentalmente en enfermedades donde se vea comprometida la barrera hematorretiniana, como es el caso de la DMAE.^{1,4,17}. Se mide en dB/min o $\text{Log}_{10} (\text{cd}\cdot\text{m}^{-2})\cdot\text{min}^{-1}$.
- **β :** es el punto de transición entre S2 y la tercera fase de los bastones, S3. En este punto se ha regenerado el 95% de la rodopsina. Se mide en minutos.
- **S3:** esta fase corresponde con el último 5% de rodopsina regenerada.³⁴ Se mide en dB/min o $\text{Log}_{10} (\text{cd}\cdot\text{m}^{-2})\cdot\text{min}^{-1}$.
- **Threshold final (Tf) o umbral absoluto de los bastones:** es la sensibilidad final, es decir, es la mínima intensidad de luz detectable cuando todo el fotopigmento se ha regenerado. Se mide en dB o $\text{log}_{10} \text{cd}\cdot\text{m}^{-2}$.



Existen otros parámetros que sirven para estudiar la AO, tales como:

- **Rod intercept time o tiempo de intersección de los bastones (RIT):** este describe el tiempo necesario para que la sensibilidad de los bastones alcance 3 unidades logarítmicas, que se encuentra en la pendiente de S2 (Figura 12). Su unidad de medida es el tiempo en minutos. Es muy útil para entender la cinética del proceso de AO; un valor mayor de RIT indica el enlentecimiento de la AO.²⁴ A pesar de ello, este parámetro tiene limitaciones, ya que, en algunos sujetos con AO deteriorada, no se obtiene un valor RIT fiable. Por otro lado, no es sensible a la hora de discriminar entre diferentes estadios de enfermedades retinianas tales como la DMAE.^{34 8,11}

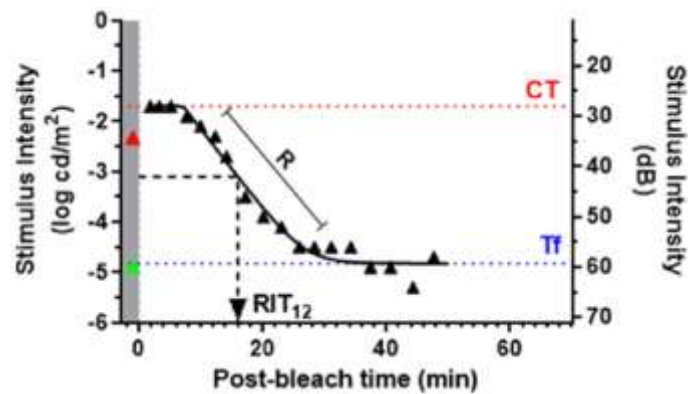


Figura 12. Representación de la curva de AO y sus parámetros: umbral de conos (CT), Alpha, pendiente S2 (R), tiempo de intersección de los bastones (RIT) y umbral absoluto de los bastones (Tf). Fuente: Uddin, 2020.

A modo de resumen en la *Tabla 2* se exponen los parámetros, unidades y abreviaturas de la curva de AO.



Tabla 2. Parámetros, unidades, abreviaturas de la curva de AO. Fuente: Murray, 2022.

Abreviatura	Variables	Unidad
CC	Cone Coefficient	dB o $\log_{10} \text{cd}\cdot\text{m}^{-2}$
CT	Cone Threshold	dB o $\log_{10} \text{cd}\cdot\text{m}^{-2}$
Tau	Cone time constant	t (minutos)
Alpha	Alpha point	t (minutos)
S2	Rod recovery rate	dB/min o $\log_{10} (\text{cd}\cdot\text{m}^{-2})\cdot\text{min}^{-1}$
S3	Rod recovery rate	dB/min o $\log_{10} (\text{cd}\cdot\text{m}^{-2})\cdot\text{min}^{-1}$
Tf	Umbral absoluto de bastones	dB o $\log_{10} \text{cd}\cdot\text{m}^{-2}$
RIT	Rod intercept time	t (minutos)

1.6.3.3. Instrumentos para medir la adaptación a la oscuridad.

Entre los instrumentos clásicos utilizados para medir la AO se encuentran el campímetro Humphrey modificado y el adaptómetro Goldman-Weekers (Figura 13) que fue considerado el Gold-standard. Este campímetro modificado, tenía una limitación principal que era la larga duración de la prueba (unos 90 minutos) y la consiguiente fatiga o cansancio visual que generaba al paciente que invalidaba los resultados.²⁴ Además, su funcionamiento dependía del movimiento mecánico de un tambor y realizaba las grabaciones en papel. Por tanto, este instrumento tenía una escasa repetibilidad.



Figura 13. Adaptómetro Goldman-Weekers. Fuente: Narayan, 2021.

Posteriormente, en la década de los 2000, se empezó a emplear la tecnología de rayos catódicos (CRT) para medir la cinética de la AO. Esta técnica utiliza un monitor de ordenador para presentar los estímulos, fuentes de luz de flash blanqueador y filtros de densidad neutra para ampliar el rango de luminancia; ya que, los monitores tienen un rango de luminancia



limitado a 2,5 unidades logarítmicas;³⁴ es decir, entre 3 y 4 unidades logarítmicas por encima del umbral absoluto normal de bastones. Por tanto, fue imprescindible la utilización de los filtros de densidad óptica neutra para reducir los niveles de luminancia.¹⁴

En los últimos años, se han desarrollado nuevos instrumentos especializados íntegramente en la medida de la AO, capaces de realizar la medida en un tiempo mucho menor. Un ejemplo de ello es el adaptómetro AdaptDx (Maculogix) (*Figura 14.A.*) que proporciona el valor del parámetro RIT en menos de 7 minutos. Incluso, actualmente están comenzando a usarse gafas de realidad virtual como AdaptDx Pro (Maculogix) (*Figura 14.B.*) o re:Vive 2.0 (Heru) y aplicaciones móviles para medir la AO como MOBILE_DA.⁶² Estos últimos instrumentos, presentan muchas ventajas, las principales son una valoración en un tiempo rápido y una sensibilidad y especificidad aceptable.^{8,11,24}

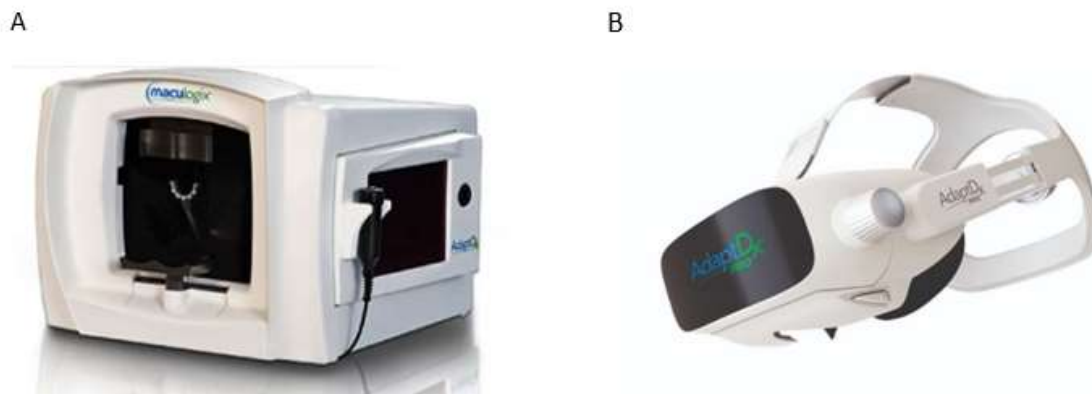


Figura 14. (A) Adaptómetro AdaptDx **(B)** Adaptómetro AdaptDx Pro. Fuente: Fuente: Maculogix, 2020.

1.6.3.4. Modelos de ajuste de la curva de AO

A lo largo de la historia se han ido presentando diferentes modelos de ajuste de la curva de AO para poder extraer los parámetros de AO. A continuación, se muestran los modelos clásicos que han expuesto diferentes autores:

- El modelo biexponencial de Hecht et al., 1937 (*Figura 15*) o el de Alpern en 1971 y el Dimitrov et al., 2011. Este modelo está basado en una sola función exponencial separando la fase mediada por los conos de la fase mediada por los bastones.

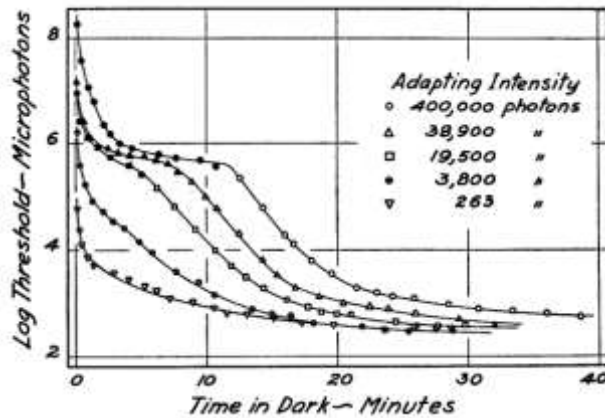


Figura 15. Modelo biexponencial. Se observa la curva dividida en dos secciones: fase de los conos (primera exponencial – figuras rellenas) y fase de los bastones (segunda exponencial – figuras vacías). Fuente: Hecht, 1937.

- El modelo lineal de 4 fases como el presentado por Jackson et al., 1999 (Figura 16), en el que dos de los componentes lineales corresponden a la fase de los conos y los otros dos componentes lineales están relacionados con la fase de los bastones.

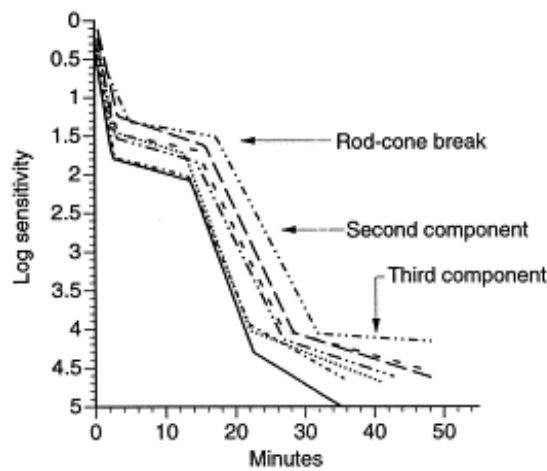


Figura 16. Modelo lineal de 4 fases. Fuente: Jackson, 1999.

- El modelo no lineal compuesto por una exponencial y dos fases lineales, como el de McGwin et al, 1999 (Figura 17). Este modelo fue el seleccionado para esta Tesis Doctoral.^{11,34}

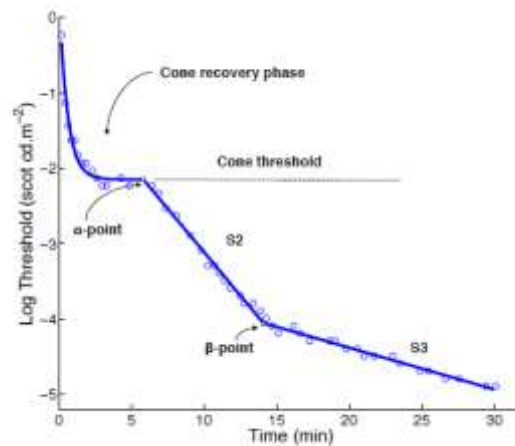


Figura 17. Modelo exponencial y bi-lineal basado en el propuesto por McGwin et al,1999. Fuente: Murray, 2022.

1.7. Factores físicos extrínsecos que afectan a la curva de adaptación a la oscuridad

La curva de AO puede estar influenciada por varios factores físicos extrínsecos como: la localización, el tamaño y la intensidad del estímulo, el nivel de blanqueamiento y la longitud de onda del fondo del instrumento. En los siguientes apartados se describen pormenorizadamente estos factores.

1.7.1. Influencia del estímulo en la curva de AO

1.7.1.1. Tamaño y localización del estímulo

En la *sección 1.3.4.* se explicó la distribución heterogénea de los fotorreceptores en la retina. La consideración de esta heterogeneidad es importante para la selección del tamaño y la localización del estímulo ya que, según los parámetros que se elijan, se blanqueará una zona u otra y un área mayor o menor de la retina y, por tanto, se activarán un mayor o menor número de conos y de bastones.

Hecht et al., 1935 llevó a cabo un doble experimento. En la primera prueba (*Figura 18.A.*), se presentó un estímulo con el mismo tamaño (2º de diámetro) en diferentes excentricidades de



la retina (a 0° , 2.5° , 5° y 10° de la fóvea) y observaron diferencias en la curva de AO. De forma que, cuando el estímulo se presentó en la fóvea, la curva presentó ausencia de la fase de los bastones. Por el contrario, cuando el estímulo se presentó a 10° de excentricidad, donde existe una mayor densidad de bastones, se obtuvo el umbral de bastones más bajo. Lo que significa que, el umbral absoluto de bastones depende del número de bastones estimulados y; además, a mayor número de bastones estimulados, la fase de los bastones aparece de forma más rápida. En la segunda prueba se presentaron, en la fóvea, estímulos de diferentes tamaños (2° , 3° , 5° , 10° y 20° de diámetro); de manera que, tal y como se observa en la *Figura 18.B.*, cuando se utiliza un estímulo pequeño que abarca únicamente la fóvea, solo se obtiene respuesta de los conos, mientras que, cuando se utilizan estímulos más grandes, se registran las respuestas de ambos fotorreceptores.^{11,63}

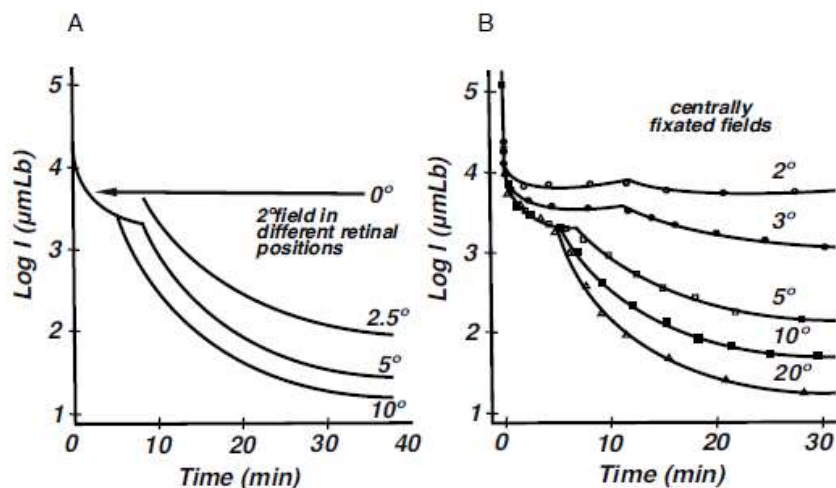


Figura 18. (A) Curvas de AO registradas en diferentes localizaciones de la retina (a 0° , 2.5° , 5° y 10° de la fóvea) empleando un estímulo de 2° de diámetro. (B) Curvas de AO registradas para estímulos con tamaño diferente (de 2° , 3° , 5° , 10° y 20° de diámetro). Fuente: Hecht, 1935

Resultados similares fueron obtenidos por Dimitrov et al., 2008. Este grupo de investigación también estudió el efecto de utilizar estímulos de diferentes tamaños (1° , 2° , 4° y 6° de diámetro) (*Figura 19*), en un sujeto sano de 40 años, tras un blanqueamiento de los fotorreceptores del 96%. Observaron que, con el tamaño de 1° no se obtenía una respuesta clara de los bastones en la curva de AO; mientras que, a medida que se aumentaba el tamaño del estímulo se obtenía la fase de S2 más rápida y con mayor pendiente, ya que se estimulan un



mayor número de bastones. Determinaron que con un estímulo de 4º se obtenía una respuesta adecuada de ambos tipos de fotorreceptores.¹⁴

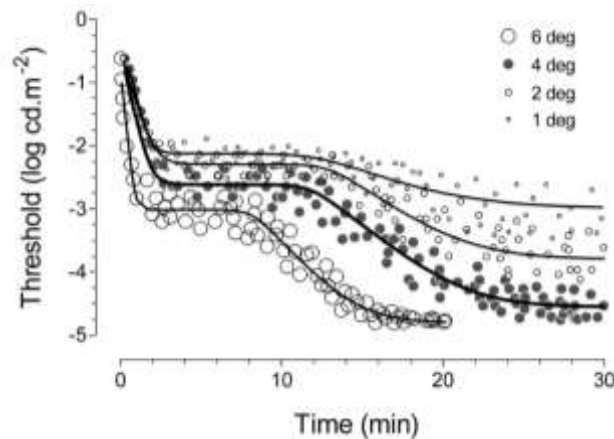


Figura 19. Efecto del tamaño del estímulo (1º, 2º, 4º y 6º) en la curva de AO, en un sujeto sano de 40 años, tras recibir un blanqueamiento de los fotorreceptores del 96%. Fuente: Dimitrov, 2008.

Por otra parte, la ubicación del estímulo es de gran importancia cuando se estudian enfermedades como la DMAE, ya que se conoce que, en esta enfermedad, existen regiones concretas de la retina más susceptibles de sufrir deterioro, concretamente la parafóvea.^{12,64} Owsley et al., 2000, encontró la mayor pérdida de sensibilidad de los bastones situada en la parafóvea y; además, esta deficiencia era menor con el aumento de la excentricidad.¹² Estos resultados están relacionados con los publicados por Curcio., 1996. Este grupo de investigación encontró que existía un área de pérdida máxima de bastones entre 0,5 y 3 mm de excentricidad (coincidente con la parafóvea y parte de la perifóvea) y que esta pérdida disminuye a medida que nos alejamos a la periferia.⁶⁴ Owsley et al.,2007, emplearon un estímulo de 1,7º de diámetro, ubicado a 12º de excentricidad. Los resultados obtenidos mostraron una alteración en la AO mediada por los bastones. Sin embargo, la AO mediada por conos se mantuvo sin cambios. Esta pérdida de sensibilidad coincide con otros estudios histopatológicos que indican una pérdida de bastones en la DMAE en esta localización, mientras que, el número de conos se mantiene más estable.⁶¹ Jackson et al., 2008, mediante el instrumento AdaptDx empleó un estímulo situado a 5º de excentricidad en el campo visual inferior con respecto al punto de fijación y con un tamaño de circular de 1.7º de diámetro.⁶⁵ Edwards et al.,2009 midieron la AO a dos pacientes con DMAE intermedia a 5º y a 12º de excentricidad foveal. La velocidad de recuperación de la sensibilidad de los bastones fue más rápida a 12º frente a 5º. Por lo que, en



la DMAE, la mácula no se ve afectada de forma homogénea, sino que se presenta una menor afectación en la periferia retiniana.⁶⁶ Dimitrov et al., 2011, midieron la recuperación de la sensibilidad en 3 ubicaciones diferentes: en la fóvea (con un tamaño del estímulo de 4°), a 3,5° y 10° de excentricidad (con un tamaño del estímulo de 2°). Observaron que, la zona con mayor potencial diagnóstico para medir la AO mediada por los bastones fue a 3,5° desde el borde de la fóvea. Por otro lado, observaron que, la recuperación de los bastones fue más rápida en la localización de 10° desde el borde de la fóvea. En cuanto a la recuperación de los conos, aunque se pudieron evaluar de forma correcta en las 3 ubicaciones, hubo una disminución en la tasa de detección a medida que se alejaba a la periferia; probablemente debido a la disminución en número de este tipo de fotorreceptor en localizaciones más alejadas de la fóvea.⁶⁷ Por otro lado, Fraser et al., 2016, analizó el efecto de la ubicación a 4°, a 6° y a 12° de excentricidad, en pacientes con DMAE y observó que los bastones situados en los 6° con respecto a la fóvea, estaban especialmente afectados.⁶⁸

Más recientemente, Tahir et al., 2017, realizaron otro experimento, donde se observó la importancia del tamaño, forma y localización del estímulo. Estos investigadores, guiándose por el recuento de fotorreceptores realizado por Curcio., 1990 y los estudios de Owsley., 2000 y Fraser., 2016, diseñaron un estímulo dual y en forma de doble arco, presentados en el campo visual, (*Figura 20*) con el objetivo de coincidir con la distribución en abanico de los fotorreceptores en la retina y poder estimular un gran número de fotorreceptores en la misma excentricidad. Concretamente en dos regiones diferentes de la retina, coincidentes con las áreas perifoveal y parafoveal: a 3° y a 5,5° desde la fóvea. De esta manera, se pudo estimular, aproximadamente, el mismo número de conos en cada arco pero 2,5 veces más bastones, con el estímulo externo. Además, mediante esta técnica, se consiguió detectar diferencias mínimas en la recuperación de la sensibilidad en diferentes localizaciones de la retina, concretamente con el estímulo externo (5,5°) se consiguió una recuperación de la sensibilidad más rápida que, con el estímulo interno (3°).⁵⁸ Hess et al., 2023 y Owsley et al., 2024 emplearon un estímulo situado a 5° de excentricidad en el meridiano vertical superior de la retina y obtuvieron una repetibilidad adecuada. En esta ubicación de la retina, los bastones tienen su mayor pérdida proporcional durante el envejecimiento y también en las fases tempranas e intermedias de la DMAE, en comparación con otras áreas retinianas. Por lo tanto, debido a esta vulnerabilidad acentuada de los bastones, esta región retinal es particularmente adecuada para investigar la función de los bastones como una medida de resultado en el envejecimiento y las fases tempranas de la DMAE.⁶⁹

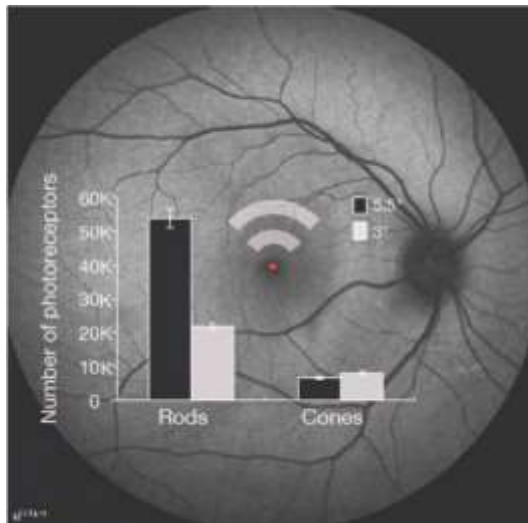


Figura 20. Localización del estímulo dual superpuesto en una fotografía de la retina. Se observa el número de conos y bastones estimulados. El recuento de fotorreceptores está basado en el estudio de Curcio,1990. Fuente: Tahir, 2017.

La mayoría de las investigaciones coinciden en el deterioro que los bastones en los pacientes con DMAE temprana. Además, este deterioro se encuentra principalmente alterado en la parafóvea y es por ello por lo que, la ubicación del estímulo juega un papel esencial, siendo la parafóvea la localización con mayor potencial diagnóstico.

1.7.1.2. Longitud de onda del estímulo

Otro parámetro que afecta a la curva de AO es la longitud de onda seleccionada para el estímulo. Se sabe que, los conos y bastones tienen espectros de absorción diferentes. Como se observa en la *Figura 21.A.*, ambos fotorreceptores presentan una sensibilidad muy parecida para longitudes de onda largas (650 – 750 nm; representado con el color rojo); de ahí que, en la *Figura 21.B.*, no se pueda distinguir el punto Alpha. Sin embargo, para longitudes de onda media, por ejemplo; 495 nm, representado con el color verde, los bastones presentan mayor sensibilidad que los conos. Por lo que, la curva de AO se ve afectada por la longitud de onda del estímulo seleccionado, obteniéndose una curva de AO clásica, si se emplea una luz con una longitud de onda media.^{11,70,71} En 1985, Brown et al también emplearon estímulos con diferentes longitudes de ondas para estudiar a ambos tipos de fotorreceptores. Concretamente, una longitud de onda máxima de 565 nm (color verde) y una longitud de onda máxima de 635 nm (color rojo).¹⁰

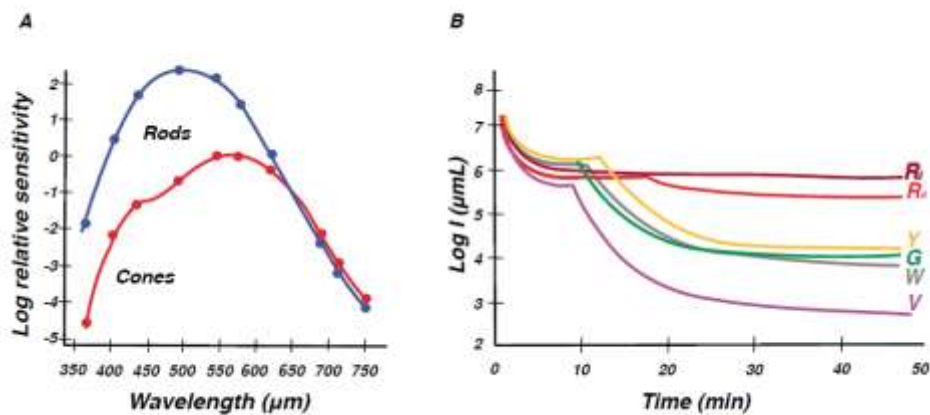


Figura 21. (A) Sensibilidad espectral de los conos y de los bastones para diferentes longitudes de onda. Fuente: extraído de Davson, 2012 y adaptado por de Rodrigo-Díaz, 2017. **(B)** Curvas de AO empleando estímulos con diferentes longitudes de onda. Colores: R_i: rojo intenso=680 nm; R_{ii}: rojo=635 nm; Y: amarillo=573 nm; G: verde= 520 nm; W: blanco y V: morado=485 nm. Fuente: extraído de Chapanis, 1947 y adaptado por Rodrigo-Díaz, 2017.

1.7.2. Relación entre el flash blanqueador y la curva de AO

La recuperación de la sensibilidad después del blanqueamiento depende de la capacidad de los segmentos externos de los fotorreceptores y del EPR para regenerar los fotopigmentos degradados por el flash. Dicha recuperación de la sensibilidad puede variar con el tiempo de exposición y la intensidad del flash. Si únicamente se blanquea una pequeña cantidad de fotopigmento, la post-imagen residual que se crea desaparece rápidamente y el ojo vuelve a recuperar su sensibilidad máxima en un periodo de tiempo corto. Para un fotoblanqueamiento más intenso, la post-imagen es más duradera, la recuperación de la sensibilidad lleva más tiempo y suele estar compuesta por las tres fases descritas en la *sección 1.6.3.1.* de la curva de AO.^{1,11,24} La intensidad del flash debe venir determinada por el grado de pigmento visual que se quiere “blanquear” o inactivar. La rodopsina blanqueada es inversamente proporcional a la energía incidente (I), y al tiempo de exposición (t).³⁴

Investigaciones clásicas, como la de Hecht et al., 1937 y otros estudios más actuales como el de Lamb y Pugh., 2004 (*Figura 22*), muestran el efecto que tiene la aplicación de diferentes intensidades de flash en la curva de AO. A medida que, la intensidad del flash aumenta, el parámetro S2 permanece estable y el punto Alpha aparece más tarde, siendo necesario un tiempo mayor para completar la AO total. Por otra parte, CT permanece sin cambios. También



se puede observar como con intensidades del flash débiles, la fase de los conos y el punto Alpha se encuentran ausentes. Otro aspecto destacable, es el que se puede observar en la fase de S2 (indicadas con líneas rojas paralelas – curva AO de Lamb y Pugh., 2004); en estas funciones, se confirma la independencia de la fase de S2 de la magnitud del blanqueamiento, siempre y cuando este sea superior al 10-20%.^{11,17} Este fenómeno se denomina efecto limitante de velocidad.

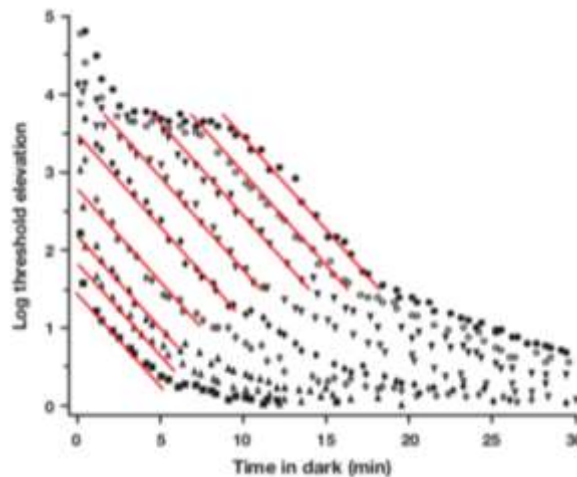


Figura 22. Curvas de adaptación a la oscuridad tras varios blanqueamientos en un sujeto sano. Los símbolos corresponden al porcentaje de blanqueamiento, de abajo a la izquierda a arriba a la derecha: 0,5%; 2%; 4%; 8%; 22%; 39%; 63%; 86% y 98% de la rodopsina. Las líneas rojas paralelas muestran la pendiente S2 de los bastones. Fuente: extraído de Lamb y Pugh, 2006 y adaptado por Rodrigo-Díaz, 2017.

Dimitrov et al., 2008 también investigaron el efecto de diferentes intensidades del flash en la curva de AO, obteniendo resultados concordantes con los estudios anteriores. En la *Figura 23* se muestra un ejemplo de un participante sano de este estudio al que se le aplicó diferentes intensidades del flash. Se observó que, a medida que aumentaba la intensidad, el punto Alpha aparecía más tarde y S2 se mantuvo sin cambios excepto para el blanqueamiento más pequeño (3%).

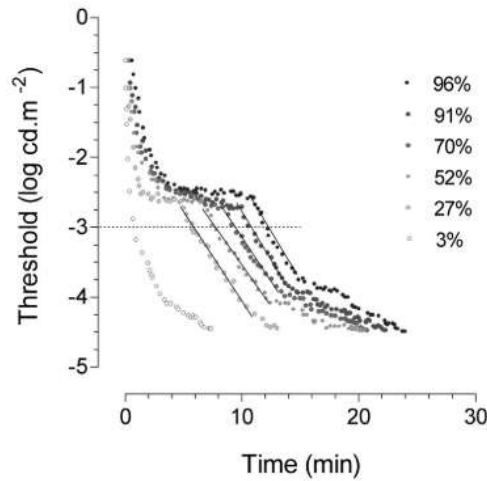


Figura 23. Curvas de AO de un participante sano al que se le aplicó diferentes intensidades del flash (3%, 27%, 52%, 70%, 91% y 96%). Fuente: Dimitrov, 2008.

Más recientemente Patryas et al., 2013 publicaron datos similares a la investigación anterior. En la *Figura 24.A.*, se muestran las curvas extraídas tras la exposición a seis niveles de blanqueamiento diferentes del 16% al 100%. Al igual que Lamb y Pugh., 2004, las pendientes de S2 se mostraron de forma paralelas. Más concretamente, en la *Figura 24.B.*, se observó que, el impacto que tienen las diferentes intensidades en la recuperación de la sensibilidad fue diferente, es decir, a medida que, aumentaba la intensidad del blanqueamiento por encima del 20%, se retrasaba el tiempo de recuperación a la oscuridad.³⁴

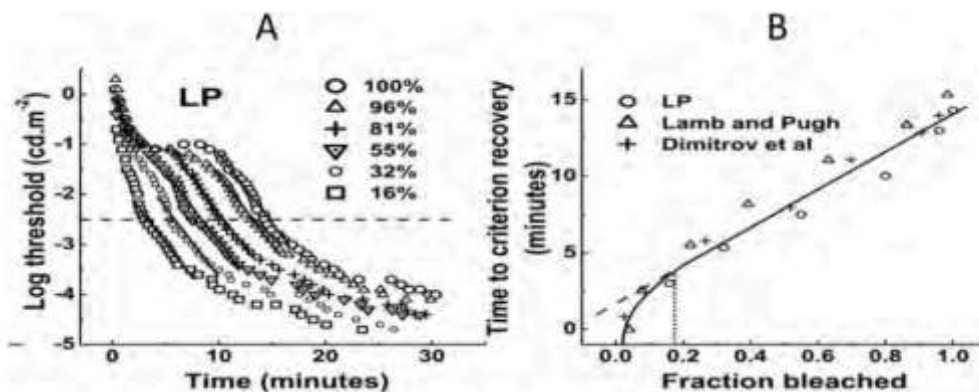


Figura 24. (A) Curvas de AO para diferentes intensidades del flash. (B) Fracción de rodopsina blanqueada frente al tiempo en minutos. Lamb y Pugh., 2004 y Dimitrov., 2011 mostraron análisis similares. Fuente: Patryas, 2013.



A la hora de seleccionar la intensidad del flash se debe ser muy cuidadoso. Como se ha visto el blanqueamiento debe ser superior al 20% pero no demasiado alto, ya que aumentaría notablemente el tiempo para completar la curva de AO. Por lo que, idealmente se debe identificar una intensidad y un tiempo personalizado para conseguir la realización de la medida en el menor tiempo posible.^{34,66}

1.7.3. Punto de fijación

Como se sabe, los bastones son capaces de responder a las longitudes de onda corta (color azul), mientras que para longitudes de onda largas (color rojo) presentan una respuesta pobre, es decir, una sensibilidad muy baja. Este hecho es importante a la hora de seleccionar la longitud de onda del punto de fijación. Como se ha visto hasta ahora, en el estudio de la AO, la valoración se centra, principalmente, en la respuesta de los bastones y, es por ello que, generalmente la longitud de onda seleccionada para el punto de fijación debe ser de color rojo, para afectar mínimamente a la respuesta dada por este tipo de fotorreceptores.⁷² En varios estudios se ha aplicado este tipo de longitud de onda en el punto de fijación, como es el caso del trabajo realizado por Rodrigo-Díaz, 2017, empleando una longitud de onda de 640 nm.¹¹ Otros investigadores como Jackson et al., 2014 también emplearon un punto de fijación rojo con una longitud de onda de 635 nm.⁷³

1.7.4. Longitud de onda del fondo

En el diseño de un instrumento de medida de la AO, respecto al fondo, es importante considerar la longitud de onda de este, ya que está relacionado con el tiempo de duración de la prueba. Según las investigaciones realizadas por Aguilar y Stiles., 1954, sitúan el fondo rojo como una técnica para reducir el tiempo de la prueba de AO, al aumentar el umbral de los conos. Además, este fondo es inapreciable por los bastones.⁷⁴

Rodrigo Díaz et al., 2015 describieron una técnica en la que se probó, en 11 sujetos con una edad media de $32,5 \pm 10,13$ años, el efecto de diferentes intensidades de fondo en la curva de AO. La prueba se realizó en 4 ocasiones espaciadas en el tiempo; en la que se seleccionaron, respectivamente, un fondo de intensidad 0 cd.m^{-2} : negro; $0,05 \text{ cd.m}^{-2}$: rojo; $0,10 \text{ cd.m}^{-2}$: rojo y $0,20 \text{ cd.m}^{-2}$ rojo (λ máxima= 655 nm). En todas las pruebas se aplicó un flash superior al 30% de



blanqueamiento y un estímulo parpadeante a 4 Hz y λ máxima= 530 nm, situado a 8º de excentricidad. Mediante esta técnica, tal y como se representa en la *Figura 25*, se observó un aumento del umbral del cono a medida que aumentaba la intensidad del fondo (como se puede ver al pasar del gráfico B al D; donde, la línea horizontal se mueve hacia arriba), la fase de S2 se mantuvo independiente del fondo; ya que, los bastones tienen una sensibilidad muy baja a la luz roja de longitud onda larga⁷⁴ y el tiempo de rotura cono-bastón (Alpha) se acortó significativamente, cuando se aplicaba intensidades de fondo mayores (se puede ver en el gráfico B al D; donde la línea vertical se desplaza hacia la izquierda). En este estudio, se demostró que la longitud de onda del fondo y su intensidad dan lugar a resultados con diferencias significativas en los parámetros de AO estudiados ($p < 0,001$).⁷⁵

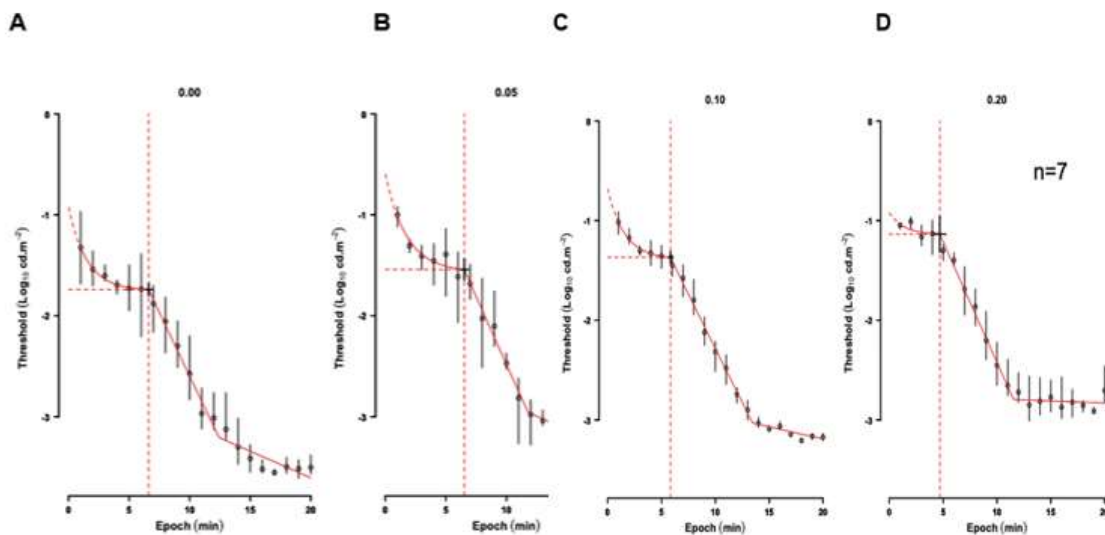


Figura 25. Curvas de siete de los once sujetos usando diferentes intensidades de fondo (0 cd.m-2: negro; 0,05 cd.m-2: rojo; 0,10 cd.m-2: rojo y 0,20 cd.m-2: rojo). Las líneas rojas horizontales representan a CT y las líneas rojas verticales a Alpha. El umbral del cono aumenta a medida que aumenta la intensidad del fondo; el parámetro Alpha se acorta a medida que aumenta la intensidad del fondo y el parámetro S2 no se ve afectado. Fuente: Rodrigo-Díaz, 2015.



1.8. Factores fisiológicos y patológicos que afectan a la curva de adaptación a la oscuridad

1.8.1. Adaptación a la oscuridad y envejecimiento

Se sabe que, con el envejecimiento normal empeora la visión nocturna. Los observadores de edad más avanzada muestran, por tanto, umbrales absolutos de los bastones significativamente superiores a los presentados por los jóvenes, lo que quiere decir que necesitan estímulos con intensidades superiores para poder detectarlos. Por ello se infiere que los mayores presentan más dificultad al realizar tareas en situaciones de baja luminosidad tales como la conducción nocturna. Este hecho avala los datos relativos al mayor riesgo de accidentes nocturnos en la que está implicada la población de conductores mayores; así como, el mayor riesgo de accidentes domésticos en las personas de edad avanzada.^{4,5,76}

La baja sensibilidad escotópica relacionada con el envejecimiento se atribuye, en parte, a factores oculares pre-retinianos, como son: la miosis senil y la opacificación del cristalino. Está demostrado que, la absorción del cristalino en longitudes de onda corta aumenta con la edad, lo que da como resultado umbrales elevados para esas longitudes de onda. Por otro lado, el diámetro pupilar disminuye con la edad y unido con el aumento en la densidad del cristalino, provoca una disminución en la entrada de luz a la retina y un menor contraste en la imagen resultante, pudiendo alterar los resultados de la prueba de AO. A pesar de ello, no son los únicos factores que influyen en esta pérdida de sensibilidad, ya que estos déficits se mantienen incluso cuando estos factores se compensan o no se tienen en consideración.^{2,4,5,55,77}

Durante muchos años se aceptó la hipótesis que relacionaba también esta pérdida de sensibilidad con factores neuronales como la pérdida en número, tamaño y localización de los bastones.² Se sabe que, aproximadamente entre el 25-30% de los bastones se pierden entre los 34 y 90 años,⁷⁸ siendo, esta pérdida, más significativa después de los 70 años y, fundamentalmente, en la zona perimacular; ^{4,11,79} sin embargo, la densidad de los conos se mantiene estable durante toda la vida.^{5,24,34} Esta disminución numérica diferente entre conos y bastones podría explicar la pérdida de sensibilidad que sufren los bastones frente a la sensibilidad estable que presentan los conos, en el proceso del envejecimiento. En la *Figura 26* se representa con una línea negra la recuperación normal de los conos y con la línea gris la recuperación normal de los bastones. La línea roja muestra una recuperación anormal de los



bastones debido al envejecimiento normal, donde se observa un retraso del punto Alpha y una pendiente de S2 menos pronunciada (menor capacidad de los bastones para recuperar la sensibilidad visual).⁵⁸

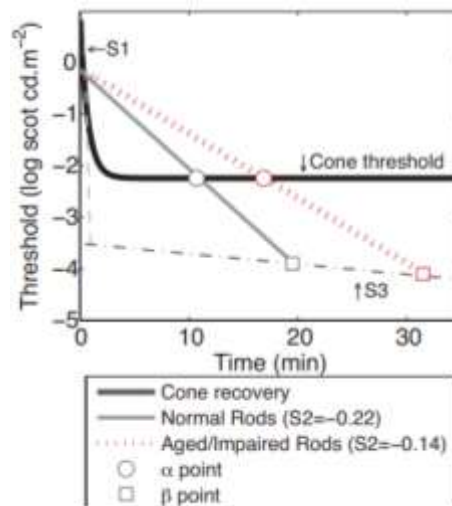


Figura 26. Esquema representativo de la recuperación anómala de los bastones debido al envejecimiento normal. Fuente: Tahir, 2017 basado en el modelo de Lamb, 1981.

Otros cambios adicionales que explican los cambios en la AO debidos al envejecimiento son las alteraciones que sufre el ciclo visual con la edad. Como se dijo en la *sección 1.4.2*, la membrana de Bruch aumenta su espesor con el envejecimiento y crea una fina capa lipídica, dificultando el transporte de nutrientes desde coroides hasta la retina, concretamente a los fotorreceptores, viéndose afectado el reciclaje de 11-cis-retinal, necesario para la regeneración de las opsinas y dando como resultado un enlentecimiento del ciclo visual.^{34,48,53,80} Además, para los fotorreceptores responsables de la visión nocturna, no existe un ciclo específico de regeneración del fotopigmento como en el caso de los conos, de tal forma que dependen exclusivamente del EPR y de la membrana de Bruch para obtener los nutrientes necesarios para su supervivencia.^{2,6,24} También, se produce una alteración en el número de células del EPR ya que disminuye de 4000 a 2000 células/mm²; también, entre los 40 y 80 años de edad, hay una caída de melanocitos de hasta el 50%, que da lugar a una dispersión de la luz en el segmento posterior del ojo. Por otra parte, la coroides se vuelven más delgada; de modo que, en la sexta década de la vida tiene aproximadamente un grosor de la mitad de su espesor inicial, lo que puede conllevar la disminución del flujo sanguíneo, con la consiguiente pérdida del aporte de agua y nutrientes.³⁴



1.8.2. Adaptación a la oscuridad y DMAE temprana

Diversos estudios han demostrado que, enfermedades como la DMAE, la retinosis pigmentaria o la retinopatía diabética dan lugar a un retraso en la AO,^{10,13,61} viéndose afectada, especialmente, la fase de recuperación de los bastones (S2). Este hecho, sitúa la medida de la AO, como una herramienta útil para investigar estas enfermedades oculares y la efectividad de nuevos tratamientos. Fundamentalmente, sería efectivo en estadios tempranos cuando otros síntomas y signos pueden ser aún indetectables y no se puede evaluar de otra manera si un nuevo tratamiento está funcionando o no. A continuación, en la *sección 1.8.2.1.*, se presenta una revisión sobre DMAE y su relación con la AO.

1.8.2.1. *Degeneración macular asociada a la edad (DMAE)*

La Degeneración Macular Asociada a la Edad (DMAE) es la principal causa de ceguera en el mundo desarrollado, especialmente en personas mayores de 55 años y se caracteriza por la presencia de drusas y/o cambios pigmentarios en el EPR.⁸¹ En 2020, 196 millones de personas en el mundo estaban diagnosticadas de DMAE y se espera que esta cifra aumente a 300 millones de personas en 2040;⁸²⁻⁸⁴ como consecuencia, del crecimiento exponencial del envejecimiento en la población actual. Además del envejecimiento, la genética y los malos hábitos relacionados con el estrés oxidativo; tales como, el tabaquismo, la mala alimentación, la hipertensión arterial y la exposición a radiación ultravioleta entre otros, son factores de riesgo que conducen al desarrollo de la enfermedad. La DMAE ocurre, principalmente, por la acumulación de los depósitos extracelulares en la retina externa como lipofuscina (producto procedente de la eliminación y regeneración del segmento externo de los fotorreceptores), concretamente entre el epitelio pigmentario y la membrana de Bruch, lo que conlleva a la degeneración y muerte de los fotorreceptores y a la pérdida de visión central.⁸⁵ Anteriormente, se describían en términos generales, dos tipos de DMAE⁸⁶:

- DMAE seca o atrófica: es la forma más frecuente (alrededor del 85% de los casos), menos agresiva y tiene una evolución lenta y progresiva. Se caracteriza por la acumulación de productos de desechos (cuerpos lipídicos) llamados drusas, lo que provoca la atrofia en la zona central de la retina (*Figura 27.A*).



- DMAE húmeda o exudativa o neovascular: es la menos frecuente, más agresiva y tiene una evolución más rápida. En esta forma de la enfermedad aparece una membrana vascular debido a la aparición de neovascularización, es decir, del crecimiento de vasos sanguíneos anómalos y frágiles que sangran y pierden líquido. Sin tratamiento puede producir la pérdida completa de visión central (*Figura 27.B*).

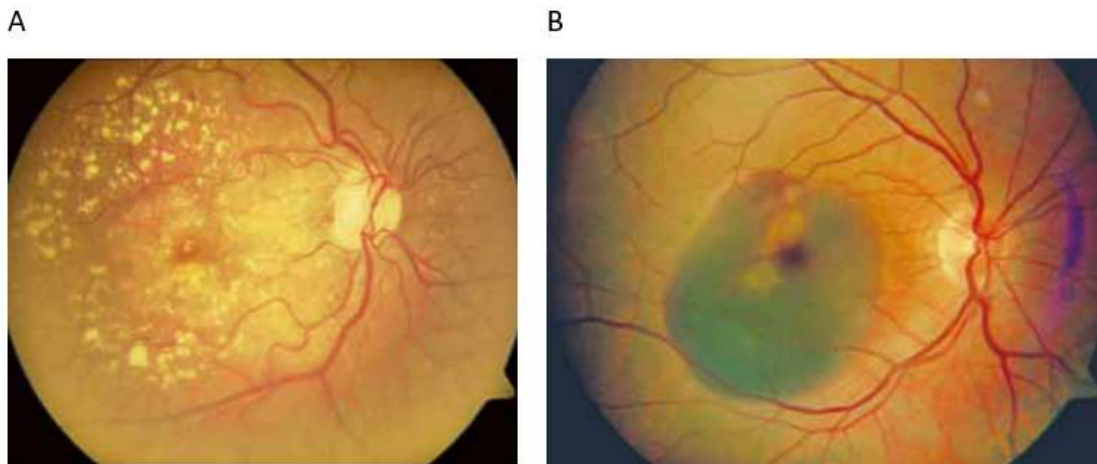


Figura 27. (A) Retinografía que muestra la presencia de drusas en la mácula característica de la DMAE seca. **(B)** Retinografía que muestra la forma húmeda de la DMAE. Fuente: Domínguez Fernández, 2014.

1.8.2.1.1. Etiopatogenia, histopatología y signos en la retina

Como se ha visto en las secciones anteriores, existe una relación íntima entre las células retinianas externas (fotorreceptores, células del EPR y células de Müller) y entre las estructuras externas (membrana de Bruch, coroides y coriocapilar). Uno de los cambios más significativos que ocurren con la edad es la acumulación de detritos celulares, específicamente lipofusina, entre el EPR y la membrana de Bruch. Estos depósitos, conocidos como drusas, se presentan como puntos amarillentos localizados principalmente en la mácula y en la periferia de la retina. Están compuestas por residuos extracelulares, lípidos, carbohidratos y proteínas y surgen como resultado de un reciclaje deficiente de los segmentos externos de los fotorreceptores.

El EPR desempeña un papel fundamental en el mantenimiento de los fotorreceptores, ya que se encarga de la fagocitosis de los discos externos de los fotorreceptores. Con el envejecimiento, la eficiencia del EPR disminuye, lo que provoca la acumulación de residuos celulares. Esta acumulación, a su vez, puede ocasionar la muerte de las células del EPR. Cuando una célula



pigmentaria muere, es fagocitada por células adyacentes, las cuales, al llenarse de lipofuscina, experimentan un proceso de redondeamiento y pérdida de su capacidad fagocítica. A medida que aumenta la pérdida celular, las células restantes se hipertrofian para ocupar los espacios vacíos, con el fin de mantener la integridad de la superficie de la membrana hematorretiniana. Este proceso de acumulación de residuos celulares genera una inflamación local, un aumento en el estrés oxidativo y dificulta el intercambio de oxígeno y nutrientes entre la retina externa y las estructuras vasculares subyacentes. A pesar de que la retina cuenta con mecanismos antioxidantes, como la luteína y la zeaxantina, estos resultan insuficientes para contrarrestar por completo el proceso inflamatorio. La incapacidad de las células de expandirse aún más conduce a la aparición de zonas atróficas en la retina, lo que finalmente contribuye a la pérdida de los fotorreceptores. En paralelo, en el envejecimiento se observa un incremento en el grosor de la membrana de Bruch y una disminución en el grosor de la coroides, lo que resulta en una reducción de aproximadamente un 50% en la densidad de los vasos coroideos. Estos cambios estructurales favorecen el desarrollo de hipoxia retinal, lo cual desencadena la activación del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). Este factor de crecimiento contribuye a la aparición de neovascularización. Este proceso de neovascularización conduce a la extravasación del contenido celular, hemorragias y, finalmente, a la formación de una cicatriz fibrovascular, un proceso patológico que puede comprometer aún más la función visual y es característico de formas avanzadas de degeneración macular asociada a la edad (DMAE).⁸¹

En la *Figura 28* adaptada de Curcio, 2018⁸⁷ se presenta un ejemplo de los cambios que se producen en el complejo EPR-membrana de Bruch y coriocapilar en la DMAE. Se observa una disminución en el espesor de la coroides, aumento en el grosor de la membrana de Bruch, drusas entre el EPR y membrana de Bruch y pérdidas de fotorreceptores entre otros cambios.

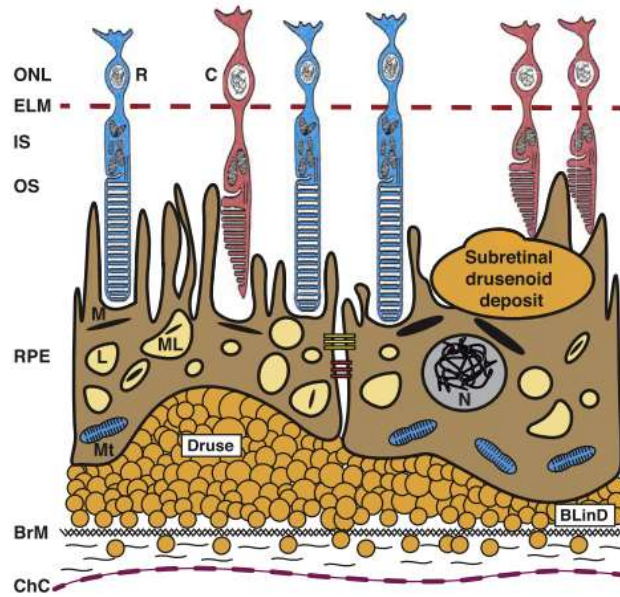


Figura 28. Esquema del complejo EPR-membrana de Bruch-Coriocapilar, alterado por la DMAE; se observan, disminución en el número de fotorreceptores, engrosamiento de la membrana de Bruch debido a la presencia de drusas y adelgazamiento de la coroides. Fuente: Murray.,2021 adaptado de Curcio., 2018.

A continuación, se presenta un dibujo del proceso de neovascularización que se produce en la DMAE avanzada. Esta neovascularización se origina en la coroides (*Figura 29.A.*) y los neovasos se pueden localizar por debajo del EPR o atravesar el espacio subretiniano y localizarse por debajo del neuroepitelio (*Figura 29.B.*).

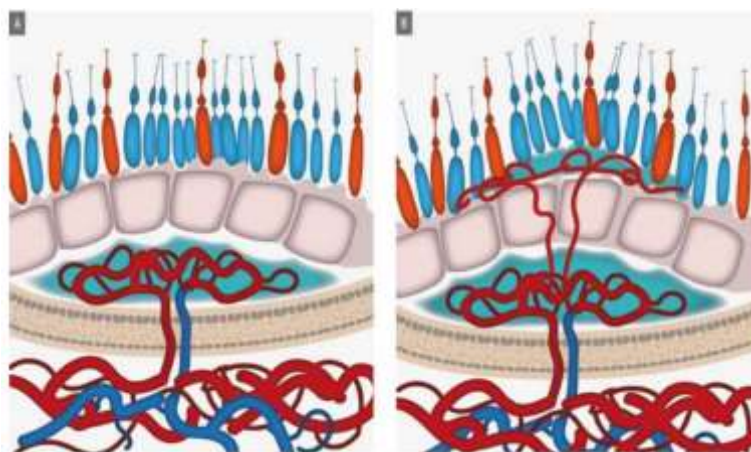


Figura 29. (A) Neovascularización característica de la DMAE avanzada, localizada por debajo del EPR. **(B)** Neovascularización característica de la DMAE avanzada, localizada por debajo de la retina neural. Fuente: Befalluy, 2021.



Existen diferentes tipos de drusas en función de su localización, tamaño, apariencia y su implicación clínica en la DMAE. Se aconseja utilizar como referencia el tamaño de la vena central de la retina ($125\ \mu\text{m}$) a nivel del nervio óptico. Es importante tener en cuenta que la DMAE seca temprana precede a todas las formas de DMAE.

- a. Drusas duras: son pequeños depósitos de menos de $63\ \mu\text{m}$ de diámetro, de color blanco-amarillento y con bordes bien definidos (*Figura 30.A.*). Se localizan debajo del EPR y, clínicamente, son asintomáticas. Estas drusas pueden aparecer en individuos de cualquier edad y se consideran una manifestación normal del envejecimiento normal. Por lo tanto, su presencia no se considera un factor diagnóstico para la DMAE.
- b. Drusas blandas: Son depósitos de mayor tamaño, generalmente superiores a $63\ \mu\text{m}$, con un color blanco-amarillento y bordes menos definidos. Se encuentran localizadas entre el EPR y la membrana de Bruch. En términos clínicos, pueden causar disminución de la AV y la aparición de metamorfopsias. La presencia de drusas blandas es considerada un signo temprano de la DMAE.
- c. Drusas reticulares, pseudodrusas (RPD) o depósitos subretinianos: Estos depósitos pueden presentar diversas formas y tienen un color grisáceo. Aunque comparten una composición similar a las drusas, se encuentran en una ubicación diferente (*Figura 28*), específicamente encima del EPR, es decir, entre el EPR y la retina neural. Su presencia está asociada con un mayor riesgo de progresión hacia la DMAE húmeda, una forma más grave de la enfermedad.³⁴ La mejor forma de detectarlas es mediante OCT.

En cuanto a las atrofas retinianas, se pueden distinguir dos tipos principales:

- a. Atrofia incipiente o no geográfica: esta forma de atrofia se caracteriza por un adelgazamiento y despigmentación del EPR.
- b. Atrofia geográfica: en este tipo de atrofia, se observa una zona redondeada de al menos 175 micras de diámetro, con hipopigmentación o despigmentación del EPR, o incluso su completa ausencia. En estas áreas, los vasos coroideos son más visibles en comparación con las zonas circundantes (*Figura 30.B.*). La atrofia geográfica es una manifestación avanzada de la enfermedad y suele estar asociada con un mayor riesgo de progresión hacia etapas más avanzadas de la DMAE.

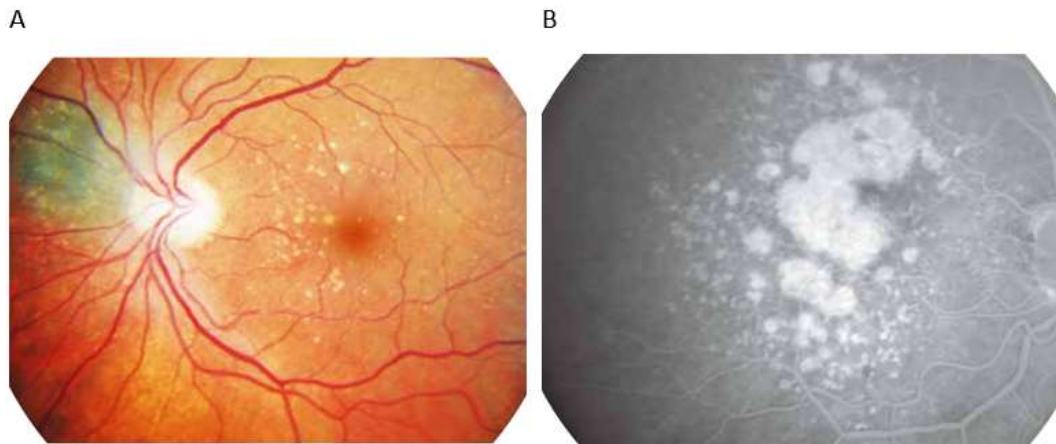


Figura 30. (A) Retinografía donde se observan drusas duras características de la DMAE inicial **(B)** Angiografía donde se observa una atrofia geográfica característica de la DMAE. Fuente: Domínguez Fernández, 2014.

1.8.2.1.2. Clasificación de la DMAE

Estudios clásicos definen tres estadios de gravedad la DMAE según el tamaño de las drusas y/o las alteraciones pigmentarias (Tabla 3). Además, se comenta su relación con la AO. Más recientemente, Agrón et al., 2024, han publicado un estudio que incorpora las pseudodrusas reticulares en la actual clasificación de la DMAE.⁸⁸

Tabla 3. Clasificación de la DMAE. Fuente: Bafalluy, 2021.

Clasificación		Características	AO
Sin patología	Sin cambios propios del envejecimiento normal	Ausencia de drusas y sin cambios pigmentarios	Normal
	Con cambios propios del envejecimiento normal	drusas pequeñas <63 μm, sin cambios pigmentarios	Normal o alterada
DMAE	Precoz	Drusas medianas >63 μm y <125 μm y ausencia de cambios pigmentarios	Alterada
	Intermedia	Drusas grandes >125 μm y/o cambios pigmentarios	Alterada
	Avanzada	Atrofia geográfica o neovascularización	Alterada



1.8.2.1.3. Pruebas diagnósticas y de control de la DMAE

Clásicamente, se ha estudiado la DMAE clasificando las fotografías de fondo de ojo y mediante la medida de la agudeza visual (AV). A pesar de ello, en la DMAE temprana, la AV no suele estar afectada y las escalas de clasificación no son suficientemente precisas para detectar y monitorizar los cambios tempranos que ocurren en los inicios de la enfermedad.^{11,57,89} Hoy en día, se dispone de técnicas más sensibles y precisas, como son la tomografía de coherencia óptica (OCT) y la autofluorescencia de fondo de ojo (FAF) que se explicarán a continuación. Para una mejor comprensión se clasifican las pruebas diagnósticas de la DMAE en pruebas diagnósticas estructurales y pruebas diagnósticas funcionales:

Pruebas diagnósticas estructurales:

a. Tomografía de coherencia óptica (OCT)

La OCT se considera la técnica Gold standard para el diagnóstico y el control de la DMAE. Es una prueba estructural que ofrece imágenes transversales de las capas de la retina y es útil para definir, con precisión, la localización, el tamaño y el volumen de las anomalías, como la presencia de drusas o la acumulación de líquido. En relación con la AO, Clark et al., 2011 encontraron una asociación lineal entre el menor grosor retiniano típico de la DMAE y un umbral absoluto de la recuperación de los bastones más alto, es decir, una menor sensibilidad de los bastones.^{11,90} En la *Figura 31.A.* se observa la OCT de un sujeto con salud macular normal y en la *Figura 31.B.* la OCT de un sujeto con DMAE seca. Por otro lado, la Angio-OCT es una prueba que evalúa la vasculatura.

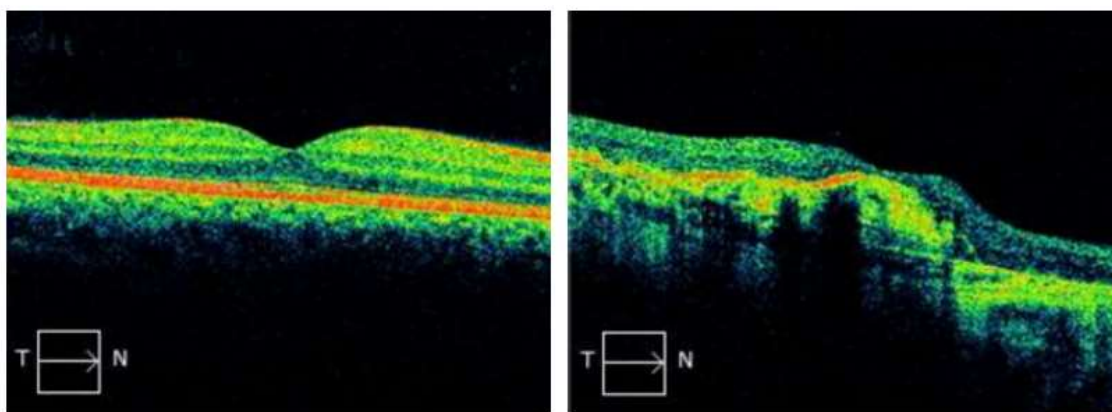


Figura 31. (A) OCT de un sujeto con salud macular normal **(B)** OCT de un sujeto con DMAE seca. Se observa la presencia de drusas. Fuente: elaboración propia.



b. Retinografía

La retinografía es una técnica no invasiva que consiste en la obtención de imágenes detalladas de la retina mediante una cámara, lo que permite observar la estructura y el estado de la retina, incluyendo la mácula, los vasos sanguíneos y el nervio óptico. Esta técnica es la más común para detectar y monitorear los cambios en las etapas tempranas de la DMAE, tales como las drusas, la atrofia geográfica o la presencia de neovascularización coroidea. Sin embargo, no proporciona información sobre los cambios en la función visual. En la *Figura 32.A.* se muestra la retinografía de un sujeto sin alteraciones en la retina. En la *Figura 32.B.* se muestra la retinografía de un paciente con DMAE seca, se pueden observar la presencia de drusas en la mácula.

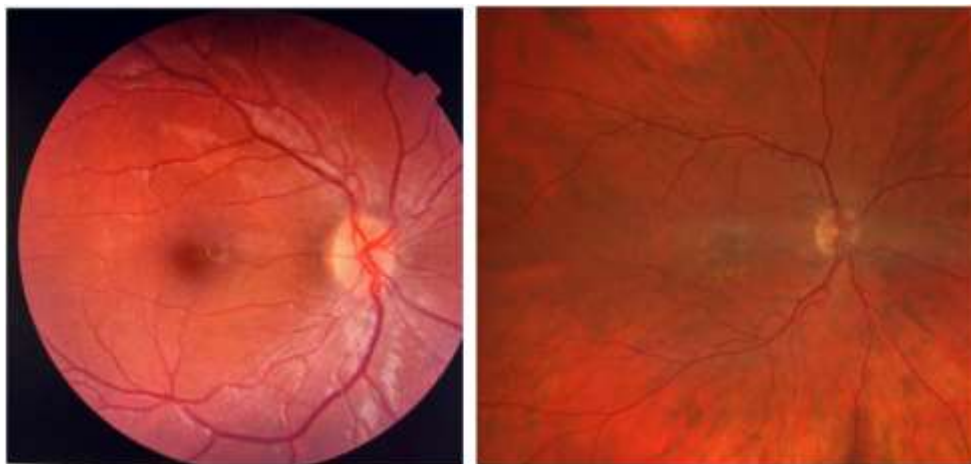


Figura 32. (A) Retinografía de un ojo derecho sano (B) Retinografía de un ojo derecho con DMAE seca. Se observan drusas en el área macular. Fuente: elaboración propia.

c. Angiografía con fluoresceína (AGF) o con verde de indocianina (AVI)

En la angiografía de fondo de ojo se inyecta, en la sangre, fluoresceína para evaluar la circulación retiniana o verde de indocianina para evaluar la circulación coroidea y las fugas asociadas con la DMAE húmeda, utilizando un filtro específico que permite su visualización a través de la retinografía.^{11,91}

d. Autofluorescencia del fondo de ojo (FAF)

La FAF permite visualizar los cambios metabólicos que se producen en el EPR. Mide la capacidad de los tejidos de emitir una mayor o menor fluorescencia, en función de la cantidad de lipofuscina acumulada, cuando son expuestos a una luz de longitud de onda corta⁸⁵. Se sabe que, en la retina con una salud macular normal, la fluorescencia es homogénea con una



disminución gradual en la mácula. Una hiperfluorescencia o hipofluorescencia indican anormalidad; se sabe que, la hiperfluorescencia está relacionada con un mayor acumulo de lipofuscina en el EPR y la hipofluorescencia podría deberse a la degeneración de las células del EPR, es decir, indica áreas de atrofia.^{92,93} En la *Figura 33.A.* se presenta un ejemplo de autofluorescencia en un ojo derecho con salud macular normal y en la *Figura 33.B.* se presenta un ejemplo de autofluorescencia en un ojo izquierdo con DMAE seca.⁹⁴



Figura 33. (A) Autofluorescencia en un ojo derecho con salud macular normal (B) Autofluorescencia en un ojo izquierdo con DMAE seca. Se observan puntos hiperfluorescentes correspondientes con la presencia de drusas. Fuente: Fernández Martínez, 2013.

e. Densitometría del pigmento macular

La densitometría del pigmento macular es una técnica utilizada para medir la concentración de pigmento que hay en la mácula. El pigmento macular está compuesto principalmente por luteína y zeaxantina y actúa como un filtro protector que ayuda a absorber la luz azul perjudicial y protege a la retina de la fotooxidación y del daño fotoquímico. Mediante esta técnica, se pueden evaluar los niveles del pigmento macular, lo que puede ser útil para detectar alteraciones relacionadas con enfermedades maculares, como la DMAE. Una densidad baja de pigmento macular se asocia a mayor riesgo de desarrollar condiciones maculares degenerativas. Actualmente, esta medida se realiza de forma no invasiva mediante instrumentos especializados como Visucam 500 o Quantifeye^{95,96}



Pruebas diagnósticas funcionales:

a. Agudeza visual (AV)

La AV es la capacidad de percibir y diferenciar dos estímulos separados por un ángulo determinado o lo que es lo mismo, la capacidad de resolución espacial del sistema visual. Suele ser la medida más común utilizada para valorar la función visual. Sin embargo, existen estudios donde se determinaron una reducción insignificante de la AV (dos letras) en pacientes con DMAE temprana.²⁴ Por lo tanto, no es un método útil para medir la progresión de esta enfermedad.

b. Sensibilidad al contraste (SC)

Mediante la SC se mide la capacidad para diferenciar entre un objeto y su fondo, es decir, el nivel de contraste más bajo que puede ser detectado por un sujeto. Existen estudios como el de Feigl et al., 2004, que muestra una afectación en la sensibilidad al contraste en pacientes con DMAE temprana.⁹⁷ A pesar de ello, otras investigaciones como la de Owsley et al., 2015 no encontraron relación entre la SC y la presencia de DMAE.^{11,98}

c. Rejilla de Amsler

Esta medida se basa en la agudeza visual Vernier o hiperagudeza, que es la habilidad de percibir dos objetos muy cercanos como si estuvieran separados y representa una de las mayores capacidades de resolución del sistema visual. Se presenta como un patrón en forma de cuadrícula con un punto central. Se recomienda que el paciente con DMAE realice esta prueba una vez al día. La presencia de zonas borrosas, onduladas, oscuras o blancas en la cuadrícula podría ser indicativa de un avance en la enfermedad. En la *Figura 34.A.* se expone un ejemplo de cómo vería la rejilla de Amsler una persona con salud macular y en la *Figura 34.B.* un ejemplo de cómo vería la rejilla de Amsler una persona con DMAE.

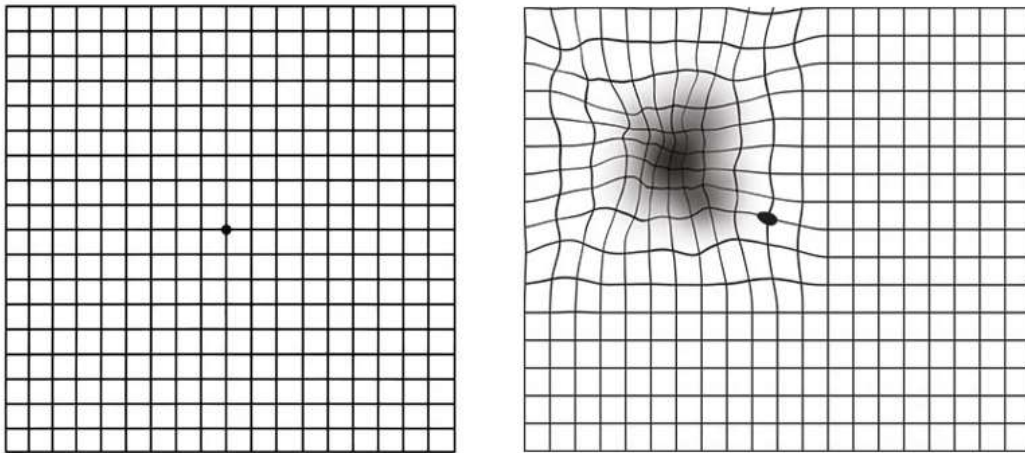


Figura 34. (A) Ejemplo de cómo vería la rejilla de Amsler una persona con salud macular. **(B)** Ejemplo de cómo vería la rejilla de Amsler una persona con DMAE. Fuente: Boyd, 2023.

d. Campo visual (CV)

La campimetría o perimetría sirve para medir la amplitud de la visión periférica y la presencia de escotomas. El paciente sin dejar de mirar a un punto de fijación debe responder a determinados estímulos luminosos con diferentes intensidades y en diferentes localizaciones. Automáticamente, se genera un mapa del campo visual del paciente en base a las respuestas dadas. En la *Figura 35.A.* se presenta un ejemplo del campo visual de un paciente de 92 años con DMAE seca estable y en la *Figura 35.B.* otro ejemplo de un campo visual de un paciente de 63 años con DMAE húmeda. Las zonas negras indican pérdida de visión.

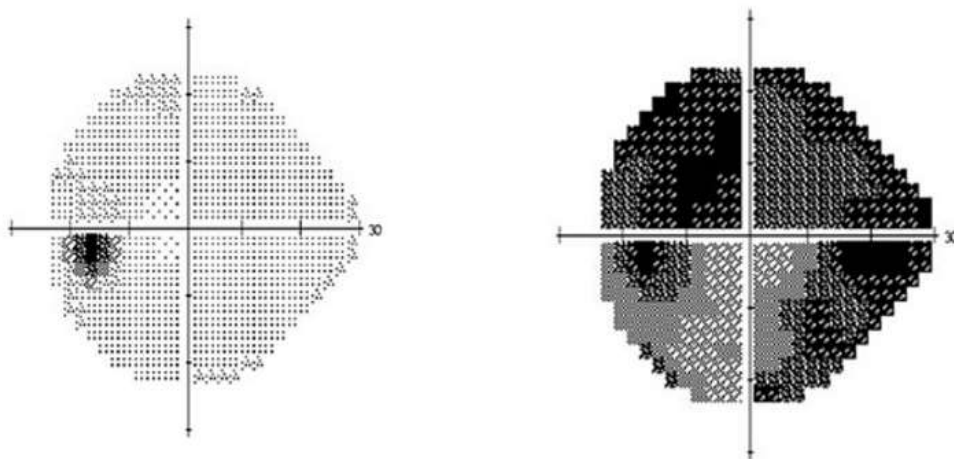


Figura 35. (A) Campo visual de un paciente de 92 años con DMAE seca estable **(B)** Campo visual de un paciente de 63 años con DMAE húmeda. Las zonas negras indican pérdida de visión. Fuente: Clínica Rementería, 2025.



e. Microperimetría:

Es una prueba que evalúa detalladamente la sensibilidad retiniana y la estabilidad de fijación. Mediante esta técnica también se puede observar la evolución de una enfermedad.

Como se ha expuesto, mediante estas herramientas diagnósticas, se puede evaluar los cambios morfológicos que ocurren en la mácula; sin embargo, no aporta información sobre el déficit funcional que preceden y ocurren en enfermedades como la DMAE. Además, como se ha mencionado anteriormente, se ha demostrado que la alteración en la función escotópica evaluada mediante la medida de la AO, aparece en las primeras etapas de la enfermedad y anteceden a los cambios en la función fotópica como la medida de la AV y a los signos en retina observados mediante las técnicas explicadas anteriormente como OCT y retinografía.⁹³ En relación con el tema, Owsley et al., 2022 evaluó a 481 participantes con una edad media de $71,8 \pm 5,9$ años; de los cuales, 239 tenían salud ocular normal, 139 DMAE temprana y 103 DMAE intermedia. Realizaron varias pruebas para valorar la función visual; tales como, la medida de la AO mediada por los bastones mediante el instrumento AdaptDx (RIT), la AV y sensibilidad al contraste en condiciones fotópicas y mesópicas y microperimetría fotópica, mesópica y escotópica. Determinaron que, la medida de la AO mediada por los bastones fue la prueba que mostró mayor sensibilidad para diferenciar entre el grupo de salud macular normal y el grupo con DMAE temprana y entre el grupo de DMAE temprana y el grupo de DMAE intermedia.⁹⁹ La comprensión de la influencia que tiene la edad y la enfermedad sobre el funcionamiento de la retina, permite investigar y adaptar técnicas capaces de rastrear dichos cambios y, por tanto, poder detectar de forma temprana la enfermedad, antes de que se produzca un daño estructural y funcional. De hecho, existen estudios como el de Jackson 2014, en el que informan de una AO más lenta en paciente con retinas sanas y relacionan estos resultados como posibles lesiones de la DMAE en etapas tempranas que aún no pueden ser identificables.⁷³

1.8.2.1.4. Adaptación a la oscuridad y DMAE

Existe una clara relación entre la DMAE temprana y la peor visión en la oscuridad.¹⁰⁰ Según la literatura, los conos sobreviven más tiempo que los bastones en pacientes con DMAE⁶⁴ y es coincidente con el deterioro de la recuperación de la sensibilidad mediada por los bastones^{12,68}, la cual se aprecia fundamentalmente en la parafóvea, coincidente con la zona de mayor pérdida numérica de este tipo de fotorreceptores^{12,67}; por lo que, en DMAE temprana es más difícil



encontrar un deterioro significativo de los conos. Por esta razón, en las etapas tempranas/intermedias de la DMAE la disminución de la AV es casi inapreciable por los pacientes.⁷ De hecho, un estudio realizado por Cervantes-Castañeda et al.,2007, reveló que el 69% de los pacientes con DMAE no saben que tienen la enfermedad hasta que se les diagnostica en un estadio avanzado.¹⁰¹ Estas anomalías se pueden ver reflejadas en las dos fases de la curva de AO, la liderada por los conos y por los bastones, pero debido al mayor deterioro presentado por los bastones, son particularmente significativas durante la fase controlada por estos últimos.^{24,65} La *Figura 36*, extraída del estudio realizado por Rodrigo-Díaz et al.,2017 muestra varias curvas de pacientes diferentes; uno de ellos con salud macular normal y las otras cuatro curvas de pacientes con DMAE subclínica, temprana e intermedia. Se observa la alteración de la AO mediada por los bastones en pacientes con DMAE en comparación con sujetos control de la misma edad. Concretamente se retrasó la aparición del punto Alpha en los sujetos con DMAE y se ralentizó el recobro de la sensibilidad de los bastones (pendiente de S2). Es importante aclarar que todos presentaron una buena agudeza visual. Por lo que, los sujetos mayores con una buena AV y salud macular normal, pero con una AO deteriorada tienen un mayor riesgo de sufrir DMAE en un futuro. Esta técnica tiene potencial suficiente para aportar información valiosa para el diagnóstico y el control de pacientes con DMAE, pudiendo adaptar su tratamiento y mejorando así su calidad de vida. Además, tiene una alta sensibilidad de diagnóstico en comparación con otras técnicas de medida.^{11,24,34}

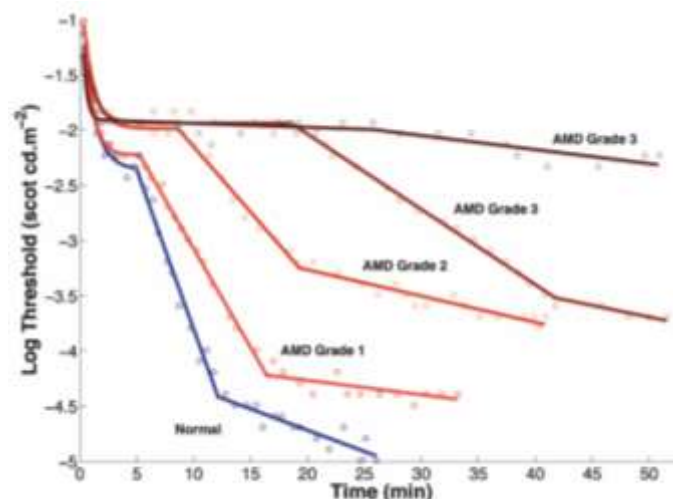


Figura 36. Curvas de AO obtenidas de un participante con salud macular normal y otros cuatro participantes con distintos grados de DMAE. Color azul: sujeto con salud macular normal; color naranja: DMAE subclínica y temprana y color marrón: DMAE intermedia. Fuente: Rodrigo-Díaz, 2017.



1.8.2.1.5. Tratamiento y manejo de la DMAE temprana y futuras investigaciones

En cuanto a la DMAE seca, actualmente, no existe una cura que permita restaurar la pérdida de los fotorreceptores dañados. Sin embargo, en los últimos años se están desarrollando y experimentando nuevas técnicas como la Fotobiomodulación que, actuando sobre las mitocondrias, mejora la agudeza visual de los pacientes tratados con esta nueva técnica.¹⁰² Además, es importante controlar los factores de riesgo, llevando una vida saludable con el objetivo de retrasar la evolución de la enfermedad a estadios más avanzados. Para ello, se recomienda incorporar una dieta rica en vitaminas y antioxidantes y en luteína y zeaxantina (presentes en frutas, verduras y legumbres) y ácidos grasos omega 3 (presentes en el pescado azul y frutos secos), de esta forma se puede llegar a prevenir hasta en un 25% la evolución de la enfermedad.¹⁰³ Además, existen complementos alimenticios vitamínicos que ayudan a enlentecer la progresión.³⁴ Owsley et al., 2006, realizó un estudio para valorar la AO en una muestra de 106 participantes: un grupo de mayores sanos y un grupo de mayores con DMAE temprana e intermedia. A la mitad de los participantes se les suministró una dosis alta de retinol (vitamina A) durante 30 días. Estos mostraron una recuperación de la sensibilidad retiniana significativamente más rápida que el grupo control que no recibió el tratamiento suplementario.¹⁰⁴

Por otro lado, la DMAE húmeda puede tratarse mediante terapia antiangiogénica, a partir de inyecciones intravítreas de fármacos que bloquean el factor de crecimiento endotelial vascular como pegaptabnib (Macugen, Pfizer) y ranibizumab (Lucentis, Genetech). Estos tratamientos dan lugar a buenos resultados, sin embargo, sería más eficiente la detección precoz de las patologías en estadios tempranos antes de que se produzca la degeneración y muerte de los conos, dando lugar a un deterioro irreversible de la visión central.^{65,86,93} Los estudios llevados a cabo en los últimos 25 años han situado la AO como una medida con considerable potencial para frenar la progresión temprana de la DMAE o incluso para prevenirla.⁶⁹

2.0. JUSTIFICACIÓN



2.0. JUSTIFICACIÓN

La adaptación a la oscuridad (AO) es un proceso fisiológico mediante el cual el ojo se ajusta a niveles bajos de iluminación tras la exposición a una luz intensa que provoca el blanqueamiento de los fotorreceptores retinianos. La evaluación de este proceso implica medir el tiempo requerido para que el ojo perciba el umbral de luminancia absoluto. Se ha demostrado que las alteraciones en la función escotópica se presentan tanto en el envejecimiento normal como en las primeras etapas de diversas enfermedades retinianas, particularmente en la degeneración macular asociada a la edad (DMAE), antecediendo a los cambios en la función fotópica, como la agudeza visual (AV) y los signos estructurales en la retina. La DMAE constituye la principal causa de ceguera en los países desarrollados, lo que la convierte en un importante problema de salud pública a nivel global. A pesar de los avances obtenidos en el entendimiento de la patogénesis y la epidemiología de esta enfermedad, actualmente no se dispone de un método efectivo para prevenir su progresión, desde las etapas iniciales benignas hasta las fases avanzadas, que conllevan un deterioro irreversible de la visión central y una significativa disminución de la calidad de vida en la población de edad avanzada.

Actualmente, la medición de la AO no se aplica en general en la práctica clínica debido a la prolongada duración de la prueba con los adaptómetros convencionales, que puede extenderse hasta 30 minutos. En este contexto, se ha diseñado y desarrollado el adaptómetro RapiDA, que permite evaluar la función de la AO en un tiempo reducido ("de corta duración"), lo que facilita su uso en entornos clínicos. La reducción en la duración de la prueba no solo optimiza la eficiencia del procedimiento, sino que también disminuye la fatiga ocular del paciente. Para que este instrumento sea incorporado adecuadamente en la práctica clínica, resulta imprescindible someterlo a pruebas que evalúen su repetibilidad, así como analizar la ergonomía del dispositivo y la facilidad en la ejecución de la prueba. Además, es fundamental valorar tanto la interpretación de los resultados por parte del examinador como la comprensión del procedimiento por parte del participante. De igual manera, es importante que el instrumento sea capaz de determinar si las curvas de adaptación a la oscuridad son inadecuadas como consecuencia del envejecimiento normal o si, por el contrario, reflejan de manera precoz el inicio de una DMAE. Es importante tener en cuenta que la prueba podría presentar una duración más larga en casos de DMAE temprana.

3.0. HIPÓTESIS



3.0. HIPÓTESIS

El adaptómetro RapiDA es un dispositivo válido para medir la adaptación a la oscuridad (AO) y su algoritmo permite reducir el tiempo de la prueba sin afectar la validez de los resultados. Es posible que sea necesario, como en cualquier instrumento en desarrollo, realizar ajustes para optimizar su precisión y eficacia, lo que facilitará su implementación en la práctica clínica. Además, los parámetros de AO obtenidos con RapiDA podrían ayudar a distinguir entre personas jóvenes y mayores, así como entre mayores sanos y aquellos con DMAE, lo que permitiría evaluar mejor las diferencias en la función visual escotópica, favoreciendo la detección temprana de la patología en esta población y, además, podría ser útil para el estudio de nuevos tratamientos para la DMAE temprana.



4.0. OBJETIVOS

4.1. Objetivo general

Colaborar en la investigación y el desarrollo del adaptómetro RapiDA, un instrumento que mide, en pocos minutos, la adaptación a la oscuridad.

4.2. Objetivos específicos

1. Analizar los resultados del experimento RapiDA V1, racionalizando los datos de las muestras en función de la calidad de las respuestas de los participantes.
2. Estudiar la relación entre el diámetro pupilar con la edad y con los diferentes parámetros de adaptación a la oscuridad con RapiDA V1.
3. Estudiar la relación entre la edad y los diferentes parámetros de adaptación a la oscuridad con RapiDA V1.
4. Conocer la repetibilidad de RapiDA V1 en sujetos jóvenes y en mayores con salud sistémica y retiniana normal.
5. Evaluar, en caso de que el instrumento RapiDA V1 genere errores, la causa de estos y proponer los ajustes de optimización necesarios, para el desarrollo y evolución positiva del instrumento en su versión RapiDA V2.
6. Estudiar las variaciones en la curva de AO, concretamente en los parámetros CT, S2 y Alpha, aplicando diferentes intensidades de flash y diferentes intensidades de fondo con el instrumento RapiDA V1 y su relación con la duración de la prueba.
7. Analizar los resultados del experimento RapiDA V2, racionalizando los datos de las muestras en función de la calidad de las respuestas de los participantes.
8. Estudiar la relación entre el diámetro pupilar con la edad y con los diferentes parámetros de adaptación a la oscuridad con RapiDA V2.
9. Estudiar la relación entre la edad y los diferentes parámetros de adaptación a la oscuridad con RapiDA V2.

OBJETIVOS



10. Conocer la repetibilidad de RapiDA V2 en sujetos mayores con salud sistémica y retiniana normal y mayores con DMAE.
11. Evaluar la capacidad de RapiDA V2 para generar los parámetros de la curva de AO válidos en un tiempo inferior al requerido por los métodos tradicionales.
12. Valorar la aplicación clínica de RapiDA V2 como predictor de la DMAE y la diferenciación de esta con el envejecimiento normal.

5.0. METODOLOGÍA



5.0. METODOLOGÍA

En esta Tesis Doctoral se recogen cuatro estudios realizados para colaborar en el diseño y optimización del adaptómetro RapiDA, que se dividen en las siguientes cuatro secciones:

Estudio 1: Sección 5.1. Experimento inicial RapiDA V1. En esta sección se explica la muestra inicial, el posterior análisis y optimización de los datos, el material empleado y el procedimiento llevado a cabo para realizar las medidas con RapiDA V1.

Estudio 2: Sección 5.2. Experimento de ajuste RapiDA V1. En esta sección se presenta la muestra, el material y el procedimiento de los dos ensayos realizados referentes a la intensidad del flash y a la intensidad del fondo, con el objetivo de evaluar la validez de los datos obtenidos en el estudio 1 y realizar los ajustes necesarios para mejorar el instrumento en su segunda versión.

Estudio 3: Sección 5.3. Experimento prueba piloto RapiDA V2: En esta sección se muestra los dos experimentos pilotos que se realizaron referentes a la intensidad del flash y a la repetibilidad con la nueva versión del instrumento: RapiDA V2. Se presentan las muestras, el material y el procedimiento seguido.

Estudio 4: Sección 5.4. Experimento RapiDA V2: En esta sección se explica la muestra, el material y el procedimiento llevado a cabo para el análisis posterior de los datos obtenidos con RapiDA V2.



5.1. EXPERIMENTO INICIAL RAPIDA V1: Muestra, material y método

En esta sección se describe el reclutamiento de los participantes, la solicitud al Comité de Ética, los instrumentos empleados y el procedimiento de medida de las pruebas.

5.1.1. Muestra

5.1.1.1. Sujetos participantes del estudio

La muestra estuvo compuesta por 103 voluntarios sanos, de los cuales se incluyeron únicamente 71 sujetos con una edad media $31,44 \pm 14,69$ años, de los cuales 51 eran mujeres y 20 eran hombres.

Por otro lado, a 101 de los 103 voluntarios, se les repitió la prueba en una segunda visita, para conocer la repetibilidad del instrumento. Las medidas se realizaron en las mismas condiciones ambientales y de procedimiento, que se explicará posteriormente en el apartado de metodología. De estos 101 sujetos, se limitó la muestra a 40 participantes.

Es importante destacar los motivos por lo que se reduce la muestra de forma tan drástica; en la *sección 5.1.1.2 y 5.1.1.3.*, se explicará en detalle este hecho. Los sujetos que finalmente constituyeron la muestra para las medidas realizadas con RapiDA V1, cumplían los criterios de inclusión que se describirán a continuación y fueron seleccionados tras un cribado realizado mediante un modelo en Excel, basado en la optimización de los parámetros de AO calculados por el instrumento, aumentando así la validez de los datos. Los participantes fueron estudiantes y trabajadores de la Universidad Complutense de Madrid.

5.1.1.2. Criterios de inclusión y exclusión

Los participantes de ambos grupos debían cumplir con los siguientes criterios de inclusión:

1. Dar su consentimiento informado.
2. Haber realizado, convenientemente la prueba, previa comprensión de su metodología.



3. No haber participado en otros estudios, en el mismo periodo de tiempo, que puedan interferir en los resultados.
4. Ingerir una dieta normal que incluya grasas animales y/o vegetales.
5. Fumar menos de 20 cigarrillos de tabaco o 25 g/día.
6. Tener buena salud ocular, es decir, no tener patologías oculares tales como conjuntivitis, blefaritis, hiperemia conjuntival, erosiones corneales, cataratas si la AV es inferior a 0,5, uveítis, glaucoma, retinopatía diabética, enfermedad macular y/o desprendimiento de retina.
7. No haber sido sometidos a ningún tratamiento quirúrgico ocular; tales como, intervenciones con láser en córnea, implantes de lentes intraoculares o cirugías en polo posterior.
8. Tener buena salud sistémica. Se admitieron las siguientes enfermedades controladas con medicación: hipertensión, enfermedad de tiroides, artritis y depresión. Se excluyeron personas que padecían algunas de las siguientes enfermedades: diabetes, enfermedad hepática, hepatitis (presente o pasado), trastornos digestivos (por ejemplo, Crohn), trastorno renal (el hierro elevado puede ser retinotóxico), alcoholismo crónico o abuso de drogas (potencial de función hepática deficiente) y en tratamiento por psicosis (los antipsicóticos tienen efectos retinotóxicos).
9. Medicación: se admitió medicación, que no fuera hepatotóxica o retinotóxica. Al contrario, se descartaron aquellos pacientes que estaban en tratamiento con alguno de estos medicamentos: Interferón alfa, derivados de la vitamina A (eccema crónico), cloroquina/hidrocloroquina (artritis reumatoide/ paludismo), tamoxifeno (cáncer de mama), clorpromazina (esquizofrenia), deferoxamina (talasemia, transfusiones de sangre/enfermedad renal), fenotiazinas (antipsicóticos/ epilepsia) y/o etambutol.

Antes de realizar la batería de pruebas se realizó una anamnesis para determinar la inclusión o exclusión de los participantes de la muestra.



5.1.1.3. Proceso de racionalización y de optimización de datos

Los datos obtenidos de la adaptometría se guardaban como un archivo de texto en el dispositivo RapiDA, y esto se transfirió al ordenador utilizando una unidad USB; estos archivos no tenían detalles identificables del participante, para respetar la ley de protección de datos. Una vez guardados en el ordenador, se creó una plantilla de hoja de Microsoft Excel para presentar cada punto medido y los parámetros calculados por el instrumento RapiDA en una curva de AO.

- **Proceso de racionalización de datos de la muestra**

Como se ha mencionado en el *apartado 5.1.1*, la muestra estuvo compuesta inicialmente por 103 participantes. Mediante un programa de Excel se redujo la muestra a aquellos participantes cuyas mediciones cumplieron los siguientes criterios de validez: la presencia, en la gráfica generada por el instrumento, de todos los parámetros de la curva de AO, incluyendo un punto Alpha distinguible que determinaban la calidad de la medida y también se consideró la cantidad de “ruido” en los datos. En la *Figura 37.A.* se muestra un ejemplo de curva de AO considerada como válida, donde se observan todos los parámetros de la curva de AO definidos. Aquellos sujetos que no mostraron valores aceptables se consideraron inválidos, debido a que no cumplieron el segundo criterio de inclusión del *apartado 5.1.1.2*, que trataba sobre la correcta realización de la prueba y su previa comprensión. En la *Figura 37.B.* se muestra una curva de AO considerada como no válida, por una mala comprensión del usuario, ya que no existe ningún parámetro de AO visible.

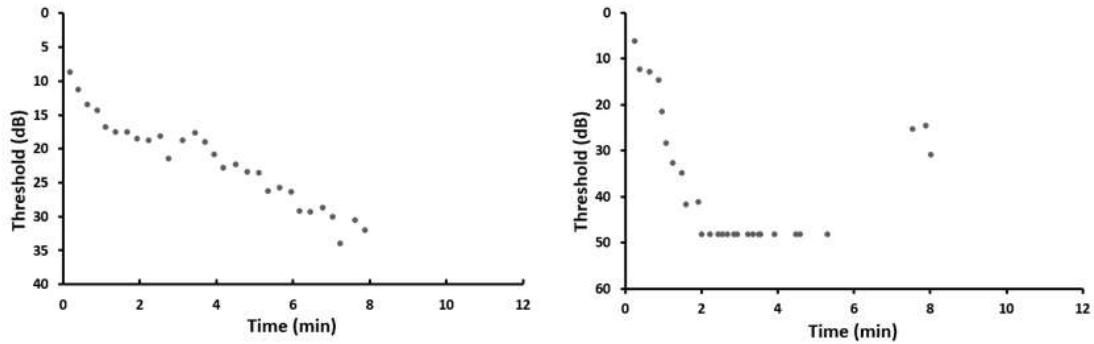


Figura 37. (A) Curva de AO (ID129) extraída del dispositivo RapiDA V1 donde se pueden observar todos los parámetros de AO distinguibles: CT, CC, Tau, S2 y Alpha. **(B)** Curva de AO (ID519), extraída del dispositivo RapiDA V1, donde no existen ningún parámetro de AO distinguible debido a la no comprensión de la prueba por parte del observador, dando lugar a una respuesta incoherente.

Diferentes aspectos en la toma de registro pueden crear ruido en los datos, incluida la alineación del ojo del observador con el punto rojo de fijación y pequeños movimientos en la posición de los ojos o de la cabeza del observador. En la *Figura 38.A.* se presenta un ejemplo de una curva de AO afectada por una incorrecta alineación al principio de la prueba y, que por tanto fue excluida en la selección de datos. Otro factor fue las pérdidas de fijación por parte del usuario, durante la prueba de AO. Un ejemplo de ello se muestra en la *Figura 38.B.* en la cual se observa el ruido generado por las pérdidas de fijación. Otra variable que no se monitoriza es el parpadeo o la incorrecta apertura del ojo del participante en el momento de la administración del flash, pudiendo afectar al nivel de blanqueamiento de los bastones y conos en la retina. Además, si el participante no está mirando directamente al punto rojo de fijación durante la administración del flash, puede causar una mayor desalineación entre la zona de la retina blanqueada y la zona de la retina sensible al estímulo visual y, consecuentemente, crear ruido en los datos. En la *Figura 38.C.* se exponen dos ejemplos de curvas de AO de dos usuarios diferentes que no recibieron un blanqueamiento adecuado de los fotorreceptores.

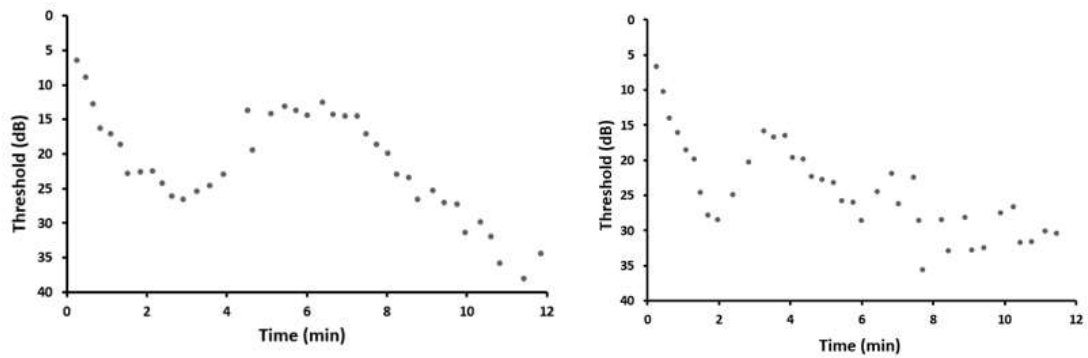
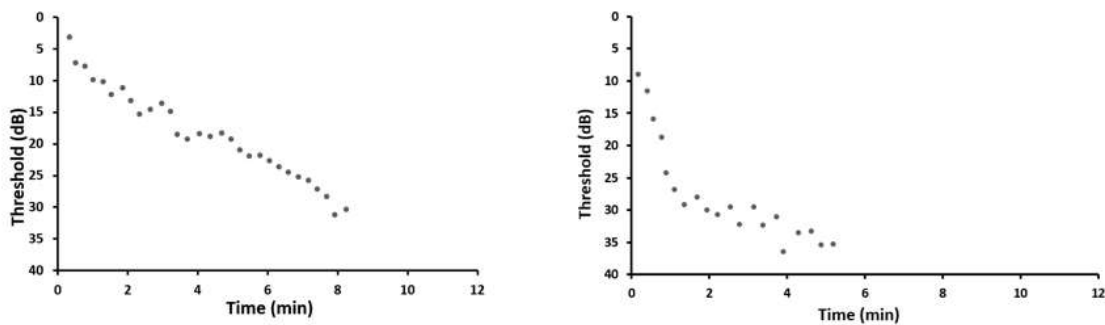


Figura 38. (A) Ejemplo de una curva de AO (ID174) que muestra datos ruidosos debido a un incorrecto posicionamiento del usuario. Los datos de esta curva fueron excluidos de la selección de individuos que componían la muestra final. **(B)** Ejemplo de una curva (ID179) que muestra errores de fijación durante la prueba de AO. Los datos de esta curva fueron excluidos de la selección de individuos que componían la muestra final.



(C) Ejemplos de dos curvas de AO (ID205 y ID165) que muestra un blanqueamiento incompleto de los fotorreceptores, por lo que no se observa la fase de conos, ni el correspondiente punto Alpha. Los datos de estas curvas fueron excluidos de la selección de individuos que componían la muestra final.

A modo de ejemplo, se incluye en esta Tesis Doctoral, la *Figura 39.A.* que muestra la posición incorrecta y su consecuencia en la curva de la AO (medida no válida debido a la adquisición de “datos corruptos”). Con el trazo rojo se quiere mostrar la rigidez de la posición del participante en el ocular del prototipo RapiDA V1. En la *Figura 40.A.* se muestra la posición correcta de la cabeza del observador, dando lugar a una angulación entre el instrumento y los ojos del observador. En la *Figura 39.B.* se muestra una curva de adaptación incorrecta, ya que no se distingue el punto de inflexión “Alpha” que indica el cambio de actividad del sistema de conos a bastones. Sin embargo, la *Figura 40.B.* muestra la curva de adaptación a la oscuridad correcta conseguida por una perfecta posición de los ojos del individuo y del ocular del instrumento. Previamente, para conseguir la posición adecuada, el paciente realizaba una prueba de

entrenamiento, que le enseñaba a localizar el punto de fijación y a posicionarse con la angulación correspondiente.

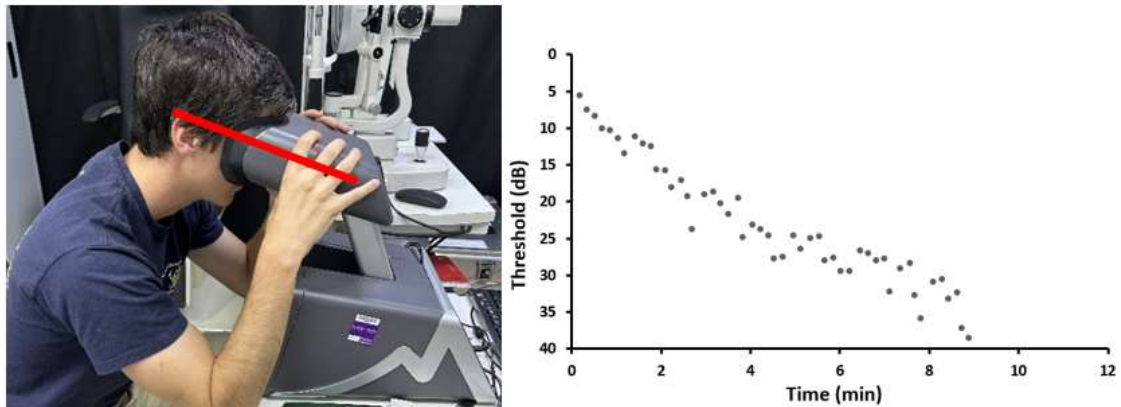


Figura 39. (A) Ejemplo de posicionamiento incorrecto. El eje visual del paciente mantiene una incorrecta disposición respecto al punto de fijación y a la salida del flash, a pesar de que aparentemente la posición y el sellado del ocular pueda parecer correcta. **(B)** La imagen de la derecha muestra el resultado gráfico de la mala posición del participante. Como se puede ver, no hay un punto alfa distinguible.

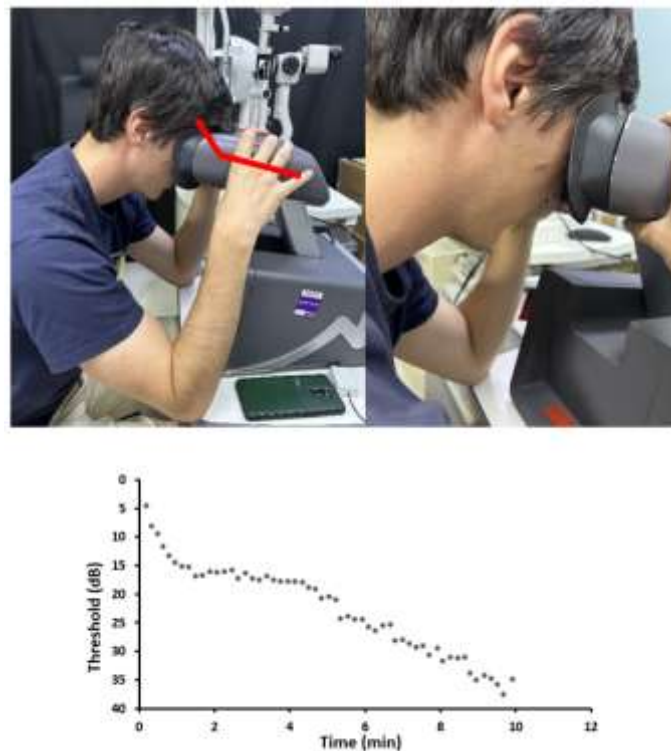


Figura 40. (A) Ejemplo de posicionamiento correcto. El paciente presionó su frente sobre la zona superior del ocular, dejando una separación libre en la zona inferior. **(B)** Curva de adaptación a la oscuridad correcta.



- **Proceso de optimización de la muestra**

Además, el software de RapiDA V1 no siempre fue preciso en el cálculo automatizado de los parámetros de la curva AO, ya que basaba sus cálculos en una base de datos limitadas de curvas de AO ejemplares, sin márgenes de error suficientemente amplios para afrontar el cálculo de un mayor rango de diferentes tipos de curvas de AO. Para mejorar este hecho se creó un modelo de Excel para editar los datos y hacer una racionalización de la realidad y así eliminar aquellos datos que no tenían sentido (o que no eran racionales).

A continuación, se exponen curvas de AO de dos casos provocados por errores en la programación del software: en primer lugar, se muestra en la *Figura 41*, una gráfica donde el punto “Alpha” está posicionado a 4,59 minutos cuando en realidad debía haber sido calculado a 1,5 minutos desde el comienzo de la prueba; en segundo lugar, en la *Figura 42* se muestra una curva de AO con puntos dobles. Estos puntos son producto de una anomalía en el software que, en algunos casos, generaba dos puntos con una sola respuesta de sujeto.

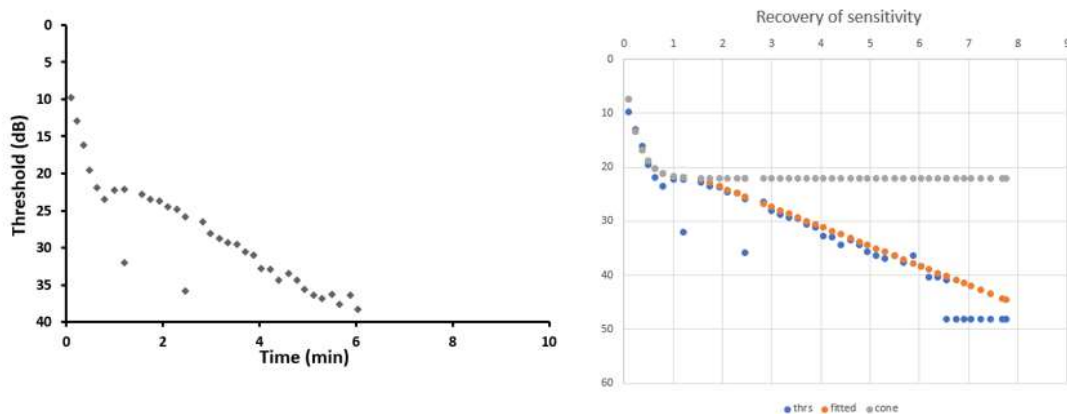


Figura 41. En la imagen de la izquierda se muestra una gráfica extraída directamente de RapiDA sin optimizar, en este caso el instrumento consideró el punto Alfa en 4,59 minutos. En la imagen de la derecha se representa una gráfica optimizada manualmente mediante el modelo de Excel. Se estimó que el punto Alpha estaba localizado a 1,5 minutos (ID1185).

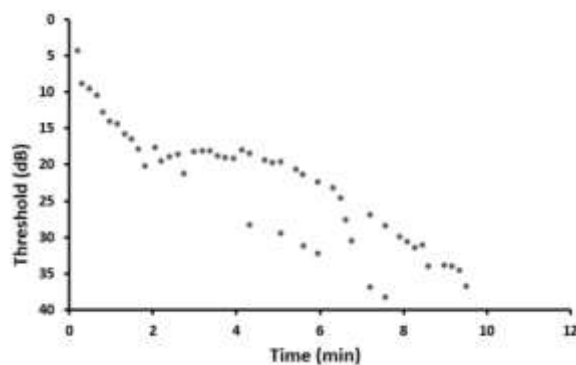


Figura 42. Ejemplo de puntos dobles producidos por desajuste del software en el instrumento RapiDA V1 (ID1209).

Mediante los resultados de sus curvas de AO, optimizados por el método explicado anteriormente, se detectaron errores tanto del diseño como de la metodología y software del instrumento. Esta investigación permitirá el desarrollo y elaboración de versiones de prototipos mejorados que faciliten el objetivo último de estos instrumentos que es utilizar la medida, en tiempo real y de manera rápida y aplicable a la práctica clínica cotidiana, de la curva de AO como biomarcador de enfermedades retinianas que comprometen a los fotorreceptores.

5.1.1.4. Racionalización de datos de la muestra inicial

Como se ha explicado en el *apartado 5.1.1.3.* del total de la muestra estudiada ($n=103$ en la primera visita y $n=101$ en la segunda visita) se excluyeron todos aquellos participantes, cuyas curvas de adaptación a la oscuridad, no presentaban todos los parámetros distinguibles (CT, CC, Tau, S2 y Alpha). Estos casos fueron considerados como no válidos; ya que, podrían introducir interferencias en los resultados de esta investigación. Este hecho se atribuyó a diferentes causas, tales como: posible error de fijación del paciente, error en la intensidad y/o alineamiento del flash o errónea comprensión de la prueba y/o falta de concentración del usuario.

A continuación, para una mejor comprensión, se representan mediante figuras por colores los casos y las diferentes causas de error (*Figura 43.A.* y *Figura 44.B.*). El color verde representa una válida realización de la prueba; el azul, error de fijación del usuario con respecto al punto de fijación durante el desarrollo de la prueba; el amarillo, error en el blanqueamiento de los fotorreceptores al inicio de la medida y el rojo, errónea comprensión de la prueba y/o falta de concentración del usuario.



En la *Figura 43.A.* se representan el número y porcentaje de usuarios que obtuvieron la primera medida de AO, válida o con error y sus diferentes causas. Como se observa el 41% del total (n=42) comprendió y obtuvo una medida válida. El 21% (n=22) tuvo errores de fijación, el 30% (n=31) no recibió un blanqueamiento de los fotorreceptores suficiente para generar una buena respuesta y el 8% (n=8) de los casos no comprendió cómo se realizaba la prueba o presentó falta de concentración, demostrada por notables inconsistencias en las repuestas del paciente con incongruentes subidas y bajadas de la sensibilidad del sujeto.

Por otro lado, en la *Figura 43.B.*, se presenta el número y porcentaje de participantes que realizaron, de forma válida o con error, la segunda medida. De forma similar a la primera medida, el 39% (n=39) de los casos, realizaron la prueba correctamente, sin errores. En este caso, en comparación con la primera medida, hubo un mayor número de casos con errores de fijación 34% (n=34) y un menor número de casos de errores en el flash 18% (n=18). El 10% (n=10) de los casos mostraron una respuesta aleatoria, por falta de comprensión y/o concentración.

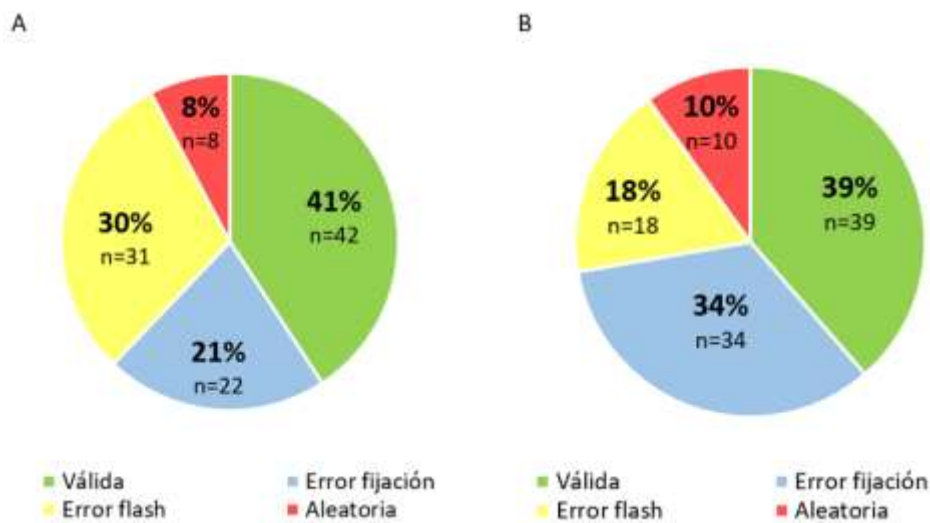


Figura 43. (A) Número de casos totales (n=103), que realizaron de forma válida (color verde) y errónea (color amarillo, azul y rojo) la primera medida. **(B)** Número de casos totales (n=101) que realizaron, de forma válida (color verde) y errónea (color amarillo, azul y rojo) la segunda medida.



5.1.1.4.1. Racionalización de datos muestral para el análisis comparativo por grupos de edad

De las dos medidas realizadas por cada participante, se seleccionó solo una de ellas para el análisis comparativo por edad; en algunos casos, la primera medida y en otros casos la segunda medida. A pesar de que, tanto en la primera como en la segunda medida (*Figura 43.A.* y *Figura 43.B.*), el 41% (n=42) y 38% (n=39) de los participantes respectivamente, obtuvieron una prueba válida y sin errores, se decidió no limitar el tamaño muestral únicamente a los usuarios que en ambas medidas lo habían realizado de manera válida, sino estudiar la medida de mejor respuesta (entre las dos valoraciones tomadas) de cada usuario. De esta manera, al total de medidas válidas representadas en verde en la *Figura 43.A.* y *Figura 43.B.*, se añadió otro número de participantes (n=10 en la primera medida y n=20 en la segunda medida), que a pesar de que sus curvas no eran perfectas, por errores leves de fijación, mostraron curvas con poco ruido y, por tanto, permitieron extraer todos los parámetros de AO. Por supuesto, fueron descartados los datos afectados por errores graves de fijación, errores en el flash y/o no comprensión de la prueba (*Tabla 4*).

A modo de resumen, en la *Tabla 4*, se recoge, de cada medida, el número de casos positivos y negativos a incluir de la muestra total inicial, para el análisis comparativo por grupos de edad. De la primera medida, se seleccionaron 33 usuarios y de la segunda medida 38 participantes, consiguiendo un total de 71 participantes. Es importante aclarar que, en los casos en los que en ambas visitas mostraron una buena respuesta, se seleccionaron aquellos datos que aportaban un ruido menor. En definitiva, se seleccionó la valoración de mejor respuesta de los usuarios que habían realizado la prueba de forma válida y aquellos cuyo error de fijación fue mínimo.



Tabla 4. Resumen del número de datos seleccionados para componer la muestra final (n=71).

		Número de curvas con parámetros no distinguibles	Número de curvas con parámetros distinguibles	Número de curvas, de cada medida, seleccionadas para componer la muestra final	Muestra final unificada
Medida 1 (n=103)	Sin error	0	42	27	71
	Error de fijación	12	10	6	
	Error de flash	31	0	0	
	Aleatoria	8	0	0	
	TOTAL	51	52	33	
Medida 2 (n=101)	Sin error	0	39	26	
	Error de fijación	14	20	12	
	Error de flash	18	0	0	
	Aleatoria	10	0	0	
	TOTAL	42	59	38	

En la *Tabla 5*, se muestra el número de sujetos clasificados en función de la edad en jóvenes y mayores que componen la muestra total (n=71). Se incluye también una clasificación de curvas asumidas como válidas por no presentar errores o porque el error de fijación era mínimo.

Tabla 5. Número de usuarios clasificados por grupo de edad, en función de la calidad de la curva de adaptación a la oscuridad (n=71).

	Jóvenes (n=61)	Mayores (n=10)	TOTAL
Sin error	46	7	53
Error de fijación mínimo	15	3	18
Error de flash o mal	0	0	0
TOTAL	61	10	71



Se debe recordar, tal y como se observa en la *Tabla 6*; que, de los 71 resultados de las curvas de AO, 33 fueron optimizados mediante el proceso de optimización de datos explicado en el apartado 5.1.1.3.

Tabla 6. Número de datos optimizados para el posterior análisis comparativo según grupo de edad (n=71).

	Jóvenes (n=61)	Mayores (n=10)	TOTAL
No optimización de valores	33	5	38
Optimización de valores	28	5	33
TOTAL	61	10	71

En la *Figura 44*, se muestra, mediante un diagrama de flujo, el proceso llevado a cabo para el proceso de racionalización de datos de la muestra para el análisis comparativo, explicado anteriormente. Todos los números presentados corresponden al tamaño muestral “n”.

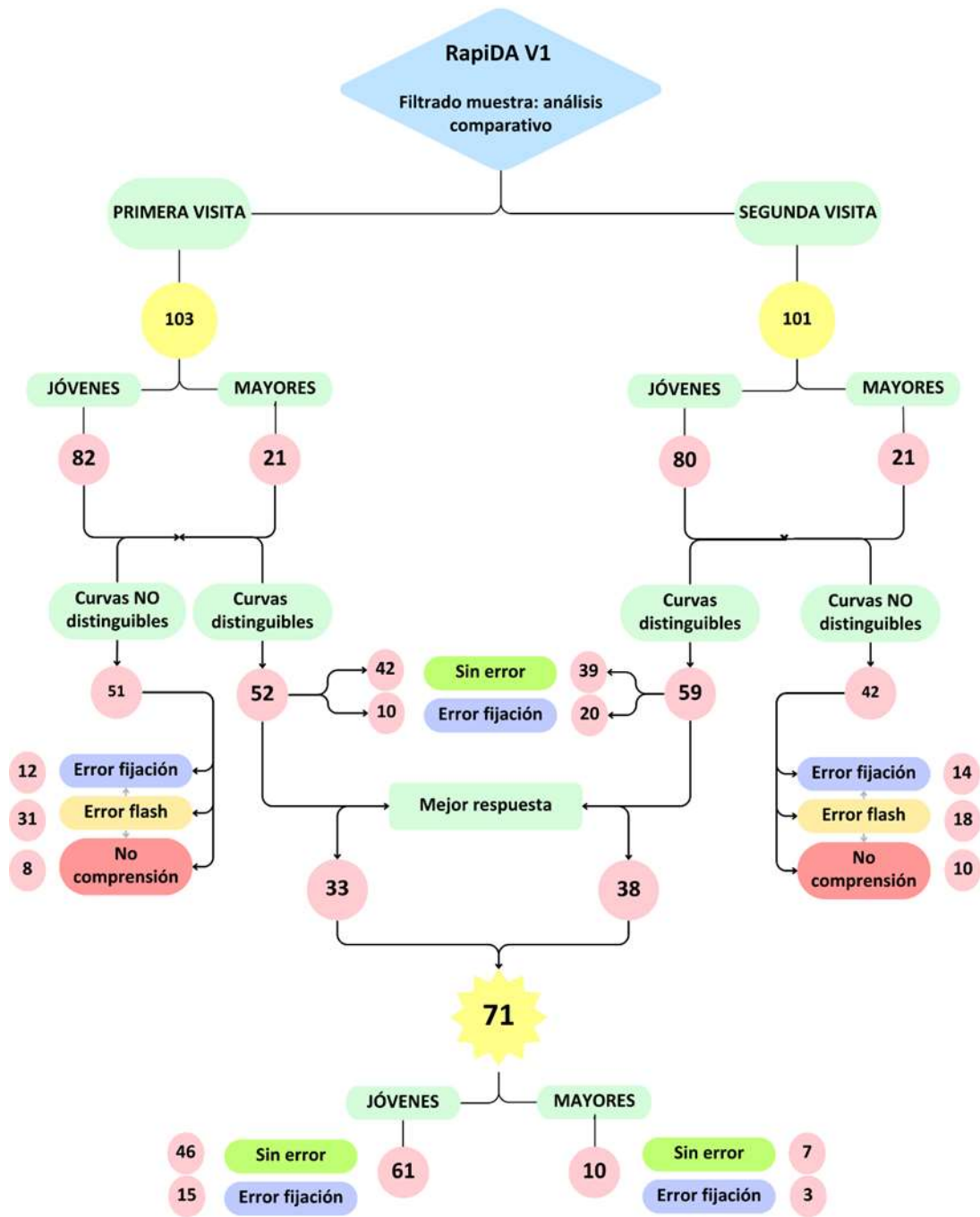


Figura 44. Proceso de racionalización de datos de la muestra final (n=71) para el análisis comparativo con RapiDA V1. Fuente: elaboración propia.



5.1.1.4.2. Racionalización de datos muestral para el análisis de repetibilidad

A diferencia del apartado anterior 5.1.1.4.1., donde se analizó solo la mejor curva para su posterior análisis comparativo, de las dos realizadas por cada usuario, en un total de 71 personas; en esta ocasión, para realizar el análisis de repetibilidad, se tuvieron en cuenta ambas medidas; es decir, 101 de los 103 participantes que realizaron la prueba en dos ocasiones.

Solo el 28% (n=28) del total de los usuarios (n=101) realizaron ambas pruebas sin errores de fijación, en el flash y/o en la comprensión o concentración (*Figura 45.A.*). A pesar de ello, para el análisis de repetibilidad, no solo se tuvieron en cuenta los 28 usuarios que realizaron ambas pruebas sin ningún tipo de error, sino también se consideró un 12% adicional de participantes que, presentaron errores de fijación mínimos, pero que permitían la distinción de todos los parámetros de AO. De esta manera aumentó la muestra a 40 usuarios (40% del total) (*Figura 45.B.*).

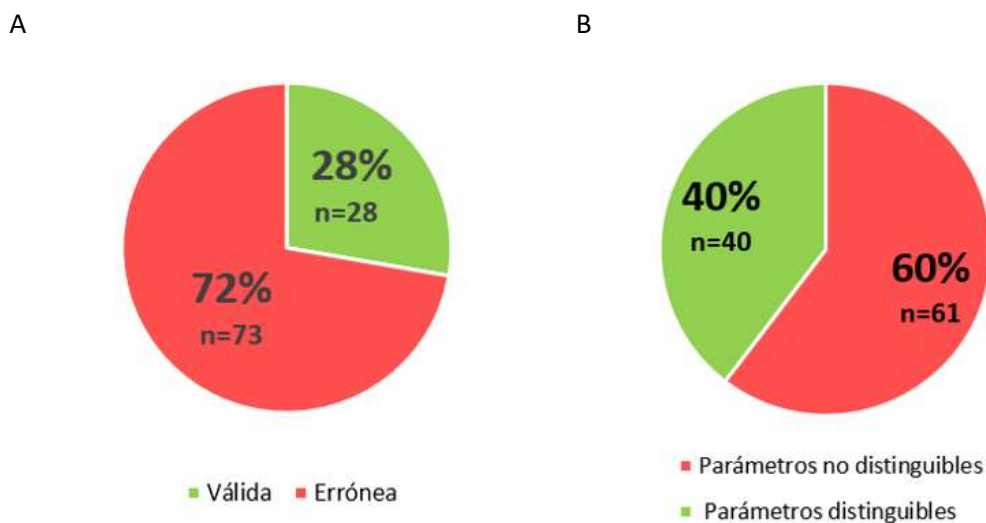


Figura 45. (A) Número y porcentaje de casos del grupo total inicial (n=101) que realizaron de forma válida (color verde) y errónea (color rojo) la curva de AO, en ambas medidas. **(B)** Número y porcentaje de casos del grupo total inicial (n=101) que presentaron, en ambas medidas, todos los parámetros de AO distinguibles (n=40).

En la *Tabla 7*, se muestra la clasificación de los 40 usuarios seleccionados cuyos datos se consideraron válidos (n=28) y que tuvieron errores de fijación muy leves en alguna de las dos medidas o en ambas (n=12). Todas las curvas que presentaron errores en el flash o mala comprensión a la hora de realizar la prueba fueron excluidas.



Tabla 7. Número de datos que presentan ambas curvas de AO con todos los parámetros distinguibles (n=40).

Tipos de combinaciones positivas en el cálculo muestral para el análisis posterior de repetibilidad	Número de casos
Sin error en ambas medidas	28
Sin error en una de las medidas + Error de fijación leve en una de las medidas	7
Error de fijación leve en ambas medidas	5
TOTAL	40

En la *Tabla 8*, se muestra el número de sujetos clasificados en función de la edad en jóvenes y mayores que componen la muestra total (n=40). Se incluyen también una clasificación de curvas asumidas como válidas en ambas medidas, curvas válidas en una de las medidas y con error de fijación en la segunda y curvas con errores de fijación en ambas medidas.

Tabla 8. Número de usuarios clasificados por grupo de edad, en función de la calidad de las curvas de adaptación a la oscuridad (n=40).

	Jóvenes (n=39)	Mayores (n=1)	TOTAL (n=40)
Sin error ambas medidas	27	1	28
Sin error en una de las medidas+ Error de fijación leve en una de las medidas	7	0	7
Error de fijación leve en ambas medidas	5	0	5

Es interesante comentar que, de los 40 participantes seleccionados; 17 usuarios en la primera medida y 18 usuarios en la segunda medida fueron sometidos al proceso de optimización de datos (*apartado 5.1.1.3*). Véase en la *Tabla 9*.



Tabla 9. Número de datos optimizados en la primera medida (n=40) y en la segunda medida (n=40).

	Medida 1 (n=40)	Medida 2 (n=40)
No optimización de valores	23	22
Optimización de valores	17	18
TOTAL	40	40

En la *Figura 46*, se muestra, mediante un diagrama de flujo, el proceso llevado a cabo para el proceso de racionalización de datos de la muestra para el análisis de repetibilidad, explicado anteriormente. Todos los números presentados corresponden al tamaño muestral “n”.

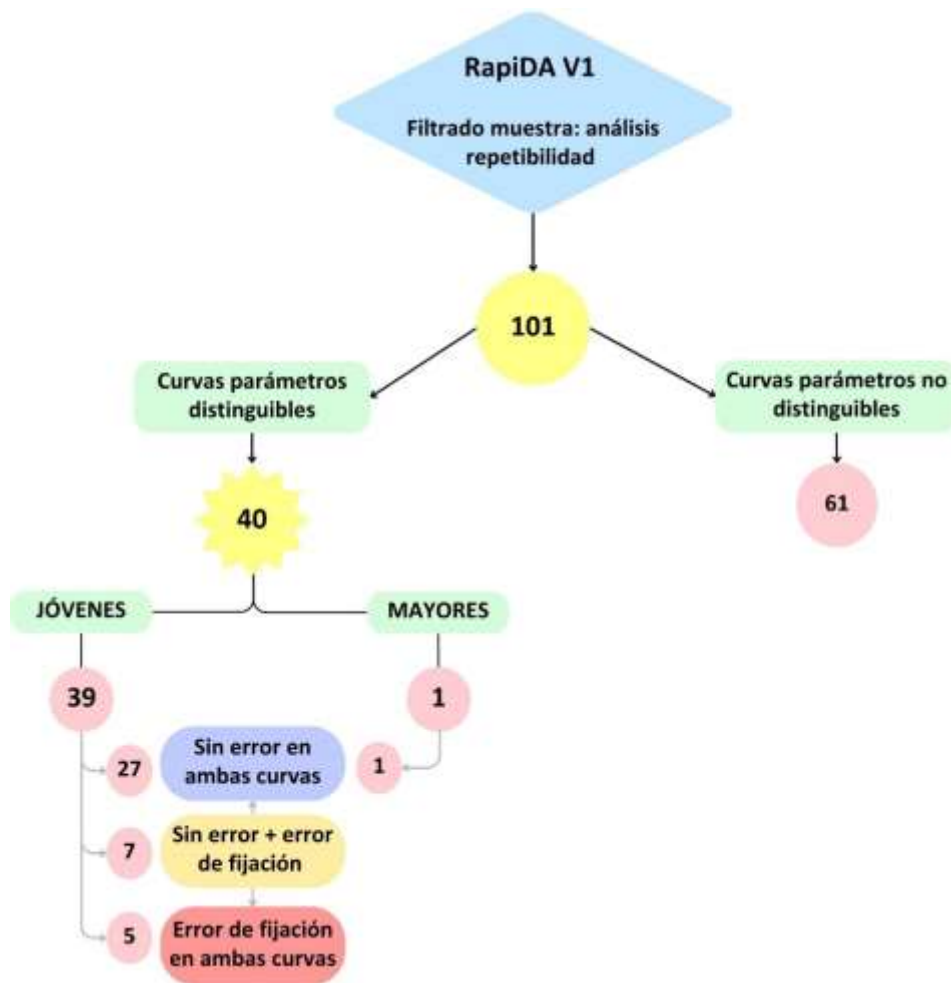


Figura 46. Proceso de racionalización de datos de la muestra final (n=40) para el análisis de repetibilidad. Fuente: elaboración propia.

5.1.2. Material

5.1.2.1. Características del lugar de evaluación y colocación de los instrumentos



Figura 47. Diseño del laboratorio 16, donde se llevaron a cabo las medidas con RapiDA y la toma de la agudeza visual.

La sala donde se realizaron las medidas con el adaptómetro fue en el laboratorio 16 de la Facultad de Óptica y Optometría de la Universidad Complutense de Madrid (*Figura 47*), habilitado para medir en condiciones escotópicas (0,03 lux) y en condiciones fotópicas (314,16 lux,). Sus dimensiones eran de 5 metros de largo y 3 metros de ancho, con un ventanal al fondo cubierto por cartulinas negras opacas. El instrumento se situó en la mitad de la sala y junto a la pared izquierda de esta, donde se encontraban los enchufes para conectar el dispositivo. Además, en esta sala se colocó el test para la medida de la AV fotópica tipo ETRS (Estudio de Tratamiento

Temprano de la Retinopatía Diabética), apoyado en la zona derecha del ventanal para poder medir la AV monocular a 4 metros de distancia del observador. Las medidas del diámetro pupilar con el Keratograph 5M se hicieron en el laboratorio mesópico (*Figura 48*), habilitado para tal uso. Las dimensiones de este espacio fueron de 5 metros de largo y 2,5 metros de ancho. El instrumento estaba situado al fondo de la sala. Las retinografías se realizaron en la consulta 7 de la Clínica de Optometría de la misma Facultad (*Figura 49*). Las dimensiones de la sala eran de 5 metros de largo y 2,5 metros de ancho. El dispositivo estaba situado en la esquina derecha, junto a la puerta.

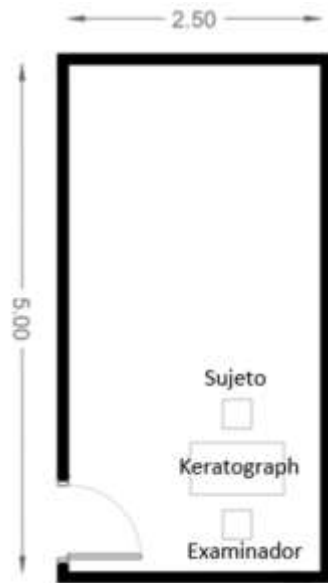


Figura 48. Diseño del laboratorio mesópico, donde se llevaron a cabo las medidas con el Keratograph.

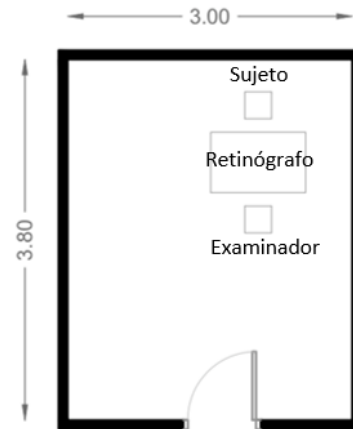


Figura 49. Diseño del laboratorio 7, donde se llevaron a cabo las medidas con el Retinógrafo TRC-NW8.

El Keratograph 5M, el Retinógrafo TRC-NW8 y el adaptómetro RapiDA se dispusieron en mesas proporcionadas por la Facultad de Óptica y Optometría. Dichas mesas, contaban con 4 ruedas, que en todo momento se colocaron de forma fija, para evitar movimientos indeseados, así como para conseguir unas condiciones estables e iguales para todos los participantes. Por otro lado, la mesa permitía un ajuste de altura para que los sujetos se pudieran adaptar cómodamente y conseguir las medidas de la forma más adecuada y homogénea posible.

5.1.2.1.1. Instrumentos y optotipos

Luxómetro Gossen-Mavolux 5032B

Es un medidor de luminancia digital y portátil. Está clasificado según las normas DIN 5032/7 y CIE nº 69. Permite medir la iluminancia desde intensidades de luz extremadamente pequeñas a alto niveles de iluminancia (lux). Es posible también valorar la luminancia, en cd/m^2 , acoplando un adaptador, en un campo de 20° de excentricidad desde el punto de medida. (Figura 50).

Test ETRS (Estudio de Tratamiento Temprano de la Retinopatía Diabética).

Se trata de un optotipo estandarizado con la posibilidad de retroiluminarse. Posee el mismo número de letras en cada fila, las letras son negras sobre un fondo blanco, el espacio horizontal entre las letras es igual a su anchura y el espacio vertical entre las líneas es igual a su altura. Utilizan como escala de medida el logaritmo del ángulo mínimo de resolución (logMAR). La diferencia entre cada línea es homogénea y siguen una progresión geométrica y cada línea supone una variación de 0,1 unidades logarítmicas, lo que representa una diferencia en la agudeza de diez veces respecto a la línea adyacente.¹⁰⁵ (Figura 51)



Figura 50. Luxómetro GOSSEN-MAVOLUX 5032B. Fuente: elaboración propia.



Figura 51. Test ETRS. Fuente: elaboración propia.



Adaptómetro RapiDA

Se trata un nuevo instrumento portátil diseñado para medir, de manera más rápida que con los métodos habituales, la curva de adaptación a la oscuridad; considerando que esta es la relación entre el tiempo y la recuperación de la sensibilidad luminosa en condiciones de baja iluminación, después de haber sido sometido a un deslumbramiento. Este instrumento es capaz de medir, en tiempo real, la tasa de recuperación de los fotorreceptores, después del blanqueamiento de los fotopigmentos. La corta duración de la prueba es fundamental para disminuir la fatiga visual que supone la realización de esta medida, fundamentalmente, en personas de edad avanzada. Las imágenes que muestran el prototipo RapiDA y el dispositivo RapiDA V1 usado en el laboratorio se muestran en la *Figura 52.A. y 52.B.* A continuación, se van a analizar las distintas partes que componen RapiDA V1.

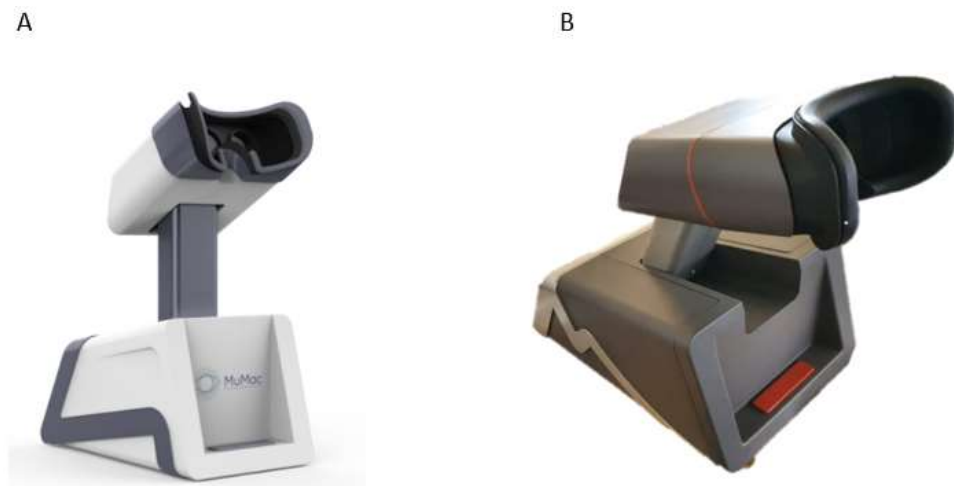


Figura 52. (A) Modelo prototipo RapiDA. **(B)** Dispositivo RapiDA V1. Fuente: elaboración propia.

I. Ocular

El ocular, también denominado gafas por su forma semejante a la utilizada en las gafas de realidad virtual, ha sido diseñado así, para evitar que cualquier luz dispersa entre en el interior del campo de visión del observador y, de esta forma, pueda distorsionar o generar ruido en los resultados. El borde de goma de alrededor de las gafas permite cómodamente al observador presionar su cabeza contra las gafas para asegurar el sello de oscuridad. El prototipo actual mide la AO solo en el ojo derecho (OD), la lente del ojo izquierdo (OI) se ha cubierto con cinta adhesiva negra como se muestra en la *Figura 53.A.* La *Figura 53.B.* muestra



la configuración del ocular. Esta maqueta presenta las lentes y el espejo, coloreado en morado, que contiene el interior del ocular para permitir la interacción entre el estímulo, el flash y el fondo del panel del test sobre el que se presentan el estímulo y el punto de fijación.

A



B



Figura 53. (A) Gafas del prototipo RapiDA. **(B)** Configuración del ocular. Fuente: Mumac, 2022.

II. Diseño del interior del interior del ocular

En el interior del ocular (*Figura 54.A. y 54.B.*) se encuentra la salida de un flash blanqueador con una duración de 200 ms e intensidad de 36 dB, un punto de fijación de color rojo, situado sobre un panel de fondo rojo oscuro (655 nm y 24 dB). El estímulo está dispuesto a una excentricidad de 8° en el campo visual inferior, con respecto al punto de fijación y tiene forma de arco de 150° y de 2° de ancho, que emite una luz de color verde (530 nm). Además, el estímulo, tiene una frecuencia de parpadeo de 4 Hz y varía su intensidad lumínica con una estrategia denominada Ramping o “Ramp rate”. Por su parte, el sujeto responde a la intensidad del estímulo más baja que es capaz de percibir (umbral) mediante un pulsador que posee el instrumento. Inmediatamente después de esta respuesta, el estímulo se reduce en luminancia en 10dB. Luego aumenta lentamente, en pasos de 0,345 dB, hasta que se detecta nuevamente y se presiona el botón de respuesta. Este proceso se repite a lo largo de toda la prueba. De esta manera, la intensidad del estímulo empieza siendo menor a la mínima que es capaz de percibir el sujeto y va ascendiendo hasta que el sujeto la detecta. Esta intensidad detectada por el sujeto es alta al principio de la prueba y se va reduciendo a medida que el sujeto va adaptándose a la oscuridad, de forma que cada vez es capaz de percibir estímulos de menor intensidad, hasta conseguir la mayor sensibilidad. El flash blanqueador es un círculo de 20° que incluye los 8° de excentricidad donde se encuentra localizado el estímulo con respecto al punto de fijación.



A



B

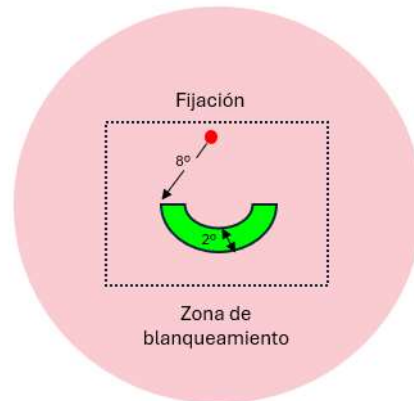


Figura 54. (A) Fotografía a través del ocular de RapiDA V1 donde se puede observar el punto de fijación y el estímulo. Fuente: elaboración propia. (B) Dibujo representativo de las vistas del observador a través del ocular: punto de fijación, estímulo y zona blanqueada por el flash. Fuente: elaboración propia.

III. Diseño de la pantalla del monitor



Figura 55. Vistas del observador. Pantalla y teclado.

El examinador ve, en tiempo real, las respuestas correspondientes al valor umbral que va dando el participante a través de la pantalla que se muestra en *Figura 55* y *Figura 56*. En la zona superior se muestra el nombre del participante, el tipo de prueba, el ojo estudiado, y los ajustes del instrumento seleccionados (color de fondo y duración del flash). En el lado izquierdo de la pantalla se pueden ver los parámetros de la curva de AO que calcula el dispositivo, tales como CT, Tau, S2 y Alpha, así como la estimación y los intervalos de confianza: el límite superior (UB) y el límite

inferior (LB) de cada parámetro. Debajo de estos parámetros se observan 4 círculos de color verde, en ellos se muestran la diferencia entre el límite superior e inferior. Al principio de la prueba, los círculos son de color rojo y, una vez que, el parámetro ha sido analizado se convierte en color verde, siempre que la prueba haya sido realizada correctamente. Además,



también se puede ir observando el tiempo transcurrido de la prueba en minutos. A la derecha de la pantalla se puede observar la gráfica que se va formando punto a punto según la respuesta del sujeto. En el eje de abscisas se representa el tiempo en minutos y en el eje de ordenadas la sensibilidad en dB. La escala está en orden invertido, con un intervalo de 0 a 40 dB. Con respecto a las curvas representadas, se aprecia en color amarillo la respuesta del observador de forma puntual para cada estímulo presentado. La función dibujada en color verde es la extrapolación de la respuesta del usuario, constituida por una primera parte exponencial correspondiente a la respuesta de los conos y una segunda parte lineal correspondiente a la respuesta de los bastones y, por último, la función representada en color rojo, indica la estimación de una respuesta correspondiente a la función de los conos.

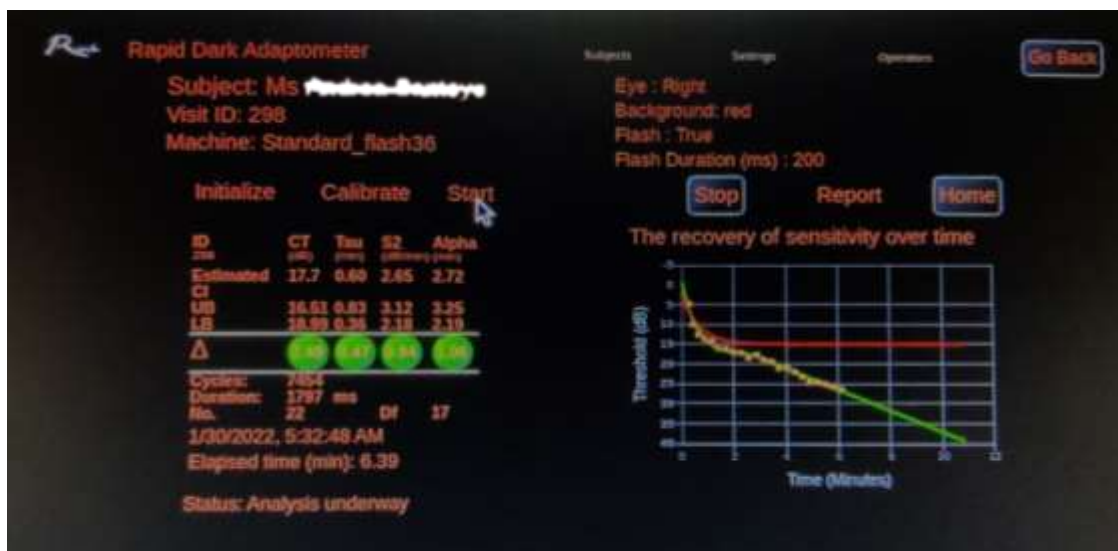


Figura 56. Captura de pantalla tras la realización del test. Fuente: elaboración propia.

IV. Parámetros del instrumento

A continuación, se muestran distintos parámetros del instrumento; así como, sus fundamentos psicofísicos relativos al flash blanqueador, al fondo, al punto de fijación y al estímulo.

- **Flash blanqueador**

El instrumento RapiDA V1, mediante el flash, proporcionaba un blanqueamiento de los fotorreceptores superior al 30%, según lo indicado por los diseñadores.⁶⁰ Si se emplea un blanqueamiento leve, la postimagen creada desaparece rápidamente y el ojo recupera la



sensibilidad máxima en un tiempo mucho menor. Este hecho hace que la fase de los conos (CT) y Alpha se encuentren ausentes. Sin embargo, si se emplea un blanqueamiento más intenso, la imagen posterior se mantiene durante un periodo de tiempo mayor y este hecho permite que se puedan distinguir las distintas fases que componen la curva de AO.^{1,11,24} Como muestra la literatura, cuando el blanqueamiento es superior al ~10%, la pendiente de S2 es independiente a la intensidad del blanqueamiento. Por su parte, a medida que aumenta la intensidad del flash, se blanquea más cantidad de fotorreceptor, esto hace que el umbral de los conos se eleve, el punto Alpha se retrase y, por tanto, el tiempo para completar la prueba de AO sea mayor.^{1,29}

Otros factores influyentes son el tiempo de exposición y el tamaño del flash, así como el tamaño de la pupila de los observadores. El tiempo de exposición fue un parámetro controlado ya que en todas las pruebas tuvo una duración de 200 ms. Además, cualquier parpadeo parcial por parte del observador podría disminuir la magnitud de blanqueamiento, al igual que un tamaño de pupila pequeño.

- **Fondo y punto de fijación**

Los desarrolladores del instrumento, siguiendo las investigaciones previas realizadas en la Universidad de Manchester,^{11,75} aplicaron un fondo rojo al instrumento RapiDA V1, con el objetivo de conseguir una prueba de corta duración; un fondo rojo, eleva el umbral de los conos y acorta el tiempo de ruptura cono-bastón (Alpha). Hay que tener en cuenta que los conos alcanzarían la sensibilidad máxima (llamada meseta de conos) solo en la oscuridad total (luminancia/brillo cero). Se utiliza, deliberadamente, un fondo rojo (detectado solo por los conos) para que alcancen un valor de "meseta" lo antes posible después del blanqueamiento. Además, se demostró que este fondo no afectaba a la respuesta de los bastones, ya que los bastones tienen baja sensibilidad a longitudes de onda largas.⁷⁴ El punto de fijación es rojo, por la misma razón que el fondo; es fácilmente detectable por los conos y no afecta a la respuesta dada por los bastones, es invisible para ellos.

- **Estímulo**

El estímulo, como se ha mencionado anteriormente, está situado a 8º de excentricidad en el campo visual inferior con respecto al punto de fijación, correspondiente al hemisferio superior de la retina y tiene forma de arco con el objetivo de que coincida con la distribución en abanico de los fotorreceptores (bastones) en la retina, concretamente entre la perifóvea y la parafovea, de esta manera se estimulan un número grande de fotorreceptores en la misma



excentricidad.^{34,45} La longitud de onda media (color verde) fue seleccionada por la sensibilidad superior mostrada por los bastones con respecto a los conos.^{11,70,71} En la *Tabla 10* se presenta, a modo resumen, las variables de ajuste del adaptómetro RapiDA V1.

Hay que tener en cuenta que, salvo la intensidad del blanqueamiento, todos los ajustes del estímulo se expresan en dB de atenuación, donde 10 dB = 1,0 unidades logarítmicas. Sin embargo, en el caso del blanqueamiento, la escala de dB representa la intensidad. Es decir, los valores más altos son más brillantes. El valor máximo de 42 dB es de aproximadamente 6,0 log cd.m⁻¹.s.

Tabla 10. Variables de ajuste “RapiDA V1”.

Color de fondo (nm)	655 (rojo)	Duración del flash (ms)	200
Nivel de intensidad del fondo (dB)	24	Intensidad del flash (dB)	36
Longitud de onda del estímulo (nm)	530 (verde)	Área fotoblanqueada (º)	20
Localización del estímulo	8º	Valor inicial del estímulo (dB)	15
Tamaño del estímulo	Arco de 150º y 2º de ancho	Step down del estímulo (dB)	10
Longitud de onda del punto de fijación (nm)	655 (rojo)	Ramp rate del estímulo (dB/min)	0.345
Intensidad máxima y mínima del punto de fijación (dB)	20	Frecuencia del parpadeo del estímulo (Hz)	4.0

Keratograph 5M

Este instrumento tiene como base un topógrafo corneal con un queratómetro integrado y una cámara para la obtención de imágenes externas (*Figura 57*). Usa la tecnología de Plácido con un total de 22 anillos, iluminados con diodos blancos y una cámara CCD digital que permite evaluar un total de 22.000 puntos mediante iluminación infrarroja de 880 nm. Posee diferentes aplicaciones, pero en esta Tesis Doctoral nos interesaba la medida del diámetro

pupilar mesópico, a través de un software que mide el tamaño de la pupila de forma continuada y monocularmente.

Retinógrafo TRC-NW8

Este instrumento permite realizar fotografías de la retina sin necesidad de dilatarla mediante fármacos midriáticos. Puede proporcionar imágenes en color, angiografía por fluoresceína y autofluorescencia de fondo de ojo (FAF). Consta de una cámara Nikon D-90 con 12 megapíxeles, monitor de vídeo, panel de control, botones de ajuste de calidad de la imagen y enfoque, joystick, mentonera y lentes ópticas de precisión. El instrumento proporciona ángulos de 30º y 45º y se puede realizar en pupilas estrechas de hasta 3,3 mm de diámetro (*Figura 58*).



Figura 57. Keratograph 5M, Oculus. Fuente: Oculus, Alemania.



Figura 58. Retinógrafo TRC-NW8, Topcon. Fuente: elaboración propia.

5.1.3. Metodología

5.1.3.1. Consentimiento informado y anamnesis

El estudio se realizó de acuerdo con las recomendaciones de la Declaración de Helsinki y el protocolo fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Clínicos San Carlos de Madrid (Anexo II). Además, se quiere aclarar que todas las medidas fueron realizadas por el mismo evaluador; concretamente, por la autora de esta Tesis Doctoral.



A todos los participantes de los experimentos que sustentan esta Tesis Doctoral se les entregó, antes de comenzar con las medidas, la “Hoja de información al paciente” donde se reflejaban los objetivos, los procedimientos, las pruebas a realizar, los riesgos, la voluntariedad del sujeto y la confidencialidad de los datos aportados. De forma que, una vez entendido, los sujetos procedieron, de forma voluntaria, a firmar el consentimiento informado. Además, se les realizó una completa anamnesis utilizando un cuestionario de preguntas sobre su historia médica general, historia ocular, tratamientos oculares y farmacológicos, antecedentes familiares y hábitos personales, para comprobar si cumplían o no con los criterios de inclusión. La hoja de información al paciente, el consentimiento informado y el cuestionario de preguntas se incluye en el Anexo II.

5.1.3.2. Procedimiento

Las medidas se realizaron en dos sesiones diferentes, con un tiempo mínimo entre visitas de al menos 24 horas, para evitar el efecto acumulativo del blanqueamiento. El intervalo de tiempo requerido para evitar dicho efecto es variable. Por ejemplo, en el trabajo de Rodrigo-Díaz., 2017, que estudiaba la influencia de la intensidad del flash en la curva de AO, las pruebas requirieron un intervalo mínimo de una hora. Sin embargo, en el estudio para analizar el efecto del fondo en la curva de AO, se necesitaron 24 horas entre las pruebas para conseguir resultados adecuados.¹¹ Por su parte, Patryas et al., 2013 repetían la medida de AO respetando un intervalo mínimo entre visitas, de una semana.⁶

RapiDA constaba de un único ocular, para el OD; es por ello que, todas las pruebas preliminares se realizaron para dicho ojo. En la primera visita, tras la entrega de la hoja de información al paciente y del consentimiento informado, se midió la AV logMAR con el test ETDRS para cumplir con este criterio de inclusión. Posteriormente, los sujetos se adaptaron a la oscuridad durante un minuto, tal y como aconsejaron los desarrolladores del instrumento, para garantizar la adaptación al ambiente de oscuridad del sujeto. Una vez finalizada la prueba de adaptación a la oscuridad con el instrumento RapiDA V1, se midió el diámetro pupilar mesópico mediante el Keratograph y se realizó una retinografía, para comprobar que no tenía ninguna afectación retiniana y que, por tanto, cumplían con los criterios de inclusión. Todas las pruebas, se realizaron con esta secuencia para no deslumbrar al sujeto antes de realizar la prueba de AO y, en consecuencia, no alterar los resultados.



En la segunda visita, únicamente se realizó la prueba con el adaptómetro, consiguiendo una segunda curva de AO, previamente con una adaptación a la oscuridad de un minuto. El fin de esta segunda visita fue verificar si existía algún cambio entre la primera y la segunda medida realizadas con el instrumento RapiDA V1, para testear la repetibilidad del instrumento.

A continuación, en los siguientes apartados, se explicarán más detalladamente el procedimiento que se siguió en cada una de las pruebas realizadas.

5.1.3.2.1. Nivel de iluminación

En este estudio se emplearon dos niveles de iluminación; fotópico (314, 16 lux) para la medida de la AV, la cual se sabe que es máxima y se mantiene prácticamente estable a partir de ese valor. Además, este valor se encuentra dentro del rango recomendado por el protocolo ETDRS (251,33-1005,31 lux). También se utilizó un nivel de iluminación mesópico (0,03 lux) para las medidas con el adaptómetro RapiDA V1, el pupilómetro del Keratograph y con el retinógrafo TRC-NW8.

La medida de la luminancia de cada sala se realizó mediante el luxómetro digital Gossen-Mavolux 5032B. Las medidas de luminancia se tomaron, también, entorno a los diferentes instrumentos utilizados y en distintos puntos de la sala para asegurar la uniformidad de luminosidad en el área de estudio. Todas las valoraciones se realizaron con el detector en posición horizontal y perpendicularmente al optotipo, a los instrumentos empleados y a los diferentes puntos de la sala, ventanal opaco y paredes, simulando la posición visual de los participantes.

5.1.3.2.2. Agudeza visual

La AV se midió utilizando el test de referencia ETDRS, retroiluminado, para comprobar que el sujeto contaba con una AV superior o igual a 0,30 logMAR, con la correcta compensación óptica y, por tanto, se incluía al participante en el estudio ya que cumplía con este criterio de inclusión.

Las medidas se realizaron a 4 metros de distancia y en condiciones fotópicas (314,16 lux) y de forma monocular, en el OD. Se pidió a los observadores que leyeran todas las letras que pudieran reconocer, comenzando desde la letra superior izquierda en la primera fila.

La AV se expresó en unidades logarítmicas del mínimo ángulo de resolución (logMAR). Esta técnica se utilizó porque es sabido que las mediciones de AV obtenidas con estos test son más repetibles.¹⁰⁶

5.1.3.2.3 Adaptómetro RapiDA V1

Tras una adaptación a la oscuridad de un minuto, por recomendación de los desarrolladores del instrumento, el paciente debía sentarse frente a la mesa donde se situaba el adaptómetro RapiDA V1. Antes de comenzar, se registraba al nuevo usuario con sus datos personales (nombre, apellidos y fecha de nacimiento) y, automáticamente, se generaba un número de identificación (ID). La prueba se completó sin iluminación ambiente, con valores mesópicos de 0,03 lux, los sujetos usaron su compensación óptica habitual y se realizó de forma monocular.

Como se observa en la *Figura 59* el participante debía acoplarse el ocular, sujetando este con la mano izquierda para conseguir un perfecto alineamiento y un correcto sellado, evitando así, la entrada de luz por los laterales. El instrumento también contaba con un pulsador que, el sujeto debía presionar el botón cada vez que percibía el estímulo.



Figura 59. Colocación del sujeto para la medida con el adaptómetro RapiDA V1. Fuente: elaboración propia.



Para comenzar la prueba (*Figura 60*) se debía buscar y seleccionar el nombre del nuevo sujeto registrado (subject), el nombre del examinador (operator), el nombre del test a realizar (machine) y pulsar guardar (save). Finalmente, el examinador seleccionaba “iniciar” (initialize) y “empezar” (start).

The screenshot shows the 'Rapid Dark Adaptometer' software interface. At the top, there are navigation tabs for 'Subjects', 'Settings', and 'Operators', along with a 'Go Back' button. The main section is titled 'New Visit' and contains several input fields: 'Subject fk' with the value 'Dr Jeremiah Kelly', 'Operator fk' with 'Dr Ann Expert I Researcher', 'Machine fk' with 'Standard', 'Created date' with '2021-03-24 14:57:26', and 'Subject age' with '57.028'. A 'Save' button is located at the bottom left of the form area.

Figura 60. Captura de pantalla de los datos necesarios para realizar una medida con el adaptómetro RapiDA V1. Fuente: cortesía de Mumac, 2021.

El Adaptómetro dispone de dos pruebas:

- **Training test:** prueba de entrenamiento que se realiza en la primera visita con el objetivo de familiarizar al sujeto en el manejo de este instrumento. En esta prueba, el observador, debe mirar el punto rojo de fijación y pulsar el botón cada vez que aparece, en la zona inferior de su campo de visión, el estímulo en forma de arco, de color verde parpadeante. El estímulo se atenúa, automáticamente, en pasos de 10 dB y luego aumenta su intensidad hasta que se vuelve a detectar el estímulo y el usuario vuelve a pulsar el botón. De forma simultánea aparece en la pantalla, que tiene el instrumento incorporado, una lectura gráfica y numérica, para que el operador pueda revisar, al mismo tiempo, los resultados que se están generando. La duración máxima que se empleó en la realización de esta prueba fue de tres minutos.



- **Standard-flash36 dB:** prueba que incorpora un flash blanqueador que emite luz blanca (con todas las bandas del espectro) y que tuvo, una duración de 200 ms y una intensidad de 36 dB. Esta fuente de luz se activa al principio de la prueba cuando el examinador pulsa “start”. El flash está situado a 8º de excentricidad respecto al punto de fijación, y está alineado cuidadosamente para que se blanquee un área de la retina; concretamente, entre la parafóvea y la perifóvea, zona donde incide el estímulo. Para una correcta realización de la prueba se pide a los sujetos que observen el punto de fijación cuando se dispara el flash, evitando parpadear en el momento del disparo; es decir, se pretende el blanqueamiento de una zona concreta de la retina, para conseguir la respuesta de los fotorreceptores implicados. Justo después de la aparición del flash se genera una postimagen, que irá desvaneciéndose a medida que se va regenerando el pigmento. Se indica que, sin dejar de mirar al punto rojo de fijación durante toda la prueba, se debe presionar el pulsador cada vez que se detecte el estímulo de parpadeo de color verde, en forma de arco situado, en esta ocasión, en la zona inferior del punto rojo de fijación.

La sensibilidad se midió mediante el método Ramping: el estímulo se atenuaba automáticamente en pasos de 10 dB, hasta llegar a un mínimo establecido; para, posteriormente, aumentar su intensidad hasta que se volvía a detectar. De forma simultánea aparecía en la pantalla incorporada en el instrumento, una lectura gráfica y numérica, de manera que el operador evaluaba, los resultados y realizaba el seguimiento, en tiempo real, de la realización de la prueba. Este proceso se repitió durante un tiempo de entre 8 y 12 minutos.

Las variables y la curva de AO que generó el instrumento se recogen en la *Figura 61* y en la *Tabla 11* que se exponen a continuación. En la *Figura 61* se puede ver un ejemplo de la curva de AO de un sujeto sano. En el eje de abscisas se representa el tiempo en minutos y en el eje de ordenadas la sensibilidad en decibelios (dB). Los datos de la curva de AO se ajustaron mediante el modelo no lineal de McGwin et al., 1999,⁵⁹ en el cual se muestran entre 5 y 7 parámetros de AO. Concretamente, se divide en una fase exponencial que corresponde a la recuperación de la sensibilidad de los conos, en la que el umbral se eleva por encima del umbral absoluto. Esta primera fase requiere, en un observador sano, un tiempo aproximado de 3 minutos. Por otra parte, se diferencian dos fases lineales que corresponden a la respuesta de los bastones. Posteriormente, a la fase de los conos, se produce la ruptura cono – bastón denominado punto Alpha; es el momento, en el que los bastones empiezan a presentar más sensibilidad que los conos. Pasado este punto, el umbral continúa disminuyendo a medida que va aumentando la



sensibilidad de los bastones. Esta segunda fase es más lenta y en RapiDA, se emplea habitualmente, un tiempo de entre 6 y 8 minutos, en sujetos sanos. En esta fase, se produce la recuperación de la rodopsina y se observa la tendencia hacia el umbral de luminancia absoluto. Como es sabido, el umbral de luminancia absoluto es la intensidad mínima de estímulo luminoso que puede ser detectada por un sujeto¹⁰⁷ y, por tanto, es cuando se registra la respuesta de mayor sensibilidad a la luz que se puede alcanzar. La intención de los diseñadores de este adaptómetro fue valorar la ratio de recobro de sensibilidad de los bastones en el menor tiempo posible. Para ello, generaron un algoritmo que consiguió conocer la estimación de la ratio de recobro de los bastones en un tiempo inferior a los 30 minutos habituales en la adaptación de una curva de AO tradicional.



Figura 61. Captura de pantalla donde se observan los valores estudiados y la curva de adaptación a la oscuridad normal, en un sujeto sano, obtenida del adaptómetro RapiDA. Fuente: elaboración propia.



Tabla 11. Parámetros de adaptación a la oscuridad generados por RapiDA. Fuente: Kelly, 2016.

Abreviatura	Variables	Unidad	Descripción
CT	Cone Threshold (Umbral absoluto de los conos)	dB	Es la meseta de la función exponencial y es una estimación del umbral absoluto de los conos, es decir, es la mínima intensidad lumínica que necesitan los conos para dar una respuesta
CC	Cone Coefficient (Constante coeficiente de los conos)	dB	Umbral del cono en el instante siguiente al flash y el consecuente blanqueamiento de los fotorreceptores
Tau	Cone time constant (Constante de tiempo de recuperación de los conos)	t (min)	Es la constante de tiempo del modelo exponencial y es una estimación de la velocidad de recuperación de los conos
S2	Rod recovery rate (Ratio de la intensidad con respecto al tiempo de recuperación de los bastones)	dB/min	Representa la recuperación de la sensibilidad de los bastones (eficiencia de los bastones), la cual va aumentando a medida que se va regenerando la rodopsina, con el paso del tiempo
Alpha	Alpha point o Cone-rod break time (Tiempo de rotura cono – bastón)	t (min)	Representa el tiempo donde se produce la transición de la sensibilidad mediada por los conos a los bastones

5.1.3.3.4. Pupilometría

Se midió el diámetro pupilar del OD, en condiciones de iluminación mesópicas y de forma estática, con un instrumento denominado Keratograph 5M (Oculus, Alemania). Antes de realizar la medida, los pacientes se adaptaron a la oscuridad en un tiempo de un minuto; a la vez, el examinador, iba creando un nuevo usuario necesario para poder realizar las medidas, para lo cual fue preciso incorporar datos del paciente como nombre, apellidos, fecha de nacimiento y número de identificación. Una vez realizado este proceso, se procedió a la valoración de la pupilometría estática. Una vez terminada la prueba, como se presenta en la *Figura 62*, se observaba en la parte superior de la pantalla los datos personales del participante y la fecha del examen. En la parte izquierda de la pantalla, se registraba el valor del diámetro pupilar máximo, del diámetro pupilar mínimo, la media aritmética y la desviación estándar.

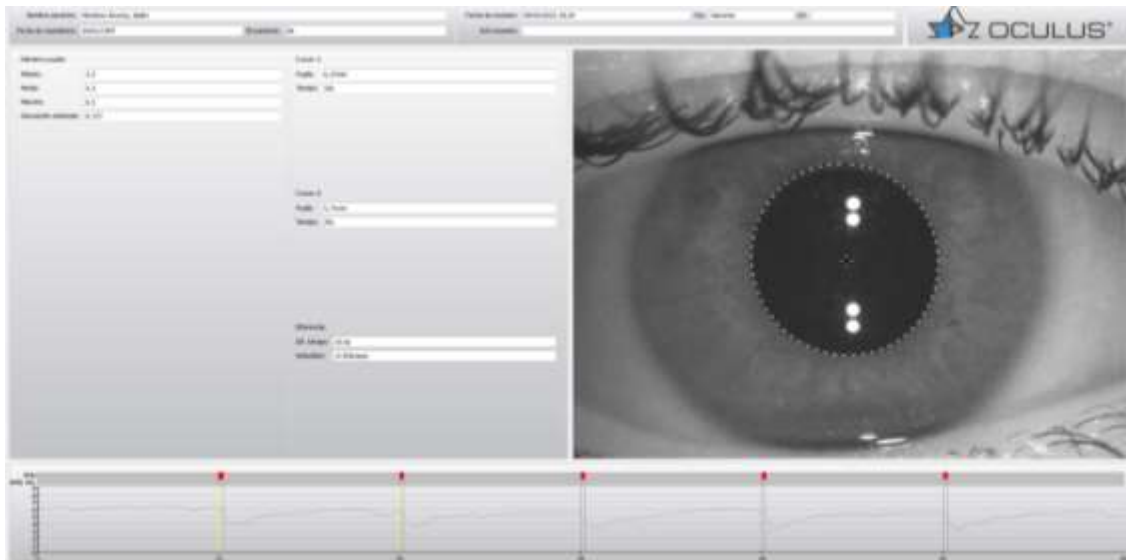


Figura 62. Captura de pantalla de la prueba de pupilometría, proporcionada por el Keratograph 5M, en el ojo derecho de un sujeto sano. Fuente: elaboración propia.

5.1.3.3.5. Retinografía

Las fotografías del fondo del OD se tomaron con el retinógrafo no midriático TRC-NW8 de Topcon. Antes de realizar la medida, los pacientes se adaptaron a la oscuridad en un tiempo de un minuto, para conseguir una adecuada dilatación, sin necesidad de emplear fármacos midriáticos. Simultáneamente, el examinador, iba creando un nuevo usuario necesario para poder realizar las medidas, donde eran precisos datos como el nombre, apellidos, fecha de nacimiento e identificación. Posteriormente, se les pidió que apoyaran barbilla y frente en la mentonera del instrumento y durante toda la medida. La medida se accionaba mediante el joystick. Se pidió al paciente que mirase al punto de fijación situado, en este caso, en la zona central del campo visual, ya que se quería explorar de forma conjunta la mácula y el nervio óptico. El instrumento poseía una referencia en forma de paréntesis que debía posicionarse de tal manera que la pupila del paciente quedara en su interior para el correcto enfoque. Además, esta referencia sirvió de indicador del adecuado tamaño del diámetro pupilar; ya que se requiere un diámetro mínimo de 3,3 mm para obtener una imagen de calidad. Una vez centrado y con ayuda del joystick, se desplazaba el instrumento hacia delante hasta observar nítidamente la imagen del fondo de ojo. Luego, se procedió al alineamiento y enfoque, haciendo que dos puntos circulares y dos líneas verticales se unieran y se localizaran dentro del paréntesis (*Figura*

63). Tras el alineamiento manual, el retinógrafo se disparaba, automáticamente para obtener la fotografía de la retina.

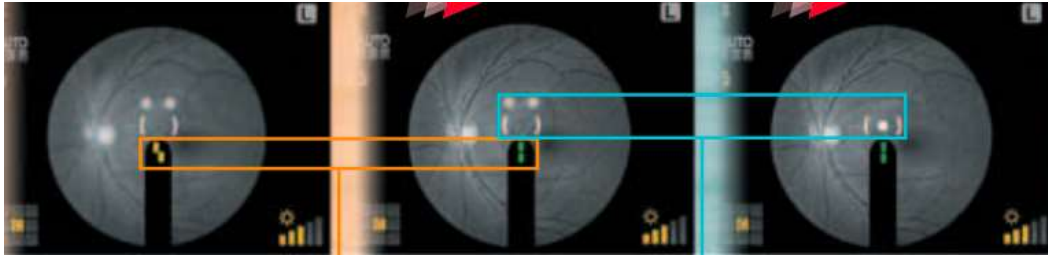


Figura 63. Alineamiento y enfoque del retinógrafo no midriático TRC-NW8 de Topcon (Japón). Fuente: manual de instrucciones retinógrafo no midriático. Series TRC-NW8.

5.1.3.3. Análisis estadístico

Las variables incluidas y recogidas en una única tabla de Excel fueron: número de identificación del sujeto, edad, grupo según la edad, sexo, diámetro pupilar, fecha de la primera y de la segunda medida y parámetros estudiados de la curva de adaptación a la oscuridad (CT, CC, Tau, S2 y Alpha) en cada una de las visitas. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS V9.4. Se consideró estadísticamente significativo un p-valor $\leq 0,05$.

En el primer análisis comparativo realizado, se empleó el t-test para comparar el diámetro pupilar, medido en condiciones mesópicas, en el grupo de jóvenes y en el grupo de mayores. Además, se calculó el test de correlación de Pearson (R) para conocer si existía relación entre el diámetro pupilar y la edad y los diferentes parámetros de AO estudiados, de forma independiente, en el grupo de jóvenes y en el grupo de mayores.

En el segundo estudio realizado, se quiso comprobar, mediante el t-test, si existían diferencias estadísticamente significativas entre los parámetros de AO obtenidos en el grupo de jóvenes en comparación con el grupo de mayores. Además, se quiso conocer si existía relación entre los parámetros de AO y la edad, de forma independiente, en el grupo de jóvenes y en el grupo de mayores. El método estadístico utilizado para ello fue el mismo que en el estudio anterior, es decir, el test de correlación de Pearson (R).

Por último, para conocer la repetibilidad del instrumento, se calculó el Coeficiente de Correlación Interclase (ICC), en cada uno de los parámetros que aporta el instrumento, en la primera y segunda visita. Se consideró fuertemente correlacionados aquellos valores que



tuvieran un valor igual o superior a 0,7. Además, se representó gráficamente mediante los diagramas de Bland- Altman.

La realización del análisis estadístico fue supervisada por el Centro de Procesamiento de Datos de la Universidad Complutense de Madrid.



5.2. EXPERIMENTOS DE AJUSTE RAPIDA V1: Muestra, material y método

En esta sección se recogen los dos experimentos que se realizaron en Manchester durante el año 2022, tras el primer estudio (*sección 5.1*). El fin de estos trabajos fue evaluar la validez de los datos y realizar los ajustes necesarios que permitieran mejorar los resultados con relación a la repetibilidad y a la correcta realización de la prueba. Para ello, se estudiaron dos variables de la configuración del instrumento: la intensidad del flash y el nivel de intensidad del fondo. Las pruebas que se describen en este apartado deben considerarse como un estudio piloto preliminar al ensayo clínico que se realizó, posteriormente, con el instrumento en su nueva versión. Los dos experimentos se explicarán en detalle en los siguientes apartados.

5.2.1. Muestra

En cada una de las pruebas que se desarrollaron se utilizó una pequeña muestra diferente de personas, jóvenes y mayores, que cumplieran los criterios de inclusión descritos en el *apartado 5.1.1.2* del experimento inicial. Posteriormente, los resultados se sometieron a un proceso de optimización de datos, siguiendo el protocolo del experimento inicial (*apartado 5.1.1.3*). Los participantes fueron miembros del equipo de investigación de la Universidad de Manchester.

5.2.1. Sujetos participantes del estudio

- **Análisis del efecto de la intensidad del blanqueamiento del flash**

En la primera fase de este estudio, se recopilaron los datos de cuatro participantes sanos; un hombre de 71 años y tres mujeres de 23, 25 y 26 años. A cada uno de los participantes se les realizaron 6 pruebas aplicando, en cada una de ellas, una intensidad del flash diferente (30dB, 33dB, 36dB, 39dB, 40dB y 42dB).

- **Análisis del efecto de la intensidad del fondo**

En la segunda fase de este estudio, se analizaron los datos de dos usuarias sanas de 23 y 25 años. Cada una de ellas realizó la prueba en 10 ocasiones con diferentes combinaciones de dos intensidades del flash y de cinco intensidades de fondo. En 5 de las medidas, se aplicó una intensidad del flash de 36 dB y en cada una de estas 5 pruebas se aplicó una intensidad de fondo

diferente (18 dB, 21 dB, 24 dB, 27 dB y 30 dB). En las otras 5 pruebas restantes se aplicó una intensidad del flash de 40 dB con las mismas intensidades de fondo indicadas anteriormente.

5.2.2. Material

5.2.1. Características del lugar de evaluación y colocación de los instrumentos

Las medidas realizadas se llevaron a cabo en una única sala del edificio Carys Bannister de la Universidad de Manchester (Reino Unido), concretamente en el laboratorio 4.012 (*Figura 64*), habilitado para medir en condiciones escotópicas. Sus dimensiones fueron de 4 metros de largo y 2.5 metros de ancho.



Figura 64. Laboratorio 4.012, donde se realizaron las medidas de ajuste con el instrumento RapiDA V1, adaptado para medir en condiciones de total oscuridad. La fotografía se realizó con luz ambiente para que se viera la disposición del instrumento. Fuente: elaboración propia.

5.2.2. Instrumentos y optotipos

5.2.2.1. RapiDA V1 – experimento de ajuste

No se utilizó ningún optotipo ni instrumento diferente a RapiDA V1. Las características del instrumento RapiDA V1 tales como el ocular, vistas del observador y vistas del examinador,



fueron exactamente las mismas que en el estudio inicial (*sección 5.1.2.1.1.*). Las variables de ajuste de RapiDA V1 también fueron las mismas que las expuestas en la *Tabla 10* del estudio inicial, excepto el nivel de fondo (dB) y la intensidad del flash blanqueador (dB). Estas variables de estudio se fueron cambiando en función del objetivo de los distintos ensayos. En la *Tabla 12*, se exponen los intervalos de valores de estos dos parámetros, utilizados en estos experimentos de ajuste. El procedimiento se explica detalladamente en el apartado siguiente de metodología.

Tabla 12. Variables de ajuste de RapiDA V1 – experimento de ajuste.

Color de fondo (nm)	655 (rojo)	Duración del flash (ms)	200
Nivel de intensidad del fondo (dB)	18, 21, 24, 27 y 30	Intensidad del flash (dB)	30, 33, 36, 39, 40 y 42
Longitud de onda del estímulo (nm)	530 (verde)	Área fotoblanqueada (°)	20
Localización del estímulo (°)	8	Valor inicial del estímulo (dB)	15
Tamaño del estímulo (°)	Arco de 150 y 2 de ancho	Step down del estímulo (dB)	10
Longitud de onda del punto de fijación (nm)	655 (rojo)	Ramp rate del estímulo (dB/min)	0.345
Fijación máxima (dB)	20	Frecuencia de parpadeo del estímulo (Hz)	4.0
Fijación mínima (dB)	26		

5.2.3. Metodología

5.2.3.1. Consentimiento informado y anamnesis

Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación en Seres Humanos de la Universidad de Manchester; 2022-13501-24869 (Anexo III).



5.2.3.2. Procedimiento

- Prueba de blanqueamiento

Se realizaron pruebas de AO en las que se estudiaron seis intensidades diferentes de flash que fueron las siguientes: 30dB, 33dB, 36dB, 39dB, 40dB y 42dB. Los parámetros restantes de la prueba fueron las definidas como estándar, recogidas en la *Tabla 12*. Específicamente, para todas las pruebas de esta sección, se utilizó un nivel de intensidad de fondo de 24 dB, para mantener las condiciones del estudio inicial. Las secuencias de presentación de la intensidad de los estímulos del flash se asignaron al azar y se realizaron en diferentes días, para evitar cualquier efecto acumulativo de blanqueamiento de los fotorreceptores. El blanqueamiento máximo fue de $6,00 \log \text{cd.s.m.}^{-2}$.

Otras dos variables que afectan a la magnitud de blanqueamiento incluyen el tiempo de exposición del flash y el tamaño de la pupila. Si bien el tiempo de exposición fue una variable controlada, ya que todos los destellos tenían una duración de 200 ms, no se tuvo en cuenta el tamaño de la pupila de los observadores. Además, cualquier parpadeo parcial por parte del observador disminuiría la magnitud de blanqueamiento.

- Prueba del fondo

Se realizaron a cada sujeto cinco pruebas de AO con diferentes intensidades de fondo. Estas intensidades fueron: 18 dB, 21 dB, 24 dB, 27 dB y 30 dB. El experimento consistió en que, para cada una de las cinco intensidades de fondo, se empleó, en primer lugar, el flash 36 dB y, en segundo lugar, el flash de 40 dB de intensidad. El resto de las condiciones de la prueba se mantuvieron estables y corresponden con las expuestas en la *Tabla 12*. Las mediciones se realizaron en 10 días diferentes para evitar el efecto acumulativo del blanqueamiento de los fotorreceptores. Es importante destacar que, a medida que se aumenta el nivel de intensidad de fondo en pasos de 3 dB, disminuye la luminancia a la mitad de manera secuencial. Este hecho se observa en la *Figura 65* que ilustra un fondo más brillante para niveles de intensidad de fondo (dB) más bajos, que va disminuyendo de manera progresiva al aumentar de 3 en 3 dB la intensidad del fondo.

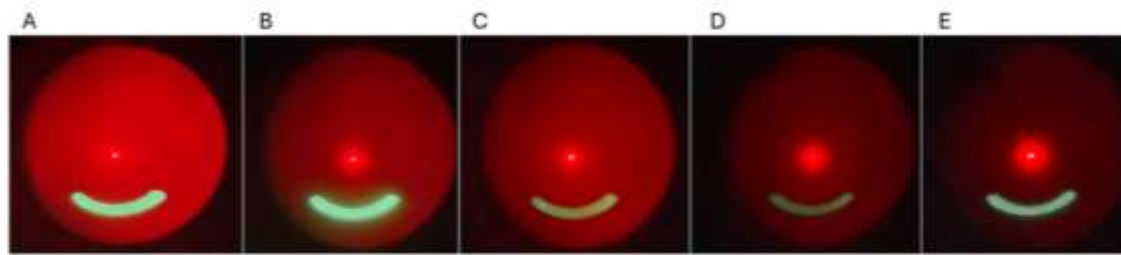


Figura 65. Vista del observador: diferentes intensidades de fondo: A, B, C, D y E corresponden a 18 dB, 21 dB, 24 dB, 27 dB y 30 dB, respectivamente. Fuente: elaboración propia.

5.2.3.3. Análisis estadístico

Para cada participante se generó un archivo de Excel con los resultados de todas las pruebas en las que se usaron las distintas intensidades de flash y las distintas intensidades de fondo. Las variables incluidas y recogidas por cada archivo de Excel fueron: número de identificación del sujeto, edad, sexo, fecha de cada medida y valores de los parámetros estudiados de la curva de adaptación a la oscuridad: CT, S2 y Alpha. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS V9.4.

- Ensayo de blanqueamiento del flash

En primer lugar, se calculó el coeficiente de correlación de Pearson (R) entre las intensidades del flash y los parámetros de la curva de AO: CT, S2 y Alpha, para cada observador. En segundo lugar, se realizaron gráficas con líneas de tendencia y un análisis de regresión, para conocer la relación entre los parámetros de AO: CT, S2 y Alpha y la intensidad del flash.

- Ensayo de fondo

Por un lado, se calculó el coeficiente de correlación de Pearson (R) entre los parámetros de AO: CT, S2 y Alpha y las diferentes intensidades de fondo, empleando un flash de 36 dB y, por otro lado, entre los parámetros de AO: CT, S2 y Alpha y las diferentes intensidades de fondo, para un flash de 40 dB. Además, se representaron, líneas de tendencia y un análisis de regresión, en el que se observa la relación dada entre cada parámetro de AO y la intensidad de fondo.



5.3. EXPERIMENTO PRUEBA PILOTO RAPIDA V2: Muestra, material y método

Tras los experimentos anteriormente mencionados en las *secciones 5.1. y 5.2.*, se realizaron distintas actualizaciones en el software del adaptómetro RapiDA. Estas actualizaciones fueron realizadas por los desarrolladores del instrumento en la Universidad de Manchester y se explican en detalle en la *sección 5.3.2.2.* Estos consistieron principalmente en los siguientes cambios:

- a) Duración del flash
- b) Área del flash
- c) Punto de fijación

Posteriormente, como parte de esta Tesis Doctoral, se realizó el experimento piloto, descrito en esta sección con la versión dos del adaptómetro RapiDA.

En esta sección se presentan dos experimentos (blanqueamiento y repetibilidad) llevados a cabo, con el nuevo instrumento RapiDA V2. Estos se llevaron a cabo con una muestra pequeña, antes de realizar el análisis de fiabilidad y el análisis comparativo (respecto a RapiDA V1) con una muestra mayor, con el fin de conocer si los cambios realizados aportaban una mejora respecto al instrumento anterior.

5.3.1. Muestra

Se utilizó una pequeña muestra de personas, jóvenes y mayores, estudiantes, miembros del equipo de investigación y trabajadores de la Universidad de Manchester, que cumplieran los criterios de inclusión descritos en el *apartado 5.1.1.2.* del estudio inicial. La muestra estuvo compuesta por cuatro usuarios, mujeres de 23, 24, 26 y 41 años. Además, se racionalizaron los datos y, posteriormente, se les aplicó un proceso de optimización, explicado en el *apartado 5.1.1.3* del estudio inicial.



5.3.2. Material

5.3.2.1. Características del lugar de evaluación y colocación de los instrumentos

Las medidas realizadas se llevaron a cabo en la misma sala que en el experimento de ajuste RapiDA V1, laboratorio 4.012 del edificio Carys Bannister de la Universidad de Manchester (Reino Unido), (sección 5.2.1.).

5.3.2.2 Instrumentos y optotipos

En este estudio solo se utilizó el instrumento RapiDA V2. Con respecto al dispositivo RapiDA V1 del experimento inicial, se realizaron una serie de cambios con el objetivo de mejorar la repetibilidad de las medidas. Estos cambios se enumeran a continuación:

- 1.- La luz dispersa del fondo fue controlada mediante un deflector negro mate, que fue insertado en el ocular.
- 2.- La luz que emergía de la pantalla del monitor fue controlada mediante un filtro rojo, que fue insertado sobre la propia pantalla del instrumento.
- 3.- La duración del flash pasó de 200 ms a 25 ms.
- 3.- El área blanqueada con el flash aumentó desde 20º a 28º. Este cambio se realizó para que se incluyera el área completa del estímulo; incluso, cuando hubiera pérdida de fijación.
- 4.- El punto de fijación se modificó para que fuera más pequeño, brillante y no se viera doble (*Figura 66.A.* y *Figura 66.B.*).
- 5.- La escala de intensidades del flash fue modificada del intervalo de 30 – 42 dB a 41 – 47 dB.
- 6.- El Ramp/rate se modificó de 0,345 a 1,0 dB/min.



Figura 66. (A) Punto de fijación del instrumento RapiDA V1. **(B)** Punto de fijación del instrumento RapiDA V2. Fuente: elaboración propia.

En la *Tabla 13*, se recogen las características técnicas de RapiDA V2. En color rojo aparecen los cambios con respecto a RapiDA V1. Debido al cambio realizado en el software, las escalas de intensidades son diferentes.

Tabla 13. Parámetros instrumento RapiDA V1 – experimento estudio piloto

Color de fondo (nm)	655 (rojo)	Duración del flash (ms)	25
Nivel de intensidad del fondo (dB)	24.0	Intensidad del flash (dB)	41 - 47
Longitud de onda del estímulo (nm)	Verde (530)	Área fotoblanqueada (°)	28
Localización del estímulo (°)	8	Valor inicial del estímulo (dB)	15
Tamaño del estímulo (°)	Arco de 150 y 3 de ancho	Step down del estímulo (dB)	10.0
Longitud de onda del punto de fijación (nm)	Rojo (655)	Ramp rate del estímulo (dB/min)	1.0
Intensidad máxima y mínima del punto de fijación (dB)	20.0	Frecuencia de parpadeo del estímulo (Hz)	4.0



5.3.3. Metodología

5.3.3.1. Consentimiento informado y anamnesis

Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación en Seres Humanos de la Universidad de Manchester; 2022-13501-24869 (Anexo III).

5.3.3.2. Procedimiento

- Estudio de blanqueamiento

Se estudiaron tres intensidades diferentes de flash. Las intensidades de flash probadas fueron las siguientes: 41dB, 44dB y 47dB. Se seleccionaron estas intensidades; ya que, tras el estudio inicial y el estudio de ajuste, se esperaban que fueran las intensidades que mostraron curvas más válidas. Las condiciones de prueba restantes fueron las recogidas en la *Tabla 13*. Específicamente, se utilizó un nivel de fondo de 24dB y una duración de flash de 25ms para estas pruebas. Las secuencias de medición se asignaron al azar y se realizaron en diferentes días para evitar cualquier efecto acumulativo del blanqueamiento de los fotorreceptores.

5.3.3.3. Análisis estadístico

Para estudiar el efecto de la intensidad del flash en los parámetros de la curva de AO (CT, S2 y Alpha), se calculó el coeficiente de correlación de Pearson. En segundo lugar, se realizaron gráficas con líneas de tendencia y un análisis de regresión, para conocer la relación entre los parámetros de AO (CT, S2 y Alpha), frente a la intensidad del flash.



5.4. EXPERIMENTO RAPIDAV2: Muestra, material y método

5.4.1. Muestra

5.4.1.1. Sujetos participantes en el estudio

La muestra estuvo compuesta por un total de 51 voluntarios: 46 sanos y 5 con DMAE seca, con una edad media de la muestra total de $44,06 \pm 19,05$ años, de los cuales, en base a su disponibilidad, se evaluaron a 37 personas con una edad media de la muestra total de $46,43 \pm 19,81$ años a los que se les realizó, por segunda vez, la prueba; de esta manera, se determinó la repetibilidad de las medidas.

Todos ellos cumplían los criterios de inclusión descritos en el *apartado 5.1.1.2.* del experimento inicial y los resultados se racionalizaron y, posteriormente, se les aplicó un proceso de optimización mediante un modelo en Excel, explicado en el *apartado 5.1.1.3.*

Tal y como se hizo con RapiDA V1, del total de la muestra ($n=51$ en la primera visita y $n= 37$ en la segunda visita) se excluyeron todos aquellos participantes, cuyas curvas de AO, no cumplían con los criterios de validez. Por lo que, en la muestra final solo se incluyeron a un total de 41 usuarios, de los cuales 37 eran sujetos sanos y 4 con DMAE seca, diagnosticados previamente por la unidad de retina del Hospital Virgen Macarena. Para realizar el análisis de repetibilidad (*apartado 6.4.4. de resultados*) se analizó la segunda medida de 21 usuarios (18 sanos y 3 con DMAE, con edad media $40,68 \pm 18,57$ años y $39,94 \pm 21,23$ años, respectivamente) de los 41 sujetos de la muestra final tras la racionalización.

5.4.1.2. Racionalización de datos de la muestra inicial

Del total de la muestra ($n=51$ en la primera visita y $n= 37$ en la segunda visita) se excluyeron todos aquellos participantes, cuyas curvas de AO, no presentaron todos los parámetros distinguibles (CT, CC, Tau, S2 y Alpha) en las curvas de AO.

En la *Figura 67.A.* se representan el número y porcentaje de usuarios que realizaron la primera medida de AO, de forma válida y errónea y sus diferentes causas. Como se observa el 59% del total de las medidas ($n=30$) se consideraron válidas. El 21% ($n=11$) presentaron errores de



fijación y el 20% (n=10) no recibió un blanqueamiento de los fotorreceptores suficiente para generar una buena respuesta. En esta ocasión no existió ningún sujeto que no comprendiera cómo se realizaba la prueba o que presentara falta de concentración.

Por otro lado, en la *Figura 67.B.*, se presenta el número y porcentaje de participantes que realizaron, de forma válida y errónea, la segunda medida. En comparación con la primera medida, hubo una disminución de los casos cuya prueba se consideró válida (51%, n=19), un mayor número de casos con errores de fijación 35% (n=13) y un menor número de casos de errores en el flash 14% (n=5). De nuevo, no hubo ningún caso que no comprendiera la prueba o presentara falta de concentración.

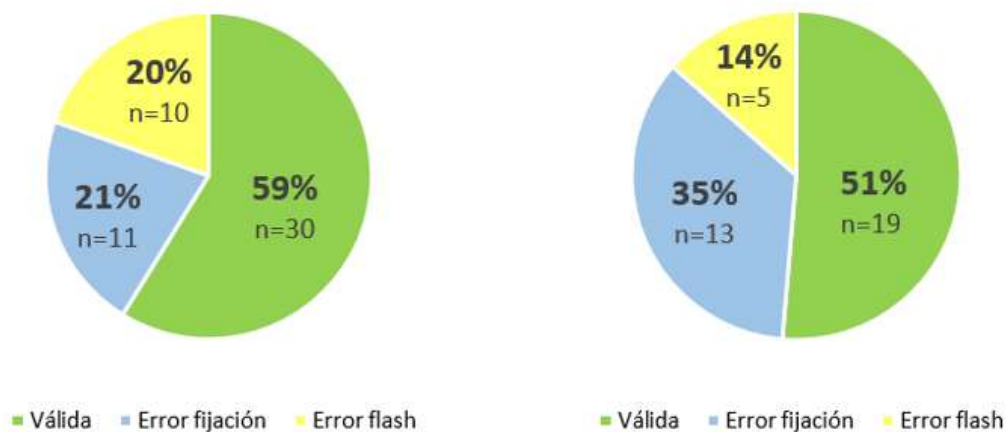


Figura 67. (A) Número de casos totales (n=51), que realizaron de forma válida (color verde) y errónea (color azul y amarillo) la primera medida. **(B)** Número de casos totales (n=37) que realizaron de forma válida (color verde) y errónea (color azul y amarillo) la segunda medida.

Llama la atención que, al igual que en la medida con RapiDA V1, el porcentaje de errores de fijación aumentó en la segunda medida, siendo estas realizadas en días diferentes, con un intervalo de tiempo superior a 24 horas. Además, los casos que realizaron de forma válida la medida fueron inferiores.

5.4.1.2.1. Racionalización de datos muestral para el análisis comparativo

Al igual que en las medidas realizadas con RapiDA V1, en la *Tabla 14*, se recoge, de cada medida, el número de casos positivos y negativos a incluir de la muestra total inicial. De la primera medida, se seleccionaron 24 usuarios y de la segunda medida 17 participantes, consiguiendo un total de 41 participantes. Es importante aclarar que, en los casos en los que en ambas visitas



mostraron una respuesta válida, se seleccionó la medida de mejor respuesta, de los usuarios que habían realizado la prueba de forma válida y aquellos cuyo error de fijación era mínimo, según el criterio de la examinadora.

Tabla 14. Tabla resumen del número de participantes seleccionados para componer la muestra final (n=41).

		Número de curvas con parámetros no distinguibles	Número de curvas con parámetros distinguibles	Número de curvas, de cada medida, seleccionadas para componer la muestra final	Muestra final unificada
Medida 1 (n=51)	Sin error	0	30	21	41
	Error de fijación	7	4	3	
	Error de flash	10	0	0	
	Aleatoria	0	0	0	
	TOTAL	17	34	24	
Medida 2 (n=37)	Sin error	0	19	12	
	Error de fijación	4	9	5	
	Error de flash	5	0	0	
	Aleatoria	0	0	0	
	TOTAL	9	28	17	

En la *Tabla 15*, se muestra el número de sujetos clasificados en función de la edad y según el estado de la retina, en jóvenes, mayores sanos y mayores con DMAE seca, componiendo una muestra total de n=41. Se incluyen también una clasificación de curvas asumidas como válidas por no presentar error o porque el error de fijación era mínimo.



Tabla 15. Número de usuarios clasificados por grupo de edad, según el estado de la retina y en función de la calidad de la curva de adaptación a la oscuridad (n=41).

	Jóvenes (n=25)	Mayores (n=12)	Mayores con DMAE (n=4)	TOTAL
Sin error	21	9	3	33
Error de fijación	4	3	1	8
Error de flash o respuesta aleatoria	0	0	0	0
TOTAL	25	12	4	41

Es interesante conocer, tal y como se observa en la *Tabla 16*; que, de los 41 resultados de curvas de AO, 24 fueron optimizados mediante el proceso de optimización de datos explicado en el apartado 5.1.1.3 de la Metodología.

Tabla 16. Número de datos optimizados para el posterior análisis comparativo según grupo de edad (n=41).

	Jóvenes (n=25)	Mayores (n=12)	Mayores con DMAE (n=4)	TOTAL
No optimización de valores	10	7	0	17
Optimización de valores	15	5	4	24
TOTAL	25	12	4	41

En la *Figura 68*, se muestra, mediante un diagrama de flujo, el proceso llevado a cabo para el proceso de racionalización de datos de la muestra en el análisis comparativo, explicado anteriormente. Todos los números presentados corresponden al tamaño muestral “n” de cada una de las muestras.

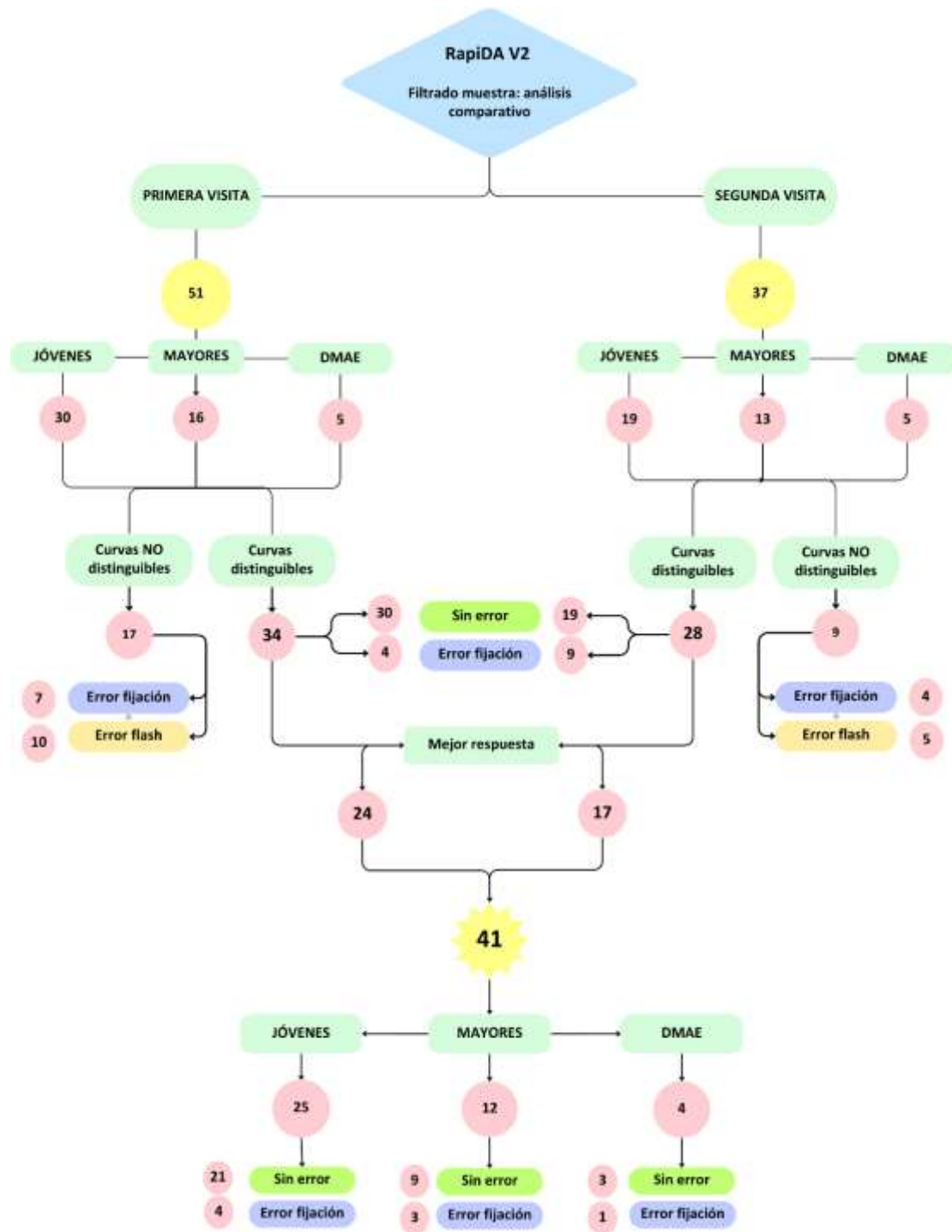


Figura 68. Proceso de racionalización de datos de la muestra final (n=41) para el análisis comparativo con RapiDA V2.



5.4.1.2.2. Racionalización de datos para el análisis de repetibilidad

Para realizar el análisis de repetibilidad, 37 de los 51 participantes repitieron la prueba en dos ocasiones y ambas fueron tomadas en cuenta; a diferencia del apartado anterior, donde se analizó solo la mejor curva de las dos obtenidas de cada usuario, en un total de 41 personas.

Como se observa en la *Figura 69.A.*, más de la mitad de los usuarios (59%) realizaron ambas pruebas de forma errónea. A pesar de ello, para el análisis de repetibilidad, no solo se tuvieron en cuenta los 15 usuarios que realizaron ambas medidas perfectas, sino también a un 16% adicional de participantes, que presentaron errores de fijación mínimos, pero que permitían la distinción de todos los parámetros de AO. De esta manera aumentó la muestra a 21 usuarios (57% del total) (*Figura 69.B.*).

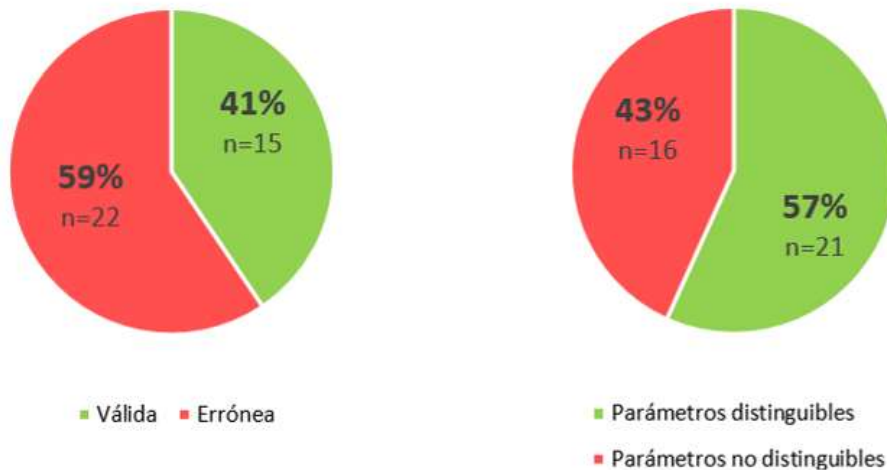


Figura 69. (A) Número y porcentaje de casos del grupo total inicial (n=37) que realizaron de forma válida (color verde) y errónea (color rojo) la curva de AO, en ambas medidas. **(B)** Número y porcentaje de casos del grupo total inicial (n=37) que presentaron, en ambas medidas, todos los parámetros de AO distinguibles.

En la *Tabla 17*, se muestra, con más detalle, la clasificación de los 21 usuarios seleccionados que realizaron la prueba válidamente (n=15) y que tuvieron errores de fijación muy leves en alguna de las dos medidas (n=6). Todas las curvas que presentaron errores en el flash o mala comprensión a la hora de realizar la prueba fueron excluidas.



Tabla 17. Número de datos que presentan ambas curvas de AO distinguibles.

Tipos de combinaciones positivas en el cálculo muestral para el análisis posterior de repetibilidad	Número de casos
Sin error en ambas medidas	15
Sin error en una de las medidas + Error de fijación leve en una de las medidas	6
Error de fijación leve en ambas medidas	0
TOTAL	21

En la *Tabla 18*, se muestra el número de sujetos clasificados en función de la edad y según el estado de la retina, en jóvenes y mayores y mayores con DMAE, que componen la muestra total (n=21). Se incluye también una clasificación de curvas asumidas como válidas en ambas medidas, curvas válidas en una de las medidas y con error de fijación en la segunda y curvas con errores de fijación en ambas medidas.

Tabla 18. Número de usuarios clasificados por grupo de edad y según el estado de la retina, en función de la calidad de las curvas de adaptación a la oscuridad (n=21).

	Jóvenes (n=12)	Mayores (n=7)	DMAE (n=2)	TOTAL (n=21)
Sin error ambas	10	3	2	15
Sin error + Error de fijación	2	4	0	6
Error de fijación ambas	0	0	0	0

Es interesante comentar que, de los 21 participantes seleccionados; 14 usuarios en la primera medida y 15 usuarios en la segunda medida fueron sometidos al proceso de optimización de datos (*apartado 5.1.1.3* de Metodología). Véase en la *Tabla 19*.



Tabla 19. Número de datos optimizados en la primera medida (n=21).

	Medida 1 (n=21)	Medida 2 (n=21)
No optimización de valores	7	6
Optimización de valores	14	15
TOTAL	21	21

En la *Figura 70*, se muestra, mediante un diagrama de flujo, el proceso llevado a cabo para el proceso de racionalización de datos de la muestra para el análisis de repetibilidad, explicado anteriormente. Todos los números presentados corresponden al tamaño muestral “n”.

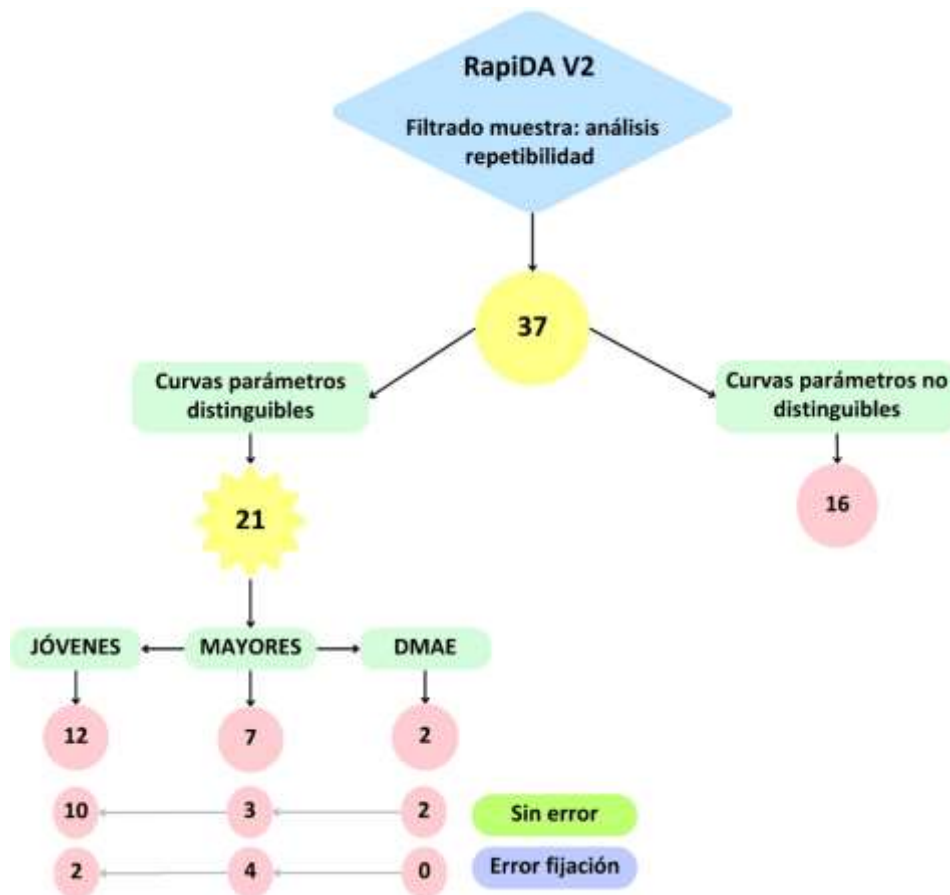


Figura 70. Proceso de racionalización de datos de la muestra final: análisis de repetibilidad (n=37) La muestra de curvas con parámetros distinguibles (n=21) dividida en jóvenes, mayores y mayores con DMAE.

5.4.2. Material

5.4.2.1. Características del lugar de evaluación y colocación de los instrumentos

La sala donde se realizaron las medidas con el adaptómetro RapiDA V2 fue el gabinete de optometría de la óptica Visión Martínez, Sevilla (*Figura 71*), habilitado para medir en condiciones escotópicas (0,03 lux) y en condiciones fotópicas (314,16 lux). Sus dimensiones eran de seis metros de largo y tres metros de ancho. El instrumento se situó en la mitad de la sala. Además, en esta sala se colocó el test ETDRS para la medida de la agudeza visual fotópica logMAR, a 4 metros de distancia del sujeto examinado.

El adaptómetro se dispuso en una mesa fija, para evitar movimientos indeseados, así como la presencia de unas condiciones estables e iguales para todos los participantes. Por otro lado, la mesa permitía un ajuste de altura para que los sujetos se pudieran adaptar cómodamente y conseguir las medidas de la forma más adecuada y homogénea posible, dato muy importante en este tipo de valoraciones.



Figura 71. Sala donde se realizaron las medidas con RapiDA V2. La fotografía se realizó con iluminación fotópica para una mejor visualización. Fuente: elaboración propia.

5.4.2.1.1. Instrumentos y optotipos

Los instrumentos utilizados fueron RapiDA V2 (*sección 5.3.*), el test de agudeza visual ETDRS y el Keratograph (*sección 5.1.*). En la *Tabla 20*, se recogen las características técnicas de RapiDA V2.

**Tabla 20.** Parámetros instrumento RapiDA V2.

Color de fondo (nm)	655 (rojo)	Duración del flash (ms)	25
Nivel de intensidad del fondo (dB)	24.0	Intensidad del flash (dB)	47
Intensidad del estímulo (nm)	Verde (530)	Área fotoblanqueada (º)	28
Localización del estímulo (º)	8	Valor inicial del estímulo (dB)	15
Tamaño del estímulo (º)	Arco de 150 y 2 de ancho	Step down del estímulo (dB)	10.0
Longitud de onda del punto rojo de fijación (nm)	Rojo (655)	Ramp rate del estímulo (dB/min)	1.0
Intensidad máxima y mínima del punto de fijación (dB)	20.0	Frecuencia de parpadeo del estímulo (Hz)	4.0

5.4.3. Metodología

5.4.3.1. Consentimiento informado y anamnesis

Este estudio se realizó de acuerdo con las recomendaciones de la Declaración de Helsinki y el protocolo fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Clínico San Carlos de Madrid (Anexo II). A todos los participantes de los experimentos que sustentan esta Tesis Doctoral se les entregó, antes de comenzar con las medidas, la “Hoja de información al paciente” donde se reflejaban los objetivos, los procedimientos, las pruebas a realizar, los riesgos, la voluntariedad del sujeto y la confidencialidad de los datos aportados. De forma que, una vez entendido, los sujetos procedieron, de forma voluntaria, a firmar el consentimiento informado. Además, se les realizó una completa anamnesis utilizando un cuestionario de preguntas sobre su historia médica general, historia ocular, tratamientos oculares y farmacológicos, antecedentes familiares y hábitos personales, para comprobar si cumplían o no con los criterios de inclusión. La hoja de información al paciente, el consentimiento informado y el cuestionario de preguntas se incluye en el Anexo II.



5.4.3.2. Procedimiento

Se siguió el mismo procedimiento que en el Experimento 1 RapiDA V1 (*apartado 5.1.3.2*).

5.4.3.3. Análisis estadístico

Las variables incluidas y recogidas en una única tabla de Excel fueron: número de identificación del sujeto a estudiar, edad, grupo según la edad y según estado de la retina, sexo, diámetro pupilar, fecha de la primera y de la segunda medida y parámetros estudiados de la curva de adaptación a la oscuridad (CT, CC, Tau, S2 y Alpha) en cada una de las visitas. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS V9.4.

Antes de explicar las diferentes pruebas estadísticas utilizadas es importante aclarar que se consideró estadísticamente significativo un p-valor $\leq 0,05$.

En el primer análisis comparativo realizado, se empleó el t-test para comparar, por un lado, el diámetro pupilar mesópico entre el grupo de jóvenes y mayores sanos y, por otro lado, el diámetro pupilar mesópico entre el grupo de mayores sanos y mayores con DMAE. Además, se calculó el test de correlación de Pearson (R) para conocer, por un lado, si existía relación entre el diámetro pupilar y los grupos de edad (jóvenes y mayores) y, por otro lado, entre el diámetro pupilar y los diferentes parámetros de la curva de AO estudiados, de forma independiente en el grupo de jóvenes y en el grupo de mayores sanos.

En el segundo estudio realizado, se quiso comprobar:

- a.) Mediante el Test Anova, si existían diferencias estadísticamente significativas entre los parámetros de AO obtenidos entre los tres grupos de estudio: jóvenes, mayores y mayores con DMAE. Más específicamente, para conocer entre que grupos existían diferencias estadísticamente significativas se realizó la prueba de Dunnett's.
- b.) Además, se quiso conocer si existía relación entre los parámetros de la curva de AO medidos con el instrumento RapiDA V2 y los grupos de edad (jóvenes y mayores sanos). El método estadístico utilizado fue el test de correlación de Pearson (R).
- c.) Por último, para conocer la repetibilidad del instrumento, se calculó el Coeficiente de Correlación Intraclase, en cada uno de los parámetros que aporta el instrumento, en la primera y segunda visita. Se consideró fuertemente correlacionados aquellos valores que tuvieran un valor igual o superior a 0,7. Además, se representó gráficamente mediante los diagramas de Bland-Altman.

6.0. RESULTADOS



6.0. RESULTADOS

6.1. RESULTADOS EXPERIMENTO 1 RapiDA V1

6.1.1. Análisis descriptivo del Experimento 1 RapiDA V1: muestra inicial

La muestra inicial estuvo compuesta por 103 participantes (*Tabla 21*). Ciento uno de ellos, por disponibilidad, repitieron la prueba en una segunda visita, para realizar el análisis de repetibilidad del instrumento (*Tabla 22*).

Para responder a uno de los objetivos de este trabajo (*sección 4.2.*), se dividió la muestra en dos grupos: el Grupo 1, compuesto por participantes jóvenes cuya edad estaba comprendida entre 18 y 49 años y el Grupo 2, compuesto por participantes con edad igual o superior a 50 años. En la primera medida (*Tabla 21*); el grupo de jóvenes estuvo compuesto por 82 participantes con una media de edad de $26,74 \pm 9,01$ años, mientras que el grupo de mayores estuvo formado por 21 participantes con una media de edad de $58,33 \pm 6,46$ años. En la segunda medida (*Tabla 22*); el grupo de jóvenes estuvo formado por 80 participantes con una media de edad de $26,70 \pm 9,11$ años, mientras que el grupo de mayores lo componían 21 participantes con una media de edad de $58,33 \pm 6,46$ años.

Tabla 21. Edad de los participantes jóvenes y mayores, medidos con RapiDA V1, en la primera medida. Media \pm desviación estándar, mínimo y máximo (n=103).

	Grupo	n	$X \pm \sigma$	Mínimo	Máximo
Edad (años)	Jóvenes (18-49)	82	$26,74 \pm 9,01$	20,00	49,00
	Mayores (≥ 50)	21	$58,33 \pm 6,46$	50,00	73,00
	Total	103	$33,18 \pm 15,37$	20,00	73,00

Tabla 22. Edad de los participantes jóvenes y mayores, medidos con RapiDA V1, en la segunda medida. Media \pm desviación estándar, mínimo y máximo (n=101).

	Grupo	n	$X \pm \sigma$	Mínimo	Máximo
Edad (años)	Jóvenes (18-49)	80	$26,70 \pm 9,11$	20,00	49,00
	Mayores (≥ 50)	21	$58,33 \pm 6,46$	50,00	73,00
	Total	101	$32,27 \pm 15,50$	20,00	73,00



En la *Tabla 23* y en la *Tabla 24*, se muestra el sexo de los participantes, en la primera y en la segunda medida, respectivamente. La muestra inicial estuvo compuesta, en la primera medida, por 36 hombres (35%) y por 67 mujeres (65%). En la segunda medida participaron 35 hombres (34,65%) y 66 mujeres (65,35%).

Tabla 23. Sexo de los participantes valorados con RapiDA V1, en la primera medida (n=103).

Sexo		Hombres		Mujeres	
		n	%	n	%
Grupo de edad (años)	Jóvenes (18-49)	24,00	23,30	58,00	56,30
	Mayores (≥50)	12,00	11,70	9,00	8,70
	Total	36,00	35,00	67,00	65,00

Tabla 24. Sexo de los participantes valorados con RapiDA V1, en la segunda medida (n=101).

Sexo		Hombres		Mujeres	
		n	%	n	%
Grupo de edad (años)	Jóvenes (18-49)	23,00	22,77	57,00	56,44
	Mayores (≥50)	12,00	11,88	9,00	8,91
	Total	35,00	34,65	66,00	65,35

6.1.2. Análisis descriptivo del Experimento 1 RapiDA V1: muestra final tras racionalización de datos

6.1.2.1. Descriptiva edad, sexo y diámetro pupilar

Como se ha explicado en el *apartado 5.1.1.4* de metodología, la muestra inicial se redujo a 71 participantes. En la *Tabla 25*, se muestra la muestra final tras el proceso de racionalización de datos (n=71) dividida nuevamente por grupos de edad. El grupo de jóvenes estuvo compuesto por 61 participantes con una media de edad de $26,74 \pm 9,26$ años, mientras que el grupo de mayores estuvo formado por 10 participantes con una media de edad de $60,10 \pm 6,77$ años. También se incluyen los valor mínimos y máximos de la edad de los usuarios.



Tabla 25. Edad de los participantes jóvenes y mayores, medidos con RapiDA V1 optimizada. Media \pm desviación estándar, mínimo y máximo (n=71).

	Grupo	n	$X \pm \sigma$	Mínimo	Máximo
Edad (años)	Jóvenes (18-49)	61	26,74 \pm 9,26	20,00	49,00
	Mayores (≥ 50)	10	60,10 \pm 6,77	50,00	73,00
	Total	71	31,44 \pm 14,69	20,00	73,00

En la *Tabla 26* se muestra el sexo de los participantes de la muestra final tras el proceso de racionalización de datos (n=71) dividido por grupos de edad. La muestra estuvo compuesta por 20 hombres (28,17%); de los cuales 14 eran jóvenes (19,72%) y 6 mayores (8,45%) y por 51 mujeres (71,83%); de las cuales 47 eran jóvenes (66,20%) y 4 mayores (5,63%).

Tabla 26. Sexo de los participantes valorados con RapiDA V1 (n=71).

Sexo		Hombres		Mujeres	
		n	%	n	%
Grupo de edad (años)	Jóvenes (18-49)	14	19,72	47	66,20
	Mayores (≥ 50)	6	8,45	4	5,63
	Total	20	28,17	51	71,83

Por otra parte, en la *Tabla 27*, se muestra la media, desviación estándar, mínimo y máximo del diámetro pupilar medido en condiciones mesópicas, en los participantes jóvenes y mayores. Tal y como se observa, el grupo de jóvenes presentó un diámetro pupilar mayor que el grupo de mayores.

Tabla 27. Diámetro pupilar mesópico del grupo de jóvenes y mayores. Media \pm desviación estándar, mínimo y máximo.

Diámetro pupilar mesópico (mm)		n	$X \pm \sigma$	Mínimo	Máximo
Grupo de edad (años)	Jóvenes (18-49)	61,00	6,47 \pm 1,11	4,20	10,60
	Mayores (≥ 50)	10,00	5,84 \pm 1,08	4,00	7,20
	Total	71,00	6,38 \pm 1,12	4,00	10,60



6.1.2.2. Descriptiva parámetros de adaptación a la oscuridad

6.1.2.2.1. Descriptiva para el análisis comparativo por grupos de edad

A continuación, en la *Tabla 28*, se muestran la media \pm desviación estándar, mínimo y máximo, de los diferentes parámetros de adaptación a la oscuridad (CT, CC, Tau, S2 y Alpha) extraídos de RapiDA V1 optimizada del grupo total (n=71); en la *Tabla 29* se presentan los resultados del grupo de jóvenes y en la *Tabla 30* se muestran los datos del grupo de mayores.

Tabla 28. Parámetros de adaptación a la oscuridad, extraídos de RapiDA V1 para el análisis comparativo con los datos optimizados en la muestra total (n=71). Media \pm desviación estándar, mínimo y máximo.

Parámetros de AO	Unidad	$X \pm \sigma$	Mínimo	Máximo
CT	dB	17,04 \pm 3,08	11,45	25,82
CC	dB	-17,07 \pm 8,03	-48,00	-2,00
Tau	min	0,70 \pm 0,40	0,16	2,11
S2	dB/min	3,16 \pm 0,85	1,00	6,24
Alpha	min	3,62 \pm 1,05	1,50	6,86

Tabla 29. Parámetros de adaptación a la oscuridad, extraídos de RapiDA V1 para el análisis comparativo con los datos optimizados en el grupo de jóvenes (n=61). Media \pm desviación estándar, mínimo y máximo

Parámetros de AO	Unidad	$X \pm \sigma$	Mínimo	Máximo
CT	dB	17,18 \pm 2,88	11,48	25,42
CC	dB	-17,25 \pm 7,89	-48,00	-4,84
Tau	min	0,64 \pm 0,35	0,16	1,98
S2	dB/min	3,20 \pm 0,82	1,00	6,24
Alpha	min	3,61 \pm 1,02	1,50	6,86

**Tabla 30.** Parámetros de adaptación a la oscuridad, extraídos de RapiDA V1 para el análisis comparativo con los datos optimizados en el grupo de mayores (n=10). Media \pm desviación estándar, mínimo y máximo.

Parámetros de AO	Unidad	$X \pm \sigma$	Mínimo	Máximo
CT	dB	16,17 \pm 4,20	11,45	25,82
CC	dB	-15,92 \pm 9,23	-28,00	-2,00
Tau	min	1,07 \pm 0,50	0,35	2,11
S2	dB/min	2,89 \pm 1,06	1,73	5,00
Alpha	min	3,75 \pm 1,26	1,87	5,79

6.1.2.2.2. Descriptiva para el análisis de repetibilidad

Como se explicó anteriormente, se seleccionaron 40 usuarios (24,8 \pm 7,25 años) que tenían en sus dos curvas de AO todos los parámetros de AO distinguibles. Estos datos permitieron realizar el análisis de repetibilidad y, por tanto, estudiar la fiabilidad del instrumento RapiDA V1.

En la *Tabla 31* y *32*, se muestran la media \pm desviación estándar, mínimo y máximo, de los diferentes parámetros de adaptación a la oscuridad (CT, CC, Tau, S2 y Alpha) para los 40 usuarios, en la primera y segunda medida respectivamente, sin optimizar.

En el *apartado 5.1.1.3.* de metodología también se comentó el proceso de optimización de datos llevado a cabo en 17 de los 40 usuarios. En la *Tabla 33* y *34*, se exponen la media \pm desviación estándar, mínimo y máximo, de los diferentes parámetros de adaptación a la oscuridad (CT, CC, Tau, S2 y Alpha) optimizados, para los 40 usuarios, en la primera y segunda medida respectivamente.

Tabla 31. Parámetros de adaptación a la oscuridad *sin optimizar* en la primera medida, extraídos de RapiDA V1, para el análisis de repetibilidad (n=40). Media \pm desviación estándar, mínimo y máximo.

Parámetros de AO	Unidad	$X \pm \sigma$	Mínimo	Máximo
CT	dB	48,47 \pm 4,80	6,06	37,37
CC	dB	-24,59 \pm 32,40	-211,81	-6,78
Tau	min	1,22 \pm 2,37	0,16	14,95
S2	dB/min	2,74 \pm 0,75	0,58	4,23
Alpha	min	3,79 \pm 2,11	1,46	15,45



Tabla 32. Parámetros de adaptación a la oscuridad *sin optimizar* en la segunda medida, extraídos de RapiDA V1, para el análisis de repetibilidad (n=40). Media \pm desviación estándar, mínimo y máximo.

Parámetros de AO	Unidad	$X \pm \sigma$	Mínimo	Máximo
CT	dB	17,33 \pm 3,50	11,48	29,28
CC	dB	-16,73 \pm 13,71	-81,67	-1,21
Tau	min	1,17 \pm 1,20	0,13	5,83
S2	dB/min	3,09 \pm 1,38	-0,86	8,54
Alpha	min	3,68 \pm 1,58	1,50	8,14

A modo de ejemplo y para demostrar de la necesidad de optimizar los datos iniciales, se muestran en la *Tabla 31* y en la *Tabla 32* datos correctos e incorrectos. Concretamente, en la *Tabla 31* el valor de CC mínimo que fue de -211,81, valor calculado por el instrumento, del mismo modo, ocurre para el valor de S2, presentado en la *Tabla 32*. Por ese motivo se realizó el proceso de optimización de datos, que dio lugar a una “verificación de la realidad” los datos iniciales que dio lugar a los resultados expuestos en las *Tablas 33* y *34*.

Tabla 33. Parámetros de adaptación a la oscuridad *optimizados* en la primera medida, extraídos de RapiDA V1, para el análisis de repetibilidad (n=40). Media \pm desviación estándar, mínimo y máximo.

Parámetros de AO	Unidad	$X \pm \sigma$	Mínimo	Máximo
CT	dB	17,35 \pm 2,95	10,50	23,09
CC	dB	-18,65 \pm 9,64	-55,00	-6,00
Tau	min	0,68 \pm 0,40	0,16	1,60
S2	dB/min	3,03 \pm 0,68	1,57	4,50
Alpha	min	3,51 \pm 0,91	1,78	5,29

Tabla 34. Parámetros de adaptación a la oscuridad *optimizados* en la segunda medida, extraídos de RapiDA V1, para el análisis de repetibilidad (n=40). Media \pm desviación estándar, mínimo y máximo.

Parámetros de AO	Unidad	$X \pm \sigma$	Mínimo	Máximo
CT	dB	16,15 \pm 2,93	10,00	22,67
CC	dB	-14,56 \pm 7,12	-35,23	-2,74
Tau	min	0,69 \pm 0,52	0,17	2,29
S2	dB/min	3,04 \pm 0,68	1,20	4,02
Alpha	min	3,30 \pm 1,00	1,50	5,70



6.1.3. Análisis comparativo del Experimento 1 RapiDA V1: muestra final tras la racionalización de datos

6.1.3.1. Análisis comparativo y análisis de correlación entre la medida del diámetro pupilar mesópico y los grupos de edad

Se realizó, como se observa en la *Tabla 35*, un análisis comparativo del diámetro pupilar en función de la edad. Como se puede observar, el diámetro pupilar medido en condiciones mesópicas en el grupo de jóvenes es superior al del grupo de mayores; a pesar de ello, no existieron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

Tabla 35. Comparativa de la medida del diámetro pupilar entre jóvenes y mayores (Media \pm desviación estándar y p-valor).

	Diámetro pupilar (mm)	p-valor
Jóvenes	6,47 \pm 1,11	0,10
Mayores	5,84 \pm 1,08	

En la *Tabla 36*, se muestra el análisis de correlación (R) entre el diámetro pupilar y la edad, en el grupo de jóvenes (n=61) y en el grupo de mayores (n=10) respectivamente. Como se observa, existe una correlación negativa entre el diámetro pupilar y el factor edad en el grupo de jóvenes, es decir, a medida que aumenta la edad, disminuye el diámetro pupilar.

Tabla 36. Análisis de correlación entre el diámetro pupilar y la edad y p-valor.

	Edad	R	p-valor
Diámetro pupilar	Jóvenes (n=61)	-0,34	0,007
	Mayores (n=10)	-0,52	0,13

En la *Tabla 37* y en la *Tabla 38*, se muestra el análisis de correlación (R) entre el diámetro pupilar y los diferentes parámetros de AO en el grupo de jóvenes (n= 61) y en el grupo de mayores (n= 10), respectivamente. En todos estos casos, las correlaciones obtenidas son bajas y los p-valor sin significancia estadística.



Tabla 37. Análisis de correlación entre el diámetro pupilar y los parámetros de AO en el grupo de jóvenes (n=61) y p-valor.

	Parámetros de AO	R	p-valor
Diámetro pupilar	CT	0,06	0,60
	CC	0,12	0,35
	Tau	0,11	0,39
	S2	0,05	0,72
	Alpha	0,10	0,42

Tabla 38. Análisis de correlación entre el diámetro pupilar y los parámetros de AO en el grupo de mayores (n=10) y p-valor.

	Parámetros de AO	R	p-valor
Diámetro pupilar	CT	-0,07	0,85
	CC	0,36	0,31
	Tau	-0,30	0,40
	S2	0,07	0,84
	Alpha	-0,14	0,71

6.1.3.2. Análisis comparativo entre los diferentes parámetros de AO y los grupos de edad

En la *Tabla 39*, se muestran las comparativas de los parámetros de AO estudiados, segmentados por grupo de jóvenes y mayores. El grupo de jóvenes mostró un valor de CT mayor, lo que indica que tenían un umbral más bajo, por tanto, presentaron mayor sensibilidad, es decir, necesitaron una intensidad de estímulo menor para generar una respuesta. Es importante indicar que la escala está invertida; un valor mayor correspondía con un umbral más bajo. A pesar de la importancia clínica que supone este hecho, no se puede considerar estadísticamente significativa. Para la variable CC, el grupo de jóvenes presentaron un valor menor que los mayores, aunque al igual que la medida anterior, no es estadísticamente significativa. Como se esperaba, los conos de los mayores tardan en regenerarse más que en el grupo de jóvenes (Tau), siendo esta diferencia estadística y clínicamente significativa. A pesar de que no existen diferencias estadísticamente significativas entre los valores de S2, los más jóvenes obtuvieron



una recuperación de los bastones más rápida. El parámetro Alpha se comporta de forma muy parecida en ambos grupos.

Tabla 39. Comparativa de grupos de edad por cada variable de AO estudiada (Media \pm desviación estándar y p-valor).

	CT (dB)	CC (dB)	Tau (min)	S2 (dB/min)	Alpha (min)
Jóvenes (n=61)	-17,18 \pm 2,88	-17,25 \pm 7,89	0,64 \pm 0,35	3,20 \pm 0,82	3,61 \pm 1,02
Mayores (n=10)	-16,17 \pm 4,20	-15,92 \pm 9,23	1,07 \pm 0,50	2,89 \pm 1,06	3,75 \pm 1,26
p-valor	0,34	0,63	0.01*	0,28	0,70

En las *Figuras 72, 73, 74, 75 y 76* se muestran, gráficamente, la media y desviación estándar del valor CT, CC, Tau, S2 y Alpha, respectivamente, en el grupo de jóvenes (n= 61) y mayores (n=10).

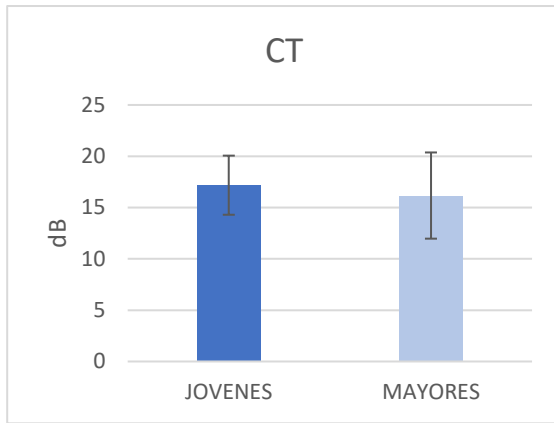


Figura 72. Media \pm desviación estándar del parámetro CT, en el grupo de jóvenes (n=61) y en el de mayores (n=10).

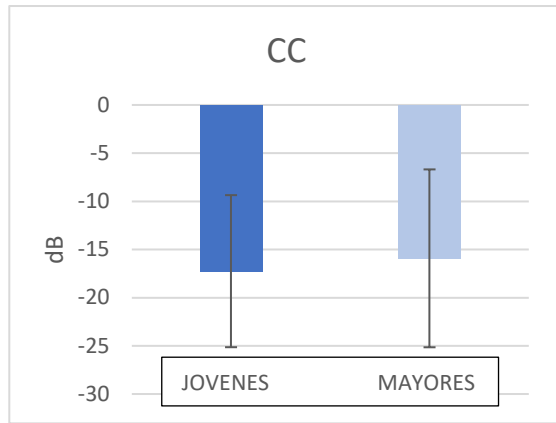


Figura 73. Media \pm desviación estándar del parámetro CC, en el grupo de jóvenes (n=61) y en el de mayores (n=10).

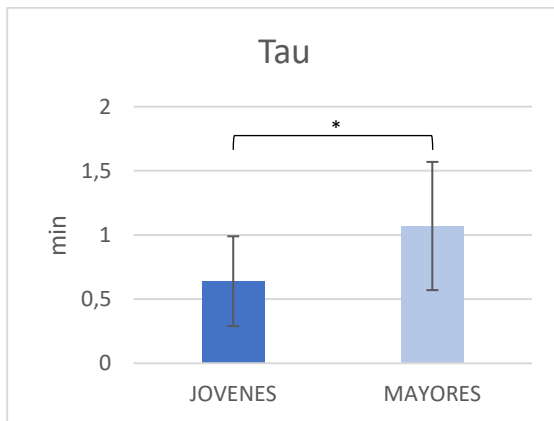


Figura 74. Media \pm desviación estándar del parámetro TAU, en el grupo de jóvenes (n=61) y en el de mayores (n=10).

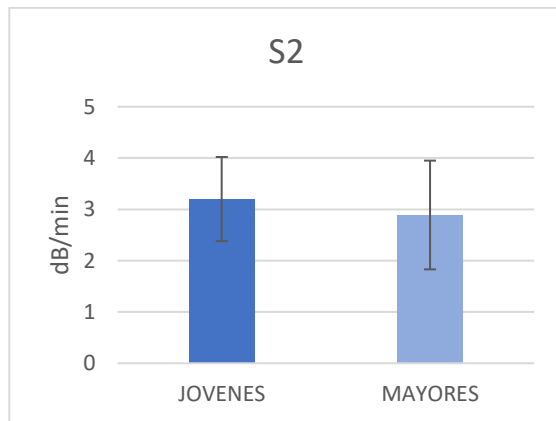


Figura 75. Media \pm desviación estándar del parámetro S2, en el grupo de jóvenes (n=61) y en el de mayores (n=10).

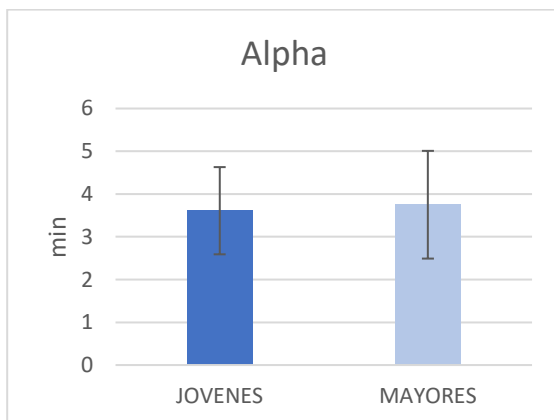


Figura 76. Media \pm desviación estándar del parámetro Alpha, en el grupo de jóvenes (n=61) y en el de mayores (n=10).



En la *Tabla 40* y en la *Tabla 41*, se muestra el análisis de correlación (R) entre los diferentes parámetros de AO y cada uno de los dos grupos de edad, por una parte para el grupo de jóvenes y, por otra parte, para el grupo de mayores. En el grupo de jóvenes (n=61), existe una correlación baja entre la edad y el parámetro CC. Además, para el parámetro S2 se muestra una tendencia a una correlación negativa respecto a la edad; de tal forma que, al aumentar la edad el parámetro S2 disminuye o, dicho de otra forma, la fase de recuperación de los bastones se hace más lenta; a pesar de que no hay diferencias estadísticamente significativas (p-valor= 0,08*). En el grupo de mayores (n=10) existe una correlación positiva entre la edad y el parámetro CT; es decir, a medida que aumenta la edad aumenta el umbral de los conos, es decir, la intensidad mínima que pueden detectar los mayores es más alta que la de los jóvenes, los jóvenes pueden ver intensidades menores del estímulo

Tabla 40. Análisis de correlación entre la edad y los parámetros de AO en el grupo de jóvenes (n=61) y p-valor.

	Parámetros de AO	R	p-valor
Edad jóvenes (n=61)	CT	-0,02	0,85
	CC	-0,27	0,03
	Tau	-0,14	0,28
	S2	-0,22	0,08*
	Alpha	-0,02	0,83

Tabla 41. Análisis de correlación entre la edad y los parámetros de AO en el grupo de mayores (n=10) y p-valor.

	Parámetros de AO	R	p-valor
Edad mayores (n=10)	CT	0,70	0,02
	CC	-0,48	0,15
	Tau	-0,12	0,72
	S2	0,01	0,97
	Alpha	-0,01	0,97



6.1.4. Análisis de repetibilidad del Experimento 1 RapiDA V1: muestra final tras la racionalización de datos

Para conocer la repetibilidad del instrumento, 40 de los participantes repitieron la prueba en dos visitas en las mismas condiciones. Se estudió el coeficiente de correlación de interclase para cada uno de los parámetros que aporta el instrumento (CT, CC, Tau, S2 y Alpha), considerando fuertemente correlacionados los que presentaron un coeficiente igual o superior a 0,7.

En la *Tabla 42*, se muestra el coeficiente de correlación interclase (ICC) de los diferentes parámetros de adaptación a la oscuridad (CT, CC, Tau, S2 y Alpha) sin optimizar, para los 40 usuarios. En la *Tabla 43*, se expone el coeficiente de correlación interclase (ICC) de los diferentes parámetros de adaptación a la oscuridad (CT, CC, Tau, S2 y Alpha) tras el proceso de optimización explicado con anterioridad. Como se observa hubo una repetibilidad baja tanto en los parámetros no optimizados como en los optimizados. A pesar de ello, se aprecia en los parámetros optimizados una mejoría en la repetibilidad, fundamentalmente en los parámetros S2 y Alpha, considerados clínicamente los más importantes, como biomarcadores en este estudio.¹⁴

Tabla 42. Análisis de repetibilidad con los valores de AO *sin optimizar* (n=40).

Parámetros de AO	Unidad	ICC	p-valor
CT	dB	0,02	0,44
CC	dB	-0,00	0,51
Tau	min	0,14	0,20
S2	dB/min	0,18	0,13
Alpha	min	0,18	0,13

Tabla 43. Análisis de repetibilidad con los valores de AO *optimizados* (n=40).

Parámetros de AO	Unidad	CI	p-valor
CT	dB	0,18	0,11
CC	dB	0,20	0,08
Tau	min	0,14	0,20
S2	dB/min	0,36	0,01
Alpha	min	0,47	<0,01



Para una mejor comprensión de los resultados de la repetibilidad, a continuación, se exponen cinco gráficas de Bland-Altman para cada uno de los cinco parámetros de AO estudiados (CT, CC, Tau, S2 y Alpha). En las Figuras 77, 78, 89, 80 y 81, se representan gráficamente los resultados de la primera medida frente a los resultados de la segunda medida, para cada uno de los usuarios, obtenidos con RapiDA V1. Para un entendimiento sencillo de las gráficas de Bland-Altman; en el eje abscisas se representa la media entre la medida 1 y la medida 2 para cada sujeto. En eje de ordenadas se representa la diferencia entre cada una de las dos medidas de cada sujeto. La línea granate es el promedio de todas las diferencias individuales de cada pareja.

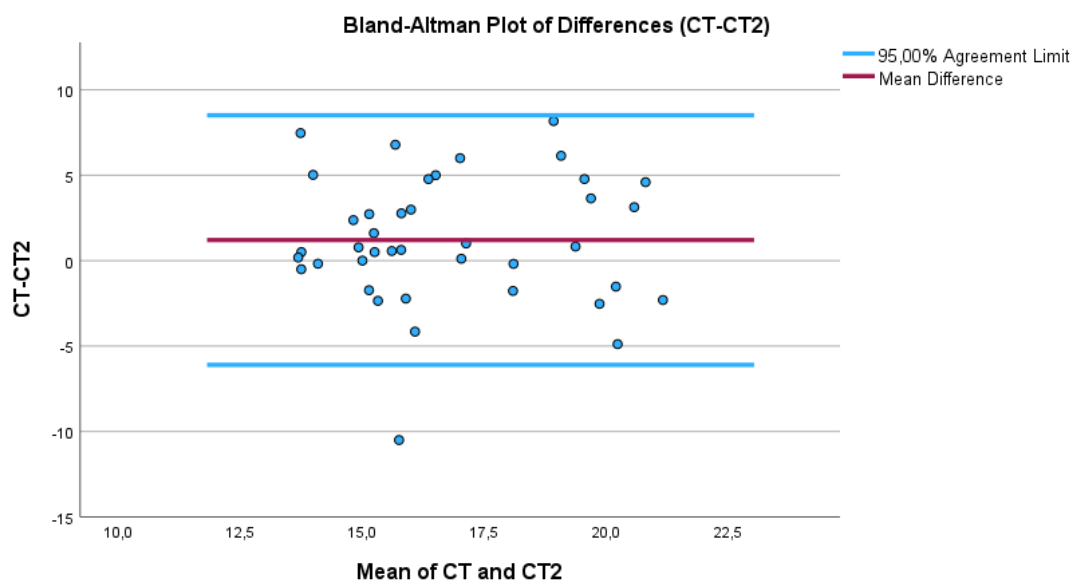


Figura 77. Repetibilidad del parámetro CT mediante análisis de Bland-Altman (n=40).

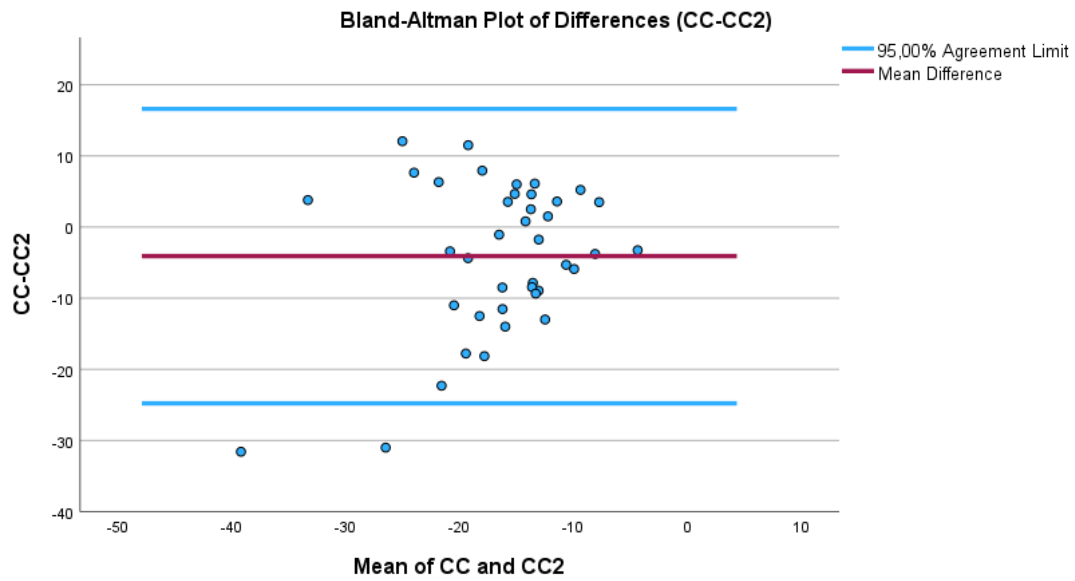


Figura 78. Repetibilidad del parámetro CC mediante análisis de Bland-Altman (n=40)

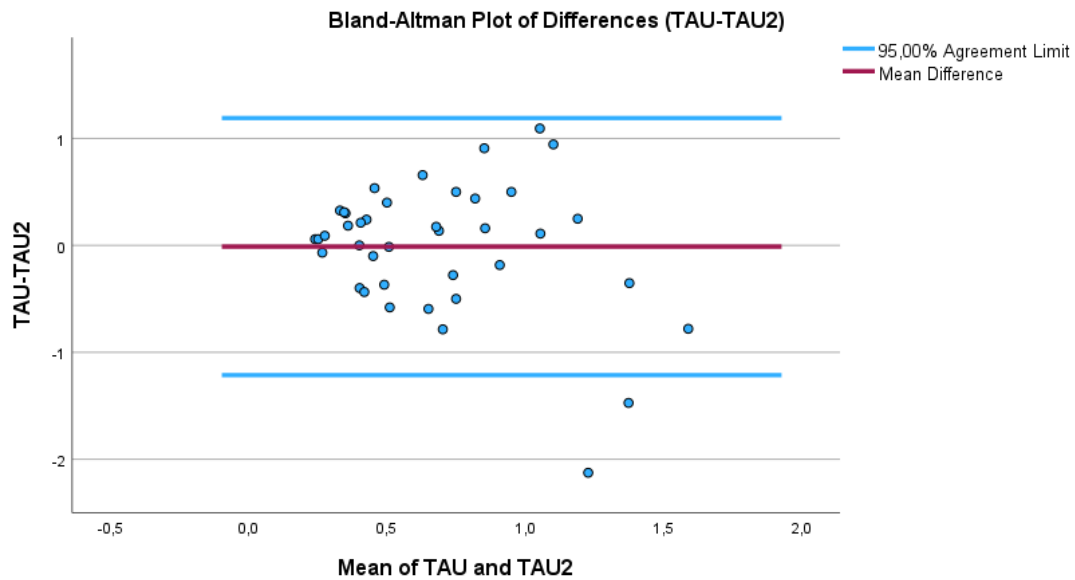


Figura 79. Repetibilidad del parámetro Tau mediante análisis de Bland-Altman (n=40).

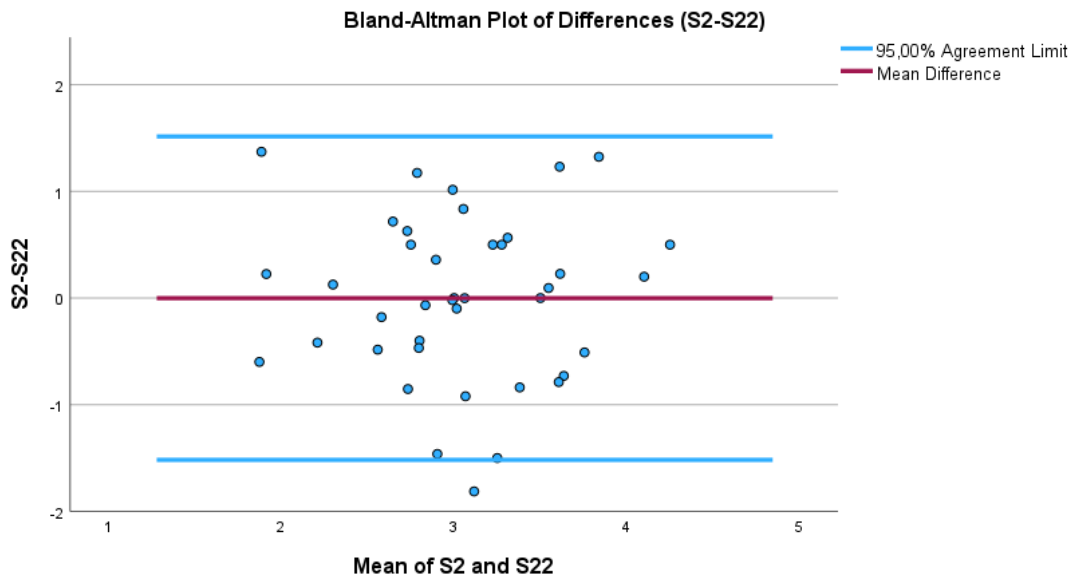


Figura 80. Repetibilidad del parámetro S2 mediante análisis de Bland-Altman (n=40).

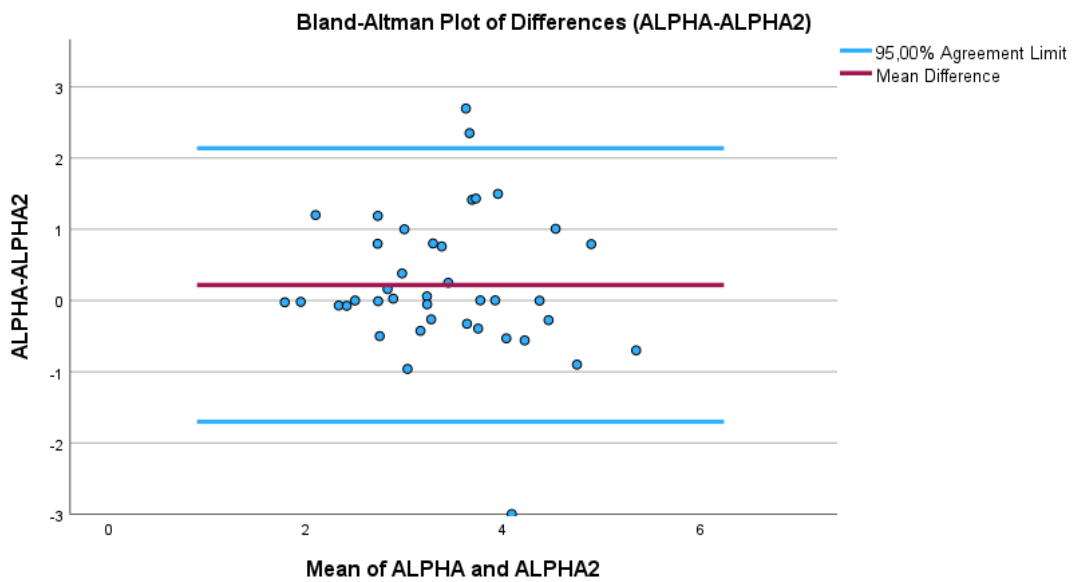


Figura 81. Repetibilidad del parámetro Alpha mediante análisis de Bland-Altman (n=40).



6.2. RESULTADOS EXPERIMENTO DE AJUSTE RapiDA V1

En este estudio, se realizaron una serie de experimentos para conocer la validez de los datos obtenidos con el instrumento RapiDA V1 y poder mejorar la repetibilidad que aporta este instrumento. Este experimento estuvo dividido en dos fases: la primera, consistió en estudiar los posibles cambios que se producen en los parámetros de AO, clínicamente más importantes: CT, S2 y Alpha, al aplicar diferentes intensidades de flash. Y, en la segunda fase, se realizó un análisis del fondo rojo para conocer los posibles cambios que se producen, nuevamente, en los parámetros de AO al seleccionar diferentes intensidades de fondo.

6.2.1. Efecto de la intensidad del flash en los parámetros CT, S2 y Alpha

6.2.2.1. Análisis descriptivo de la influencia de la intensidad del flash en los parámetros CT, S2 y Alpha

En la primera fase de este experimento se probó el efecto que supone, en la curva de AO, la aplicación de diferentes niveles de intensidad del flash, en los parámetros de AO clínicamente más importantes: CT, S2 y Alpha.

Se midieron a 4 usuarios, uno de ellos hombre (71 años) y el resto fueron mujeres (23, 25 y 26 años). Los seis niveles evaluados fueron: 30, 33, 36, 39, 40 y 42 dB. Estas pruebas se realizaron para comprobar la validez de los datos calculados por el instrumento; se esperaba que, a medida que aumentara la intensidad del flash, el umbral de los conos aumentara, el punto Alpha se retrasase y, por su parte, S2 se mantuviera sin cambios.^{1,29} Es importante aclarar que todas las medidas se realizaron en días diferentes para evitar el efecto acumulativo. El resto de las condiciones ambientales y la de los parámetros del propio instrumento se mantuvieron sin cambios, siendo la intensidad del flash blanqueador el único parámetro que se fue modificando.

En la *Tabla 44, 45 y 46*, se muestran los resultados obtenidos para los parámetros CT, S2 y Alpha, en cada usuario y por cada intensidad del flash aplicada. En primer lugar, para el parámetro CT (*Tabla 44*), se observa un comportamiento distinto para los valores obtenidos con intensidades del flash bajas (30 dB y 33 dB), en comparación con el resto de los valores obtenidos con los flashes de mayor intensidad. En general, a partir de la intensidad del flash 36 dB, los valores se estabilizan. Es importante tener en cuenta que, en este caso, la escala está invertida siendo los



valores presentados negativos, es decir, se observan valores de CT más elevados para las intensidades más altas. Por otra parte, tal y como se observa en la *Tabla 45*, las diferentes intensidades del flash dan lugar a valores de S2 similares. Por último, en la *Tabla 46*, se observan valores de Alpha superiores a medida que se incrementa la intensidad del flash.

En las *Tablas 44, 45 y 46* se observan que algunas medidas fueron excluidas del estudio por no presentar todos los parámetros de AO distinguibles. Concretamente, los datos proporcionados por el usuario 1 tras la aplicación de un flash de 30 dB y 42 dB y para el usuario 3, tras aplicar la intensidad del flash de 30, 33 y 42 dB. Los datos obtenidos, entre 36 dB y 40 dB, se consideraron válidas, en todos los participantes, ya que se podían distinguir claramente los parámetros de AO.

Tabla 44. Resultados de CT para cada usuario y para cada intensidad del flash aplicada. También se expone la media y desviación estándar de los cuatro usuarios.

CT (dB)						
Intensidad flash (dB)	Usuario 1	Usuario 2	Usuario 3	Usuario 4	\bar{X}	σ
30		30,27		25,00	27,64	3,73
33	19,11	28,00		23,00	23,00	4,46
36	16,38	18,35	18	16,10	17,21	1,30
39	16,66	12,00	16	16,50	15,29	2,21
40	16,93	18,30	12,5	14	15,43	2,65
42		17,45		16,29	16,87	0,82



Tabla 45. Resultados de S2 para cada usuario y para cada intensidad del flash aplicada. También se expone la media y desviación estándar.

S2 (dB/min)						
Intensidad flash (dB)	Usuario 1	Usuario 2	Usuario 3	Usuario 4	X	σ
30		2,50		2,50	2,50	0
33	3,30	1,50		2,80	2,53	0,92
36	1,93	3,10	3,00	3,50	2,88	0,67
39	3,27	2,50	3,50	3,50	3,19	0,47
40	3,29	2,72	3,00	1,40	2,60	0,83
42		2,00		2,00	2,00	0

Tabla 46. Resultados de Alpha para cada usuario y para cada intensidad del flash aplicada. También se expone la media y desviación estándar.

Alpha (min)						
Intensidad flash (dB)	Usuario 1	Usuario 2	Usuario 3	Usuario 4	X	σ
30		1,93		1,47	1,70	0,33
33	1,41	1,98		1,86	1,75	0,30
36	2,96	2,04	3,16	4,2	3,09	0,89
39	6	3	2,57	4,5	4,02	1,56
40	8,17	4,96	2	3,9	4,76	2,58
42		5		5	5,00	0

6.2.2.2. Análisis de correlación de la influencia de la intensidad del flash en los parámetros CT, S2 y Alpha

En la *Tabla 47* se presenta el coeficiente de correlación de Pearson (R) y el p-valor entre las diferentes intensidades de flash (30, 33, 36, 39, 40 y 42 dB) y los parámetros CT, S2 y Alpha (n \leq 4). Se debe considerar que los resultados obtenidos en los usuarios 1 y 3 para las intensidades del flash 30, 33 y 40 dB no se tuvieron en cuenta en este análisis por no mostrar todos los parámetros de AO distinguibles. Como se observa, el cambio en la intensidad del flash tiene un



efecto considerable en los parámetros CT y Alpha; mostrando una correlación negativa en el parámetro CT y una correlación positiva en el parámetro Alpha, siendo ambas estadísticamente significativas (<0,05). Sin embargo, para el parámetro S2, no se experimentó ningún efecto.

Tabla 47. Coeficiente de correlación de Pearson y p-valor entre los valores medios de CT, S2, Alpha y las diferentes intensidades del flash.

	R (n=4 usuarios)	p-valor
CT	0,91	0,01
S2	0,11	0,82
Alpha	0,97	<0,01

En la *Figura 82* se muestran los valores medios de CT (n=4) en función de las diferentes intensidades del flash. Se debe aclarar que, en este caso, la escala está invertida, es decir, el umbral de 40 dB es inferior a 0 dB. Existe una fuerte correlación positiva (R=-0,91), estadísticamente significativa, entre el parámetro CT y el aumento de la intensidad del flash. Esto es, para niveles de intensidad del flash bajos (30 y 33 dB), el umbral de CT es inferior que para intensidades del flash más altos, tendiendo en cuenta que a partir de 36 dB la respuesta se estabiliza.

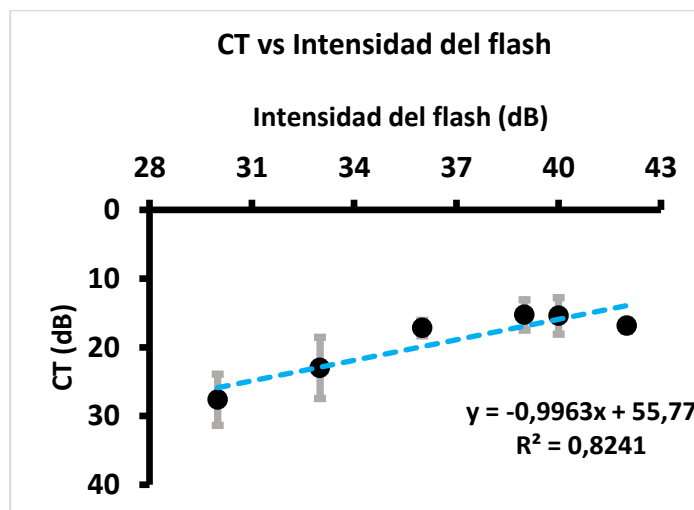


Figura 82. Media del parámetro CT (n=4) frente a la intensidad del flash. También se muestran la barra de Desviación estándar, la línea de tendencia, ecuación y R2.



RESULTADOS

En la *Figura 83* se muestran los valores medios de S2 en función de las diferentes intensidades del flash. Se observa una línea de tendencia casi horizontal, esto indica la correlación insignificante entre S2 y el aumento de la intensidad del flash, sin diferencias estadísticamente significativas (*Tabla 47*).

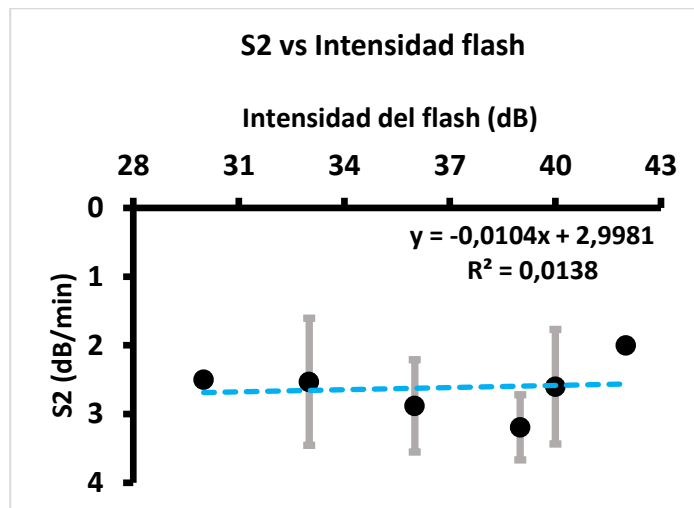


Figura 83. Media del parámetro S2 (n=4) frente a la intensidad del flash. También se muestran la barra de Desviación estándar, la línea de tendencia, ecuación y R2.

En la *Figura 84* se muestra los valores Alpha medios (n=4) que muestran una correlación positiva entre el parámetro Alpha y el aumento de la intensidad del flash (R=0,97). Esto significa que a medida que la intensidad del flash aumento, el tiempo Alpha es superior (p-valor<0,05) (*Tabla 47*).

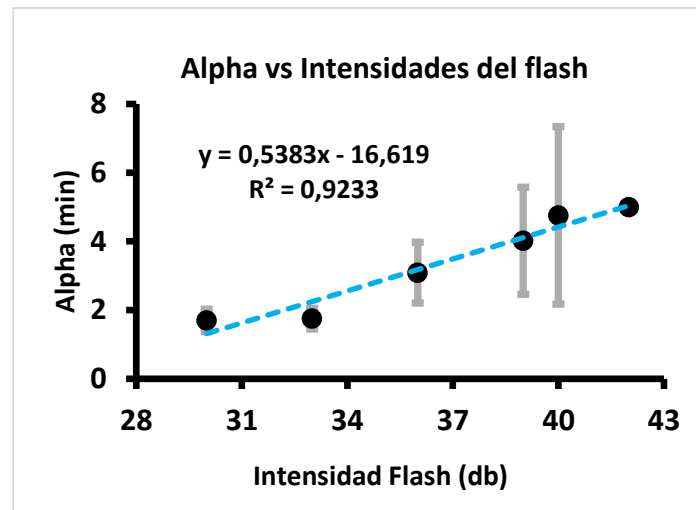


Figura 84. Media del parámetro Alpha (n=4) frente a la intensidad del flash. También se muestran la barra de Desviación estándar, la línea de tendencia, ecuación y R2.

6.2.2. Efecto de la intensidad del fondo en los parámetros CT, S2 y Alpha

La tercera fase de este estudio consistió en probar el efecto de diferentes niveles de intensidad de fondo rojo, en la curva AO; concretamente, en los parámetros clínicamente más importantes: CT, S2 y Alpha, aplicando dos intensidades de flash diferentes (36 y 40 dB). En este caso, el experimento se realizó con las dos usuarias de la fase 1 (mujeres de 23 y 25 años). Los cinco niveles probados fueron: 18, 21, 24, 27 y 30 dB.

i. Con una intensidad de flash de 36 dB

En la *Tabla 48* se presenta el coeficiente de correlación (R) entre las diferentes intensidades de fondo y los parámetros CT, S2 y Alpha, con una intensidad de flash de 36 dB (n=2). En las *Figuras 85, 86 y 87*, se representan gráficamente estas correlaciones. Como se observa, el cambio de la intensidad del fondo tiene poco o ningún efecto sobre los parámetros: CT, S2 y Alpha (p-valor>0,05).



Tabla 48. Coeficiente de correlación de Pearson (R) y p-valor entre los valores medios de CT, S2 y Alpha y las diferentes intensidades de fondo, aplicando una intensidad de flash de 36 dB (n=2).

	R (n=2 usuarios)	p-valor
CT	0,33	0,59
S2	0,08	0,90
Alpha	0,62	0,26

En la *Figura 85*, se muestran los valores medios de CT en función de las diferentes intensidades del fondo. En este caso se observa una línea de tendencia casi horizontal, esto indica la correlación insignificante entre CT y el aumento de la intensidad del fondo. No existe un valor estadísticamente significativo.

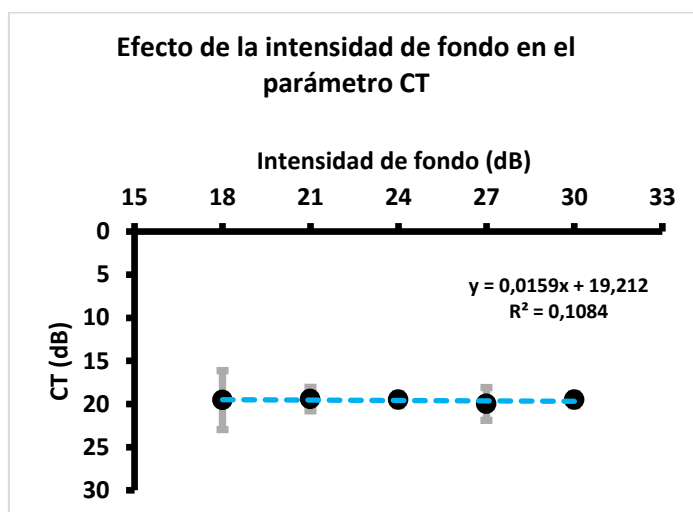


Figura 85. Media del parámetro CT frente a la intensidad del fondo para una intensidad de 36 dB. También se muestran la desviación estándar y la línea de tendencia (n=2).

En la *Figura 86*, se muestran los valores medios de S2 en función de las diferentes intensidades del fondo. En este caso, la línea de tendencia es horizontal por lo que no existe una correlación significativa entre S2 y la intensidad de fondo.

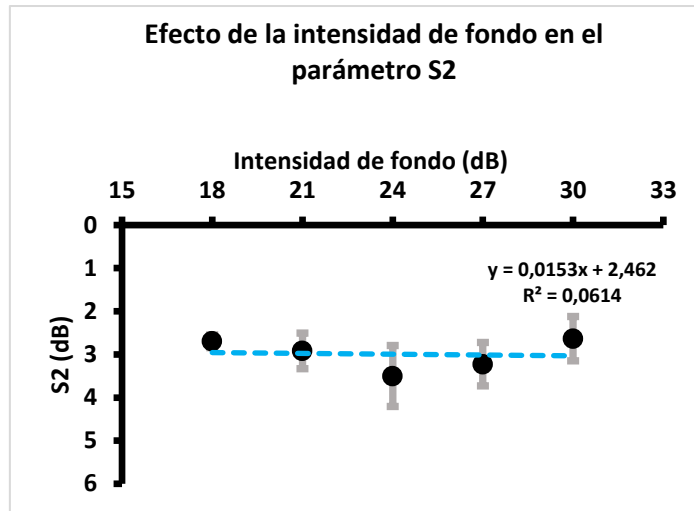


Figura 86. Media del parámetro S2 frente a la intensidad del fondo para una intensidad de 36 dB. También se muestran la desviación estándar y la línea de tendencia (n=2).

En la *Figura 87*, se muestran los valores medios de Alpha en función de las diferentes intensidades del fondo. En este caso la línea de tendencia parece indicar una correlación positiva; pero, al igual que en los casos anteriores no es estadísticamente significativo.

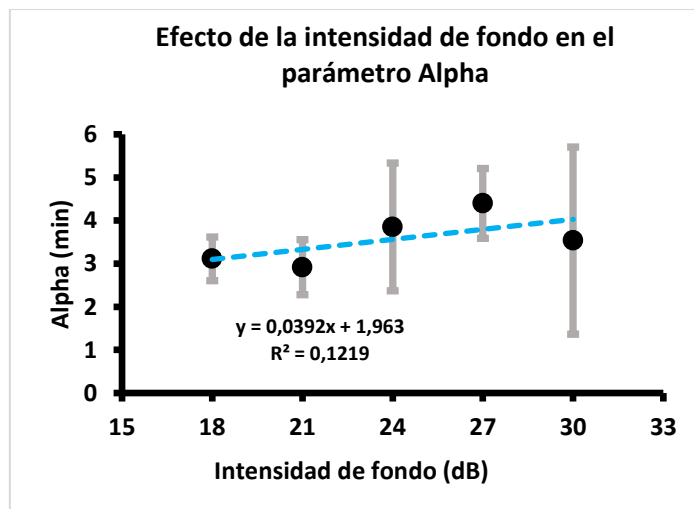


Figura 87. Media del parámetro Alpha frente a la intensidad del fondo para una intensidad de 36 dB. También se muestran la desviación estándar y la línea de tendencia (n=2).

ii. Con una intensidad de flash de 40 dB

En la *Tabla 49* se presenta el coeficiente de correlación (R) entre las diferentes intensidades de fondo y los parámetros CT, S2 y Alpha, con una intensidad de flash de 40 dB (n=2). De manera



RESULTADOS

similar a las presentadas en la *Tabla 48*, el cambio en las intensidades de fondo tiene poco o ningún efecto sobre los parámetros CT, S2 y Alpha.

Tabla 49. Coeficiente de correlación de Pearson (R) y p-valor entre los valores medios de CT, S2 y Alpha y las diferentes intensidades de fondo, aplicando una intensidad de flash de 40 dB (n=2).

	R (n=2 usuarios)	p-valor
CT	0,00	0,99
S2	0,60	0,29
Alpha	0,50	0,39

En las *Figura 88* se muestran los valores medios de CT en función de las diferentes intensidades del fondo. Se observa una línea de tendencia horizontal; por lo que, no existe correlación entre CT y el aumento de la intensidad del fondo. No existe un valor estadísticamente significativo.

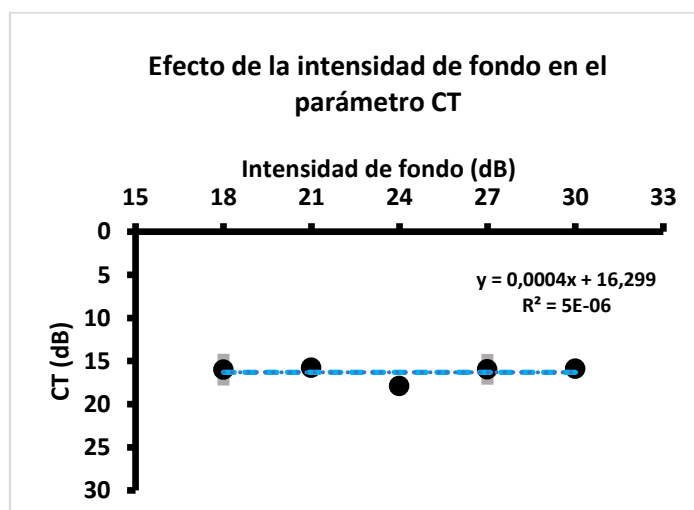


Figura 88. Media del parámetro CT frente a la intensidad del fondo para una intensidad de 40 dB. También se muestran; la barra de desviación estándar, la línea de tendencia, ecuación y R2 (n=2).

En la *Figura 89*, se muestran los valores medios de S2 en función de las diferentes intensidades del fondo. En este caso, tampoco existen diferencias estadísticamente significativo.

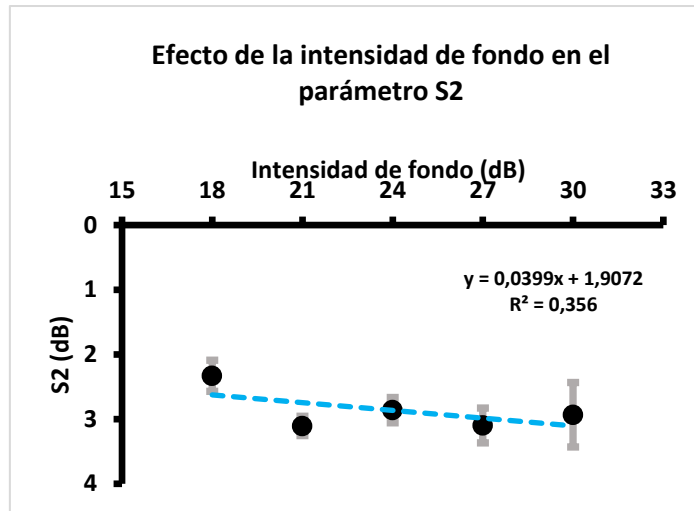


Figura 89. Media del parámetro S2 frente a la intensidad del fondo para una intensidad de 40 dB. También se muestran; la barra de desviación estándar, la línea de tendencia, ecuación y R2 (n=2).

En la *Figura 90*, se muestran los valores medios de Alpha en función de las diferentes intensidades del fondo. Al igual que para los parámetros CT y S2, no hay diferencias estadísticamente significativas.

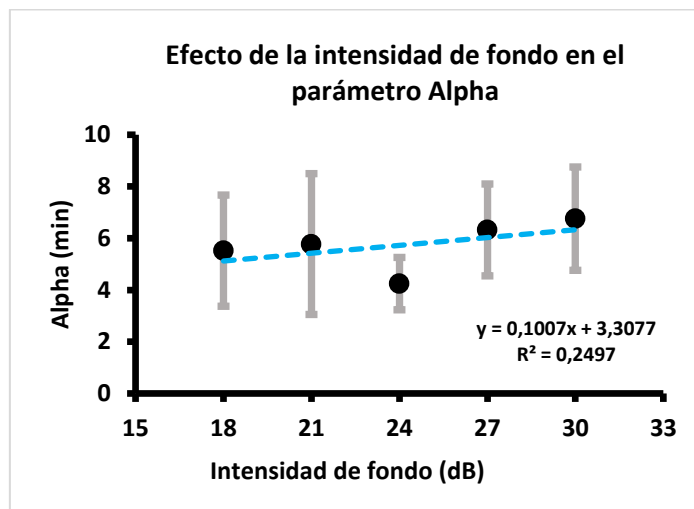


Figura 90. Media del parámetro Alpha frente a la intensidad del fondo para una intensidad de 40 dB. También se muestran; la barra de desviación estándar, la línea de tendencia, ecuación y R2 (n=2).



6.3. RESULTADOS EXPERIMENTO ESTUDIO PILOTO RapiDA V2

6.3.1. Efecto de la intensidad del flash en los parámetros CT, S2 y Alpha

Según los datos del apartado de resultados de 6.2., se iniciaron los diferentes análisis para comprobar el efecto de la intensidad del flash en los parámetros clínicamente más importantes: CT, S2 y Alpha. En esta ocasión, se midieron a 4 usuarios, miembros del equipo de investigación, mujeres de 23, 24, 26 y 41 años, entrenadas y conocedoras del instrumento; evitando así los errores de fijación y/o mala comprensión. En esta prueba, se evaluaron tres niveles de intensidad del flash: 41, 43 y 47 dB. El resto de las condiciones se mantuvieron iguales. Las medidas se realizaron en días diferentes para evitar el efecto acumulativo. Estas pruebas se realizaron para comprobar la validez de los datos calculados por el instrumento; se esperaba que a medida que se aumentase la intensidad del flash, el punto Alpha se retrasase y CT disminuyera, del parámetro S2 no se esperaban cambios, ya que debe ser independiente a la intensidad del flash.

6.3.1.1. Análisis descriptivo de la influencia de la intensidad del flash en los parámetros de AO: CT, S2 y Alpha.

En la *Tabla 50*, se presentan los valores medios y desviación estándar de los parámetros clínicamente más importantes CT, S2 y Alpha, utilizando intensidades del flash de 41 dB, 43 dB y 47 dB y una duración de 25 ms en todos los casos (aclarado en el apartado 5.3.2. de metodología).

Tabla 50. Media y desviación estándar del parámetro CT, S2 y Alpha para n=4.

Intensidades de flash (dB)	CT ($X \pm \sigma$)	S2 ($X \pm \sigma$)	Alpha ($X \pm \sigma$)
41	22,63 \pm 2,87	3,55 \pm 1,19	1,90 \pm 0,52
43	21,13 \pm 3,17	3,20 \pm 0,68	3,42 \pm 1,69
47	19,48 \pm 2,14	3,28 \pm 0,32	5,61 \pm 1,85



RESULTADOS

6.3.1.2. Análisis de correlación de la influencia de la intensidad del flash en los parámetros de AO: CT, S2 y Alpha.

En la *Tabla 51* se muestra el coeficiente de correlación de Pearson (R) y el p-valor obtenido de los valores medios de CT, S2 y Alpha (n=4) y en las *Figuras 91, 92 y 93*, se muestran gráficamente la media de los parámetros CT, S2 y Alpha con los datos de 4 participantes, en función de la intensidad del flash. Se debe aclarar que cada participante realizó una vez con cada una de las intensidades del flash.

Tabla 51. Análisis de correlación y p-valor entre los valores medios de CT, S2 y Alpha y las diferentes intensidades de destello (n=4).

	R (n=4 usuarios)	p-valor
CT	0,99	0,10
S2	0,60	0,59
Alpha	0,99	0,05

En la *Figura 91* existe una correlación positiva (R=0,99), tal y como se esperaba, aunque no estadísticamente significativa, entre el parámetro CT y el aumento de la intensidad del flash.

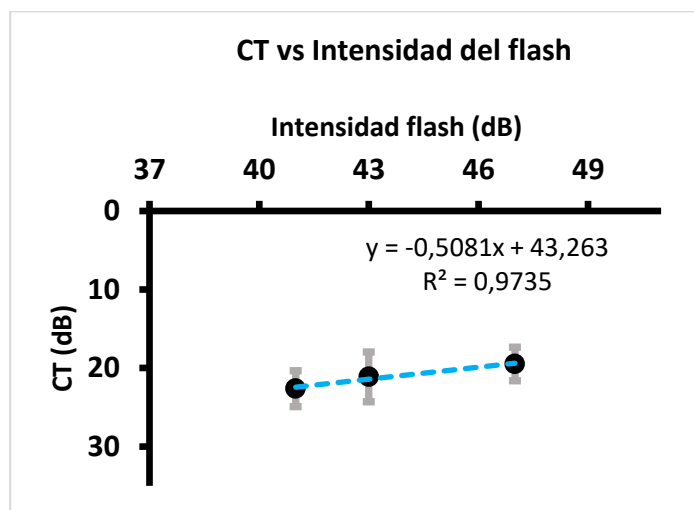


Figura 91. Media del parámetro CT (n=4) frente a la intensidad del flash. También se muestran la barra de Desviación estándar, la línea de tendencia, ecuación y R2.

En la *Figura 92* se muestra el parámetro S2 en función de las diferentes intensidades del flash. Se observa una línea de tendencia horizontal, con una correlación insignificante entre S2 y el aumento de la intensidad del flash. No existe un valor estadísticamente significativo.

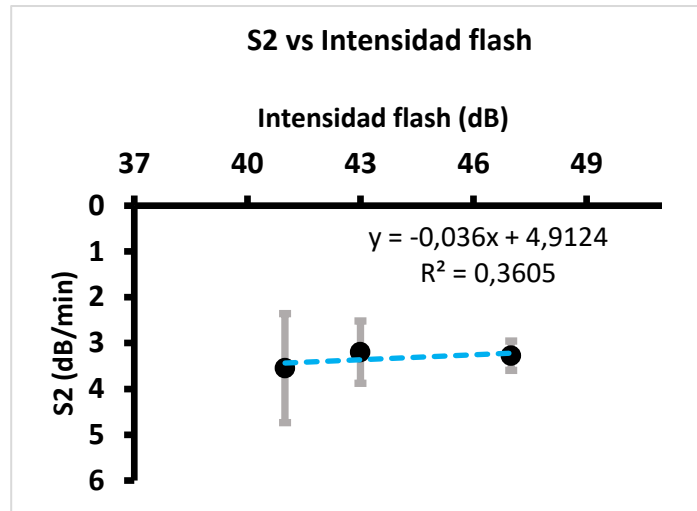


Figura 92. Media del parámetro S2 (n=4) frente a la intensidad del flash. También se muestran la barra de Desviación estándar, la línea de tendencia, ecuación y R2.

En la *Figura 93* se muestra el parámetro Alpha en función de las diferentes intensidades del flash. Se observa una fuerte correlación positiva, tal y como se esperaba, entre el parámetro Alpha y el aumento de la intensidad del flash, estadísticamente significativa.

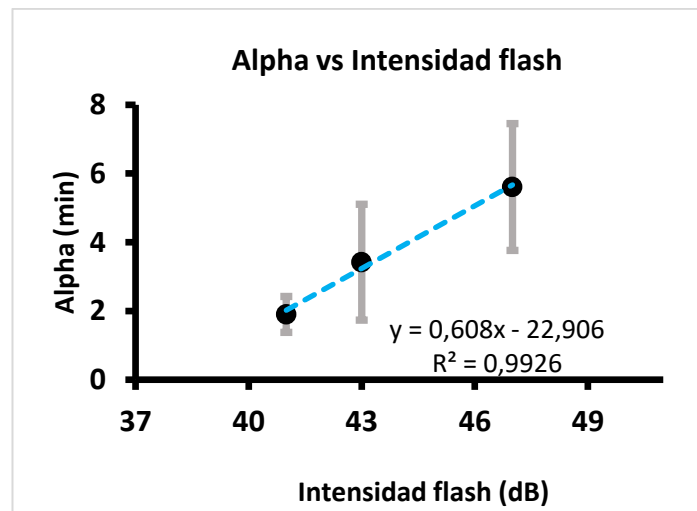


Figura 93. Media del parámetro Alpha (n=4) frente a la intensidad del flash. También se muestran la barra de Desviación estándar, la línea de tendencia, ecuación y R2.



6.4. RESULTADO EXPERIMENTO 2 RapiDA V2

6.4.1. Análisis descriptivo del Experimento 2 RapiDA V2: muestra inicial

La muestra inicial estuvo compuesta por 51 participantes (*Tabla 52*). De los cuales, 37 repitieron la prueba en una segunda visita (*Tabla 53*), para posteriormente realizar el análisis de repetibilidad del instrumento (apartado 6.4.4. de resultados).

En este caso, se dividió la muestra en tres grupos: un grupo de jóvenes con edades comprendidas entre los 18 y 49 años, un grupo de mayores con edades igual o mayor a 50 años y un grupo de mayores que presentaron DMAE seca. En la primera medida (*Tabla 52*); el grupo de jóvenes estuvo compuesto por 30 participantes con una media de edad de $29,97 \pm 8,11$ años, el grupo de mayores estuvo formado por 16 participantes con una media de edad de $61,19 \pm 6,26$ años y el grupo de mayores con DMAE seca por 5 participantes con edad media de $73,80 \pm 12,05$ años.

En la segunda medida (*Tabla 53*); el grupo de jóvenes estuvo formado por 19 participantes con una media de edad de $29,53 \pm 8,36$ años, el grupo de mayores lo compusieron 13 participantes con una media de edad de $60,62 \pm 6,41$ años y el grupo con DMAE seca estaba constituido por 5 personas con una edad media de $73,80 \pm 12,05$ años.

Tabla 52. Edad de los participantes jóvenes y mayores, medidos con RapiDA V2, en la primera medida. Media \pm desviación estándar, mínimo y máximo (n=51).

	Grupo	n	$X \pm \sigma$	Mínimo	Máximo
Edad (años)	Jóvenes (18-49)	30	$29,97 \pm 8,11$	18,00	45,00
	Mayores sanos (≥ 50)	16	$61,19 \pm 6,26$	52,00	76,00
	Mayores con DMAE	5	$73,80 \pm 12,05$	57,00	91,00
	Total	51	$44,06 \pm 19,05$	18,00	91,00



Tabla 53. Edad de los participantes jóvenes y mayores, medidos con RapiDA V2, en la segunda medida. Media \pm desviación estándar, mínimo y máximo (n= 37).

	Grupo	n	$X \pm \sigma$	Mínimo	Máximo
Edad (años)	Jóvenes (18-49)	19	29,53 \pm 8,36	18,00	45,00
	Mayores sanos (≥ 50)	13	60,62 \pm 6,41	52,00	60,62
	Mayores con DMAE	5	73,80 \pm 12,05	57,00	91,00
	Total	37	46,43 \pm 19,81	18,00	91,00

En la *Tabla 54* y en la *Tabla 55*, se muestran el sexo de los participantes, en la primera y en la segunda medida respectivamente. La muestra inicial, estuvo compuesta, en la primera medida, por 25 hombres (49,02%) y por 26 mujeres (50,98%). En la segunda medida participaron 18 hombres (48,65%) y 19 mujeres (51,35%).

Tabla 54. Sexo de los participantes valorados con RapiDA V2, en la primera medida (n=51).

Sexo		Hombres		Mujeres	
		n	%	n	%
Grupo de edad (años)	Jóvenes (18-49)	15	29,41	15	29,41
	Mayores (≥ 50)	8	15,69	8	15,69
	Mayores con DMAE	2	3,92	3	5,88
	Total	25	49,02	26	50,98

Tabla 55. Sexo de los participantes valorados con RapiDA V2, en la segunda medida (n=37).

Sexo		Hombres		Mujeres	
		n	%	n	%
Grupo de edad (años)	Jóvenes (18-49)	11	29,73	8	21,62
	Mayores (≥ 50)	5	13,51	8	21,62
	Mayores con DMAE	2	5,41	3	8,11
	Total	18	48,65	19	51,35



6.4.2. Análisis descriptivo del Experimento 2 RapiDA V2: muestra final tras la racionalización de datos

6.4.2.1. Descriptiva edad-estado de la retina, sexo y diámetro pupilar

Como se ha explicado en el apartado anterior, la muestra inicial se redujo a 41 participantes. En la *Tabla 56*, se muestra la muestra final tras el proceso de racionalización de datos ($n=41$) dividida nuevamente por grupos de edad y según el estado de la retina. El grupo de jóvenes estuvo compuesto por 25 participantes con una media de edad de $29,52 \pm 8,24$ años, mientras que el grupo de mayores estuvo formado por 12 participantes con una media de edad de $61,92 \pm 5,92$ años y el grupo de mayores con DMAE por 4 participantes con edad media de $74,00 \pm 13,90$. También se incluyen los valores mínimos y máximos de la edad de los usuarios.

Tabla 56. Edad de los participantes jóvenes y mayores, medidos con RapiDA V2, en la primera medida. Media \pm desviación estándar, mínimo y máximo ($n=41$).

	Grupo	n	$X \pm \sigma$	Mínimo	Máximo
Edad (años)	Jóvenes (18-49)	25	$29,52 \pm 8,24$	18,00	45,00
	Mayores (≥ 50)	12	$61,92 \pm 5,92$	55,00	76,00
	Mayores con DMAE	4	$74,00 \pm 13,90$	57,00	91,00
	Total	41	$43,34 \pm 19,54$	18,00	91,00

En la *Tabla 57* se muestra el sexo de los participantes de la muestra final tras el proceso de racionalización de datos ($n=41$) dividido por grupos de edad. La muestra estuvo compuesta por 22 hombres (53,66%); de los cuales eran 14 jóvenes, 6 mayores y 2 mayores con DMAE y por 19 mujeres (46,34%); de las cuales 11 eran jóvenes, 6 mayores y 2 mayores con DMAE.

Tabla 57. Sexo de los participantes valorados con RapiDA V2 ($n=41$).

Sexo		Hombres		Mujeres	
		n	%	n	%
Grupo de edad (años)	Jóvenes (18-49)	14	34,15	11	26,83
	Mayores (≥ 50)	6	14,63	6	14,63
	Mayores con DMAE	2	4,88	2	4,88
	Total	22	53,66	19	46,34



RESULTADOS

En la *Tabla 58*, se muestra la media, desviación estándar, mínimo y máximo del diámetro pupilar medido en condiciones mesópicas, en los participantes jóvenes, mayores y mayores con DMAE (n=34). La muestra se vio disminuida desde 51 participantes a 41 sujetos, debido a la disponibilidad de los participantes.

Tabla 58. Diámetro pupilar mesópico del grupo de mayores y jóvenes. Media \pm desviación estándar, mínimo y máximo.

Diámetro pupilar (mm)		n	$X \pm \sigma$	Mínimo	Máximo
Grupo de edad (años)	Jóvenes (18-49)	20	6,50 \pm 0,80	4,70	8,00
	Mayores (≥ 50)	10	5,45 \pm 0,84	4,30	6,90
	Mayores con DMAE	4	5,50 \pm 1,94	3,40	8,00
	Total	34	6,07 \pm 1,08	3,40	8,00

6.4.2.2. Descriptiva parámetros de adaptación a la oscuridad

6.4.2.2.1. Descriptiva para análisis comparativo

A continuación, en la *Tabla 59*, se muestran la media \pm desviación estándar, mínimo y máximo, de los diferentes parámetros de adaptación a la oscuridad (CT, CC, Tau, S2 y Alpha) extraídos de RapiDA V2 optimizada del grupo total (n=41), en la *Tabla 60* del grupo de jóvenes, en la *Tabla 61* del grupo de mayores y en la *Tabla 62* del grupo de mayores con DMAE. En las *Figuras 94, 95, 96, 97 y 98* se representa gráficamente.

Tabla 59. Parámetros de adaptación a la oscuridad, extraídos de RapiDA V2 para el análisis comparativo con los datos optimizados (n=41). Media \pm desviación estándar, mínimo y máximo.

Parámetros de AO	Unidad	$X \pm \sigma$	Mínimo	Máximo
CT	dB	17,39 \pm 2,09	13,50	23,88
CC	dB	-21,81 \pm 7,26	-50,00	-14,00
Tau	min	0,56 \pm 0,23	0,20	1,30
S2	dB/min	2,91 \pm 0,79	0,00	4,50
Alpha	min	4,41 \pm 1,23	2,23	10,00



Se debe aclarar que el valor mínimo de 0,00 para el parámetro S2 y el valor máximo para el parámetro Alpha corresponde a la prueba de una participante de 91 años cuyo S2 se inició al finalizar la prueba.

Tabla 60. Parámetros de adaptación a la oscuridad, extraídos de RapiDA V2 para el análisis comparativo con los datos optimizados, en el grupo de jóvenes (n= 25). Media \pm desviación estándar, mínimo y máximo

Parámetros de AO	Unidad	$X \pm \sigma$	Mínimo	Máximo
CT	dB	17,96 \pm 2,04	14,49	23,88
CC	dB	-20,37 \pm 5,48	-40,89	-14,00
Tau	min	0,55 \pm 0,21	0,20	1,06
S2	dB/min	3,20 \pm 0,52	2,30	4,50
Alpha	min	4,14 \pm 0,88	2,23	5,40

Tabla 61. Parámetros de adaptación a la oscuridad, extraídos de RapiDA V2 para el análisis comparativo con los datos optimizados, en el grupo de mayores (n=12). Media \pm desviación estándar, mínimo y máximo.

Parámetros de AO	Unidad	$X \pm \sigma$	Mínimo	Máximo
CT	dB	16,70 \pm 1,84	14,00	19,00
CC	dB	-25.49 \pm 10,07	-50,00	-14,99
Tau	min	0,49 \pm 0,16	0,30	0,85
S2	dB/min	2,78 \pm 0,63	1,80	4,00
Alpha	min	4,19 \pm 0,56	3,50	5,04

Tabla 62. Parámetros de adaptación a la oscuridad, extraídos de RapiDA V2 para el análisis comparativo con los datos optimizados, en el grupo de mayores con DMAE (n=4). Media \pm desviación estándar, mínimo y máximo.

Parámetros de AO	Unidad	$X \pm \sigma$	Mínimo	Máximo
CT	dB	15,93 \pm 2,30	13,50	19,00
CC	dB	-19,80 \pm 3,71	-25,00	-16,20
Tau	min	0,82 \pm 0,34	0,50	1,30
S2	dB/min	1,45 \pm 1,08	0,00	2,50
Alpha	min	6,70 \pm 2,20	5,50	10,00

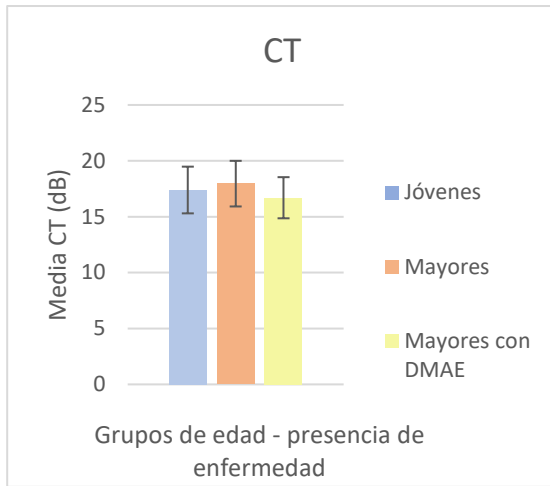


Figura 94. Media \pm DE del parámetro CT, del grupo de jóvenes (n=25), del grupo de mayores (n=12) y del grupo de mayores con DMAE (n=4).

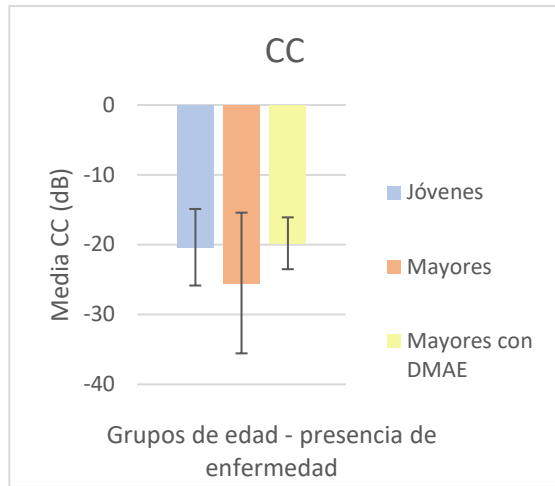


Figura 95. Media \pm DE del parámetro CC, del grupo de jóvenes (n=25), del de mayores (n=12) y del mayores con DMAE (n=4).

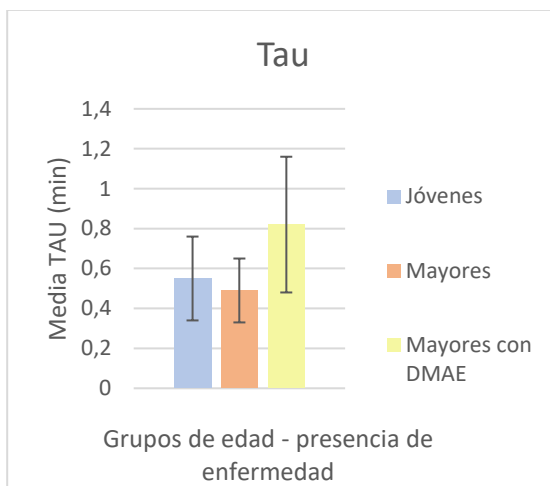


Figura 96. Media \pm DE del parámetro TAU, del grupo de jóvenes (n=25), del grupo de mayores (n=12) y del grupo de mayores con DMAE (n=4).

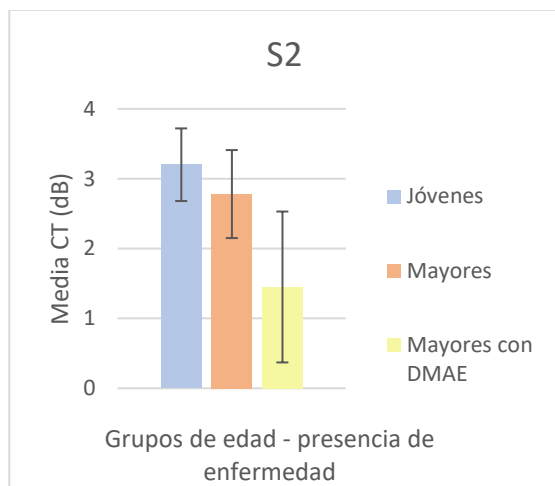


Figura 97. Media \pm DE del parámetro S2, del grupo de jóvenes (n=25), del grupo de mayores (n=12) y del grupo de mayores con DMAE (n=4).

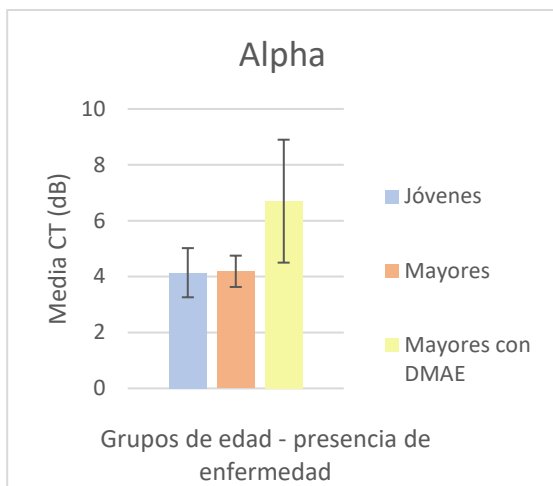


Figura 98. Media \pm DE del parámetro Alpha, del grupo de jóvenes (n=25), del grupo de mayores (n=12) y del grupo de mayores con DMAE (n=4).

6.4.2.2.2. Descriptivo para análisis de repetibilidad

Como se explicó anteriormente, se evaluaron 21 usuarios para realizar el análisis de repetibilidad y, por tanto, estudiar la fiabilidad del instrumento. Estos participantes provenían de los 37 participantes que repitieron por segunda vez la prueba, antes del proceso de racionalización de datos.

En la *Tabla 63* y en la *Tabla 64*, se muestran la media \pm desviación estándar, mínimo y máximo, de los diferentes parámetros de adaptación a la oscuridad (CT, CC, Tau, S2 y Alpha) para los 21 usuarios, en la primera y segunda medida respectivamente.

En el apartado 6.4.2.2. también se comentó el proceso de optimización de datos llevado a cabo en 14 usuarios en la primera medida y 15 en la segunda medida. En la *Tabla 65* y en la *Tabla 66*, se exponen la media \pm desviación estándar, mínimo y máximo, de los diferentes parámetros de adaptación a la oscuridad (CT, CC, Tau, S2 y Alpha) optimizados, para los 21 usuarios, en la primera y segunda medida respectivamente.



Tabla 63. Parámetros de adaptación a la oscuridad *sin optimizar* en la primera medida, extraídos de RapiDA V2, para el análisis de repetibilidad V2 (n=21). Media \pm desviación estándar, mínimo y máximo.

Parámetros de AO	Unidad	$X \pm \sigma$	Mínimo	Máximo
CT	dB	18,98 \pm 2,72	13,18	25,60
CC	dB	-20,74 \pm 5,17	-30,84	-11,64
Tau	min	1,15 \pm 1,66	0,24	7,83
S2	dB/min	2,53 \pm 1,79	-2,54	4,78
Alpha	min	5,67 \pm 3,29	2,49	15,35

Tabla 64. Parámetros de adaptación a la oscuridad *sin optimizar* en la segunda medida, extraídos de RapiDA, para el análisis de repetibilidad V2 (n=21). Media \pm desviación estándar, mínimo y máximo.

Parámetros de AO	Unidad	$X \pm \sigma$	Mínimo	Máximo
CT	dB	18,84 \pm 2,72	14,34	25,10
CC	dB	-22,87 \pm 11,02	-57,34	-11,65
Tau	min	0,82 \pm 1,04	0,13	5,01
S2	dB/min	2,29 \pm 1,60	-2,09	5,00
Alpha	min	1,55 \pm 4,21	1,52	21,30

Tabla 65. Parámetros de adaptación a la oscuridad *optimizados* en la primera medida, extraídos de RapiDA V2, para el análisis de repetibilidad V2 (n=21). Media \pm desviación estándar, mínimo y máximo.

Parámetros de AO	Unidad	$X \pm \sigma$	Mínimo	Máximo
CT	dB	17,30 \pm 2,00	13,00	19,50
CC	dB	-20,92 \pm 4,31	-29,73	-14,00
Tau	min	0,59 \pm 0,23	0,20	1,30
S2	dB/min	2,98 \pm 1,13	0,00	4,78
Alpha	min	4,69 \pm 1,60	2,50	10,00



Tabla 66. Parámetros de adaptación a la oscuridad *optimizados* en la segunda medida, extraídos de RapiDA V2, para el análisis de repetibilidad V2 (n=21). Media \pm desviación estándar, mínimo y máximo.

Parámetros de AO	Unidad	$X \pm \sigma$	Mínimo	Máximo
CT	dB	17,80 \pm 2,27	13,50	24,94
CC	dB	-18,78 \pm 4,34	-26,50	-10,00
Tau	min	0,58 \pm 0,21	0,20	1,02
S2	dB/min	2,64 \pm 1,12	0,00	4,50
Alpha	min	4,63 \pm 1,56	3,00	10,00

6.4.3. Análisis comparativo del Experimento 2 RapiDA V2: muestra final tras la racionalización de datos

6.4.3.1. Análisis comparativo y análisis de correlación entre la medida del diámetro pupilar mesópico, los grupos de edad y el factor DMAE

Se realizó, como se observa en la *Tabla 67* y en la *Tabla 68*, un análisis comparativo del diámetro pupilar medido en condiciones mesópicas en función de la edad y según el factor enfermedad (DMAE). Como se puede observar, el diámetro pupilar del grupo de jóvenes (6,50 mm) es significativamente mayor que el presentado por el grupo de mayores sanos (5,45 mm). Sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de mayores sanos y el grupo de mayores con DMAE (5,50 mm).

Tabla 67. Comparativa de la medida del diámetro pupilar entre jóvenes y mayores sanos (Media \pm desviación estándar y p-valor).

	Diámetro pupilar (mm)	p-valor
Jóvenes	6,50 \pm 0,80	0,0025
Mayores	5,45 \pm 0,84	



Tabla 68. Comparativa de la medida del diámetro pupilar entre mayores sanos y mayores con DMAE (Media \pm desviación estándar y p-valor).

	Diámetro pupilar (mm)	p-valor
Mayores	5,45 \pm 0,84	0,96
Mayores con DMAE	5,50 \pm 1,94	

En la *Tabla 69* se muestra el análisis de correlación (R) entre el diámetro pupilar y la edad, en el grupo de jóvenes (n=20) y en el grupo de mayores sanos (n=10). Como se observa, no existe correlación estadísticamente significativa.

Tabla 69. Análisis de correlación entre el diámetro pupilar y la edad y p-valor.

	Edad	R	p-valor
Diámetro pupilar	Jóvenes (n=20)	-0,42	0,06
	Mayores (n=10)	-0,23	0,52

En la *Tabla 70* y en la *Tabla 71*, se muestra el análisis de correlación (R) entre el diámetro pupilar y los diferentes parámetros de AO, en el grupo de jóvenes (n=20) y en el grupo de mayores sanos (n=10) respectivamente. Como se observa en la *Tabla 70*, existe una correlación positiva entre el diámetro pupilar y el parámetro Alpha.

Tabla 70. Análisis de correlación entre el diámetro pupilar y los parámetros de AO en el grupo de jóvenes (n=20) y p-valor.

	Parámetros de AO	R	p-valor
Diámetro pupilar	CT	-0,13	0,58
	CC	0,11	0,63
	Tau	0,04	0,88
	S2	-0,38	0,09
	Alpha	0,45	0,05



Tabla 71. Análisis de correlación entre el diámetro pupilar y los parámetros de AO en el grupo de mayores (n=10) y p-valor.

	Parámetros de AO	R	p-valor
Diámetro pupilar	CT	0,37	0,51
	CC	0,38	0,28
	Tau	-0,41	0,23
	S2	0,25	0,48
	Alpha	-0,38	0,27

6.4.3.2. Análisis comparativo y análisis de correlación entre los diferentes parámetros de AO y los grupos de edad y el estado de la retina (DMAE)

Por un lado, en la *Tabla 72* se muestra una comparativa, entre el grupo de jóvenes (n=25) y el grupo de mayores (n=12), para cada parámetro de AO estudiado. Por otro lado, en la *Tabla 73* se muestra una comparativa entre el grupo de mayores sanos (n=12) y el grupo de mayores con DMAE (n=4).

El grupo de jóvenes, tal y como era de esperar, mostró un valor de CT mayor, que el grupo de mayores y mayor aún que el grupo con DMAE. Lo que quiere decir que el grupo de jóvenes necesitó una intensidad de estímulo inferior que los otros grupos para poder generar una respuesta. A pesar de la importancia clínica que supone este hecho, no se puede considerar estadísticamente significativa. Para la variable CC, no existieron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de edad y para el factor DMAE. Para la variable Tau, no se pudo afirmar que entre el grupo de jóvenes y de mayores sanos existan diferencias, sin embargo, comparando el grupo de mayores sanos con el grupo de mayores con DMAE se observaron valores diferentes. Lo que indica que, los conos del grupo de mayores con DMAE tardan en regenerarse más que los conos del grupo de mayores sanos, con un intervalo de confianza del 95%. Otro valor esperado es el que aporta S2; los jóvenes fueron los que mostraron una recuperación de los bastones más rápida (valor de S2 superior= $3,20 \pm 0,52$ dB/min) en comparación con los otros grupos de edad de mayores, tanto sanos ($2,78 \pm 0,63$ dB/min) como con DMAE ($1,45 \pm 1,08$ dB/min). A pesar de ello, solo existen diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de mayores, con un intervalo de confianza del 95%. El comportamiento del parámetro Alpha es semejante entre jóvenes y mayores sanos, sin



embargo, entre los dos grupos de mayores las diferencias son significativas, lo que indica que el factor DMAE es el responsable del aumento del parámetro Alpha.

Tabla 72. Comparativa de grupos de jóvenes y de mayores sanos por cada variable de AO estudiada (Media \pm desviación estándar, diferencia entre medias e intervalo de confianza).

	CT (dB)	CC (dB)	Tau (min)	S2 (dB/min)	Alpha (min)
Jóvenes (n=25)	17,96 \pm 2,04	-20,37 \pm 5,48	0,55 \pm 0,21	3,20 \pm 0,52	4,14 \pm 0,88
Mayores (n=12)	16,70 \pm 1,84	-25,49 \pm 10,07	0,49 \pm 0,16	2,78 \pm 0,63	4,19 \pm 0,56
Diferencia entre medias	1,26	5,12	0,06	0,42	-0,05
Intervalo de confianza 95%	-0,37 2,88	-0,58 10,81	-0,11 0,23	-0,08 0,92	-0,85 0,75

Tabla 73. Comparativa del grupo de mayores con el grupo de mayores con DMAE por cada variable de AO estudiada (Media \pm desviación estándar, diferencias de medias e intervalo de confianza).

	CT (dB)	CC (dB)	Tau (min)	S2 (dB/min)	Alpha (min)
Mayores (n=12)	16,70 \pm 1,84	-25,49 \pm 10,07	0,49 \pm 0,16	2,78 \pm 0,63	4,19 \pm 0,56
Mayores con DMAE (n=4)	15,93 \pm 2,30	-19,80 \pm 3,71	0,82 \pm 0,34	1,45 \pm 1,08	6,70 \pm 2,20
Diferencia entre medias	-0,78	5,69	0,33	-1,33	2,51
Intervalo de confianza 95%	-3,45 1,89	-3,68 15,05	0,049 0,61	-2,15 -0,52	1,2 3,82

En las Figuras 99, 100, 101, 102 y 103 se muestran, gráficamente, la media y desviación estándar del valor CT, CC, Tau, S2 y Alpha, respectivamente, en el grupo de jóvenes (n= 25), en el grupo de mayores (n=12) y en el grupo de mayores con DMAE (n=4).

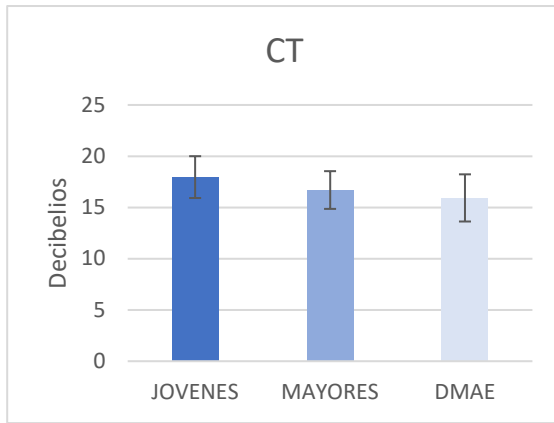


Figura 99. Representación gráfica de la media y desviación estándar del parámetro CT por grupos de edad y estado de la retina: jóvenes (n=25), mayores (n=12) y mayores con DMAE (n=4).

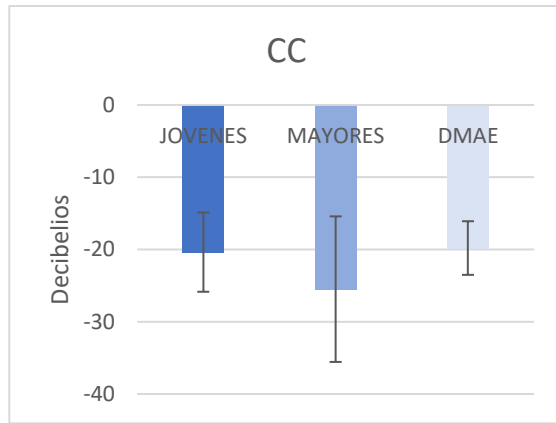


Figura 100. Representación gráfica de la media y desviación estándar del parámetro CC por grupos de edad y estado de la retina: jóvenes (n=25), mayores (n=12) y mayores con DMAE (n=4).

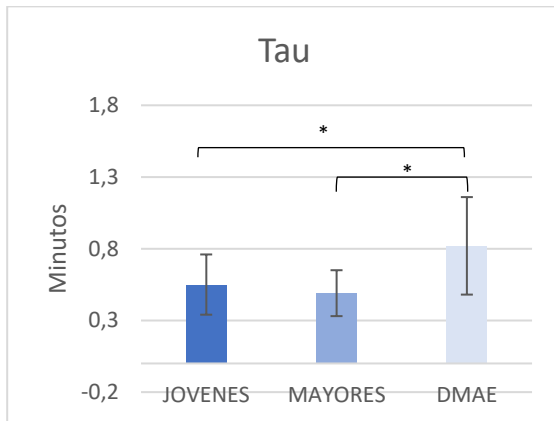


Figura 101. Representación gráfica de la media y desviación estándar del parámetro Tau por grupos de edad y estado de la retina: jóvenes (n=25), mayores (n=12) y mayores con DMAE (n=4). * = p-valor <0,05.

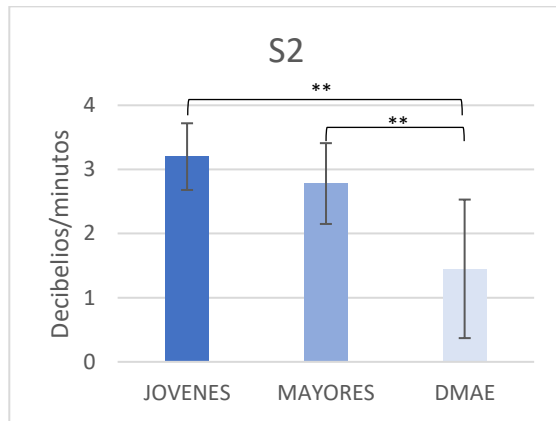


Figura 102. Representación gráfica de la media y desviación estándar del parámetro S2 por grupos de edad y estado de la retina: jóvenes (n=25), mayores (n=12) y mayores con DMAE (n=4). **=p-valor <0,01.

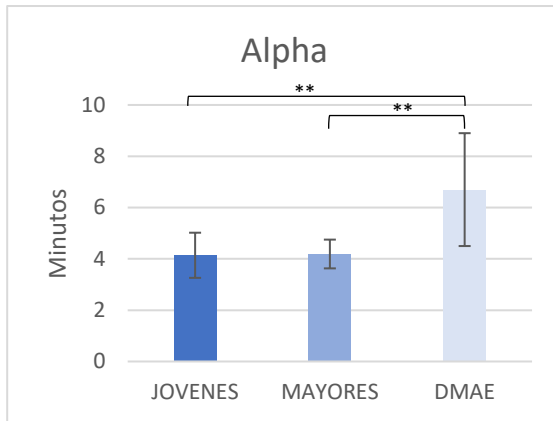


Figura 103. Representación gráfica de la media y desviación estándar del parámetro Alpha por grupos de edad y estado de la retina: jóvenes (n=25), mayores (n=12) y mayores con DMAE (n=4). **=p-valor <0,01.

En la *Tabla 74* y en la *Tabla 75* se muestra el análisis de correlación (R) entre los grupos de edad y los diferentes parámetros de AO. En el grupo de mayores, existe una relación entre la edad y el parámetro S2, por lo que, a medida que aumenta la edad, S2 disminuye.

Tabla 74. Análisis de correlación entre la edad en el grupo de jóvenes y los parámetros de AO y p-valor (n=25).

	Parámetros de AO	R	p-valor
Edad - jóvenes (n=25)	CT (dB)	0,13	0,51
	CC (dB)	-0,11	0,57
	Tau (min)	0,23	0,28
	S2 (dB/min)	0,14	0,48
	Alpha (min)	0,00	0,96



Tabla 75. Análisis de correlación entre la edad en el grupo de mayores y los parámetros de AO y p-valor (n=12).

	Parámetros de AO	R	p-valor
Edad - mayores (n=12)	CT (dB)	0,12	0,71
	CC (dB)	-0,04	0,90
	Tau (min)	0,40	0,19
	S2 (dB/min)	-0,60	0,03
	Alpha (min)	0,16	0,60

6.4.4. Análisis de repetibilidad del Experimento 2 RapiDA V2: muestra final tras la racionalización de datos

Para conocer la repetibilidad del instrumento, 21 de los participantes repitieron la prueba en dos visitas en las mismas condiciones. Se realizó el coeficiente de correlación de interclase para cada uno de los parámetros que aporta el instrumento (CT, CC, Tau, S2 y Alpha), considerando fuertemente correlacionados los que presentaron un coeficiente igual o superior a 0,7.

En la *Tabla 76.*, se muestran el coeficiente de correlación interclase (ICC) y p-valor de los diferentes parámetros de adaptación a la oscuridad (CT, CC, Tau, S2 y Alpha) sin optimizar, para los 21 usuarios. En la *Tabla 77*, se exponen el coeficiente de correlación interclase (ICC) y p-valor de los diferentes parámetros de adaptación a la oscuridad (CT, CC, Tau, S2 y Alpha) tras el proceso de optimización explicado con anterioridad, para los 21 usuarios. Se observa en los parámetros optimizados una mejoría en la repetibilidad, excepto en el parámetro TAU. Los parámetros S2 y Alpha, considerados los de mayor relevancia clínica, muestra una correlación fuerte.

Tabla 76. Análisis de repetibilidad con los valores de AO sin optimizar (n=21).

Parámetros de AO	ICC	p-valor
CT (dB)	0,35	0,06
CC (dB)	-0,10	0,58
Tau (min)	0,73	<0,001
S2 (dB/min)	0,80	<0,001
Alpha (min)	0,68	<0,001



Tabla 77. Análisis de repetibilidad con los valores de AO optimizados (n=21).

Parámetros de AO	ICC	p-valor
CT (dB)	0,58	0,002
CC (dB)	0,17	0,21
Tau (min)	0,60	0,002
S2 (dB/min)	0,80	<0,001
Alpha (min)	0,89	<0,001

Es importante destacar la mejora que ha experimentado el instrumento en su versión 2 con respecto al instrumento en su versión 1. Este hecho se muestra en el análisis de repetibilidad realizado con ambos instrumentos (*Tabla 78*).

Tabla 78. Comparativa de la repetibilidad, con los datos optimizados, obtenida con RapiDA V1 y con RapiDA V2.

Parámetros de AO	CI RapiDA V1 (n=40)	CI RapiDA V2 (n=21)
CT (dB)	0,18	0,58
CC (dB)	0,20	0,17
Tau (min)	0,14	0,60
S2 dB/min	0,36	0,80
Alpha (min)	0,47	0,89

Para una mejor comprensión de los resultados de la repetibilidad, a continuación, se exponen cinco gráficas de Bland-Altman para cada uno de los cinco parámetros de AO estudiados (CT, CC, Tau, S2 y Alpha). En las Figuras 104, 105, 106, 107 y 108 se representan gráficamente los resultados de la primera medida frente a los resultados de la segunda medida obtenidos con RapiDA V2. Para un entendimiento sencillo de las gráficas de Bland-Altman; en el eje abscisas se representa la media entre la medida 1 y la medida 2 para cada sujeto. En eje de ordenadas se representa la diferencia entre cada una de las dos medidas de cada sujeto. La línea granate es el promedio de todas las diferencias individuales de cada pareja.

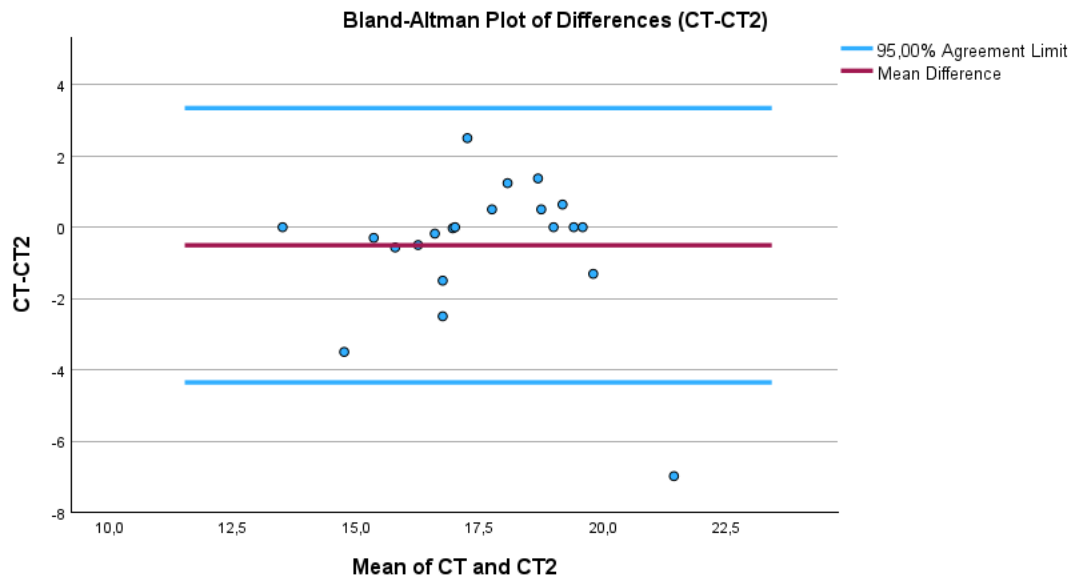


Figura 104. Repetibilidad del parámetro CT mediante análisis de Bland-Altman (n=21).

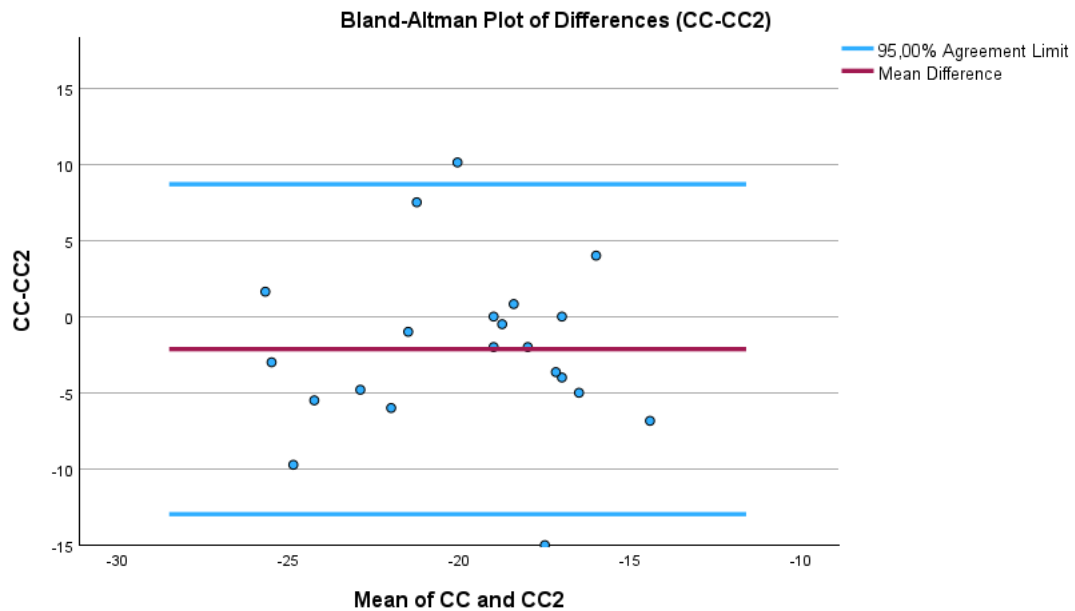


Figura 105. Repetibilidad del parámetro CC mediante análisis de Bland-Altman (n=21).

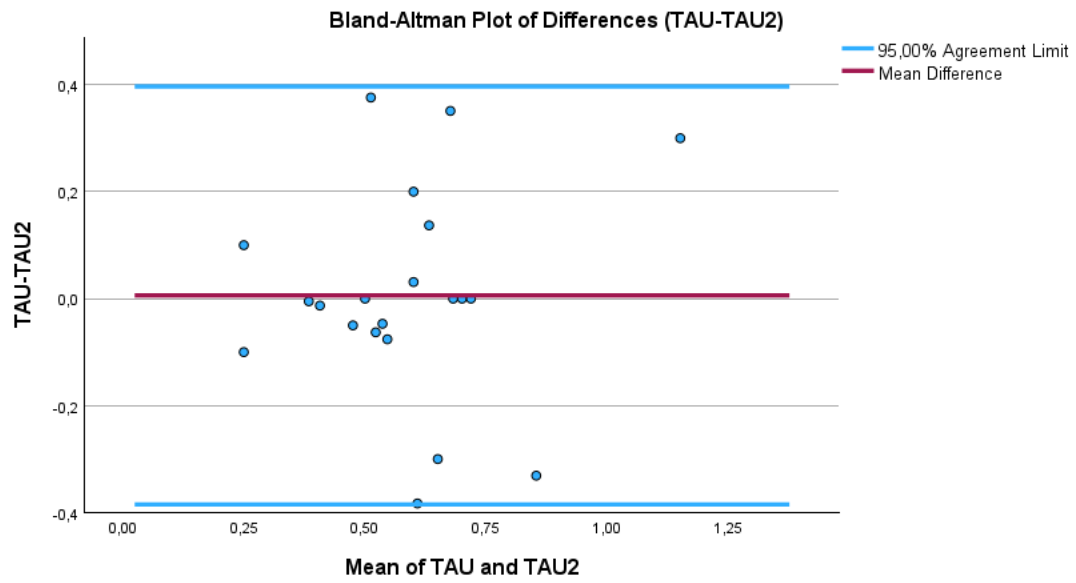


Figura 106. Repetibilidad del parámetro Tau mediante análisis de Bland-Altman (n=21).

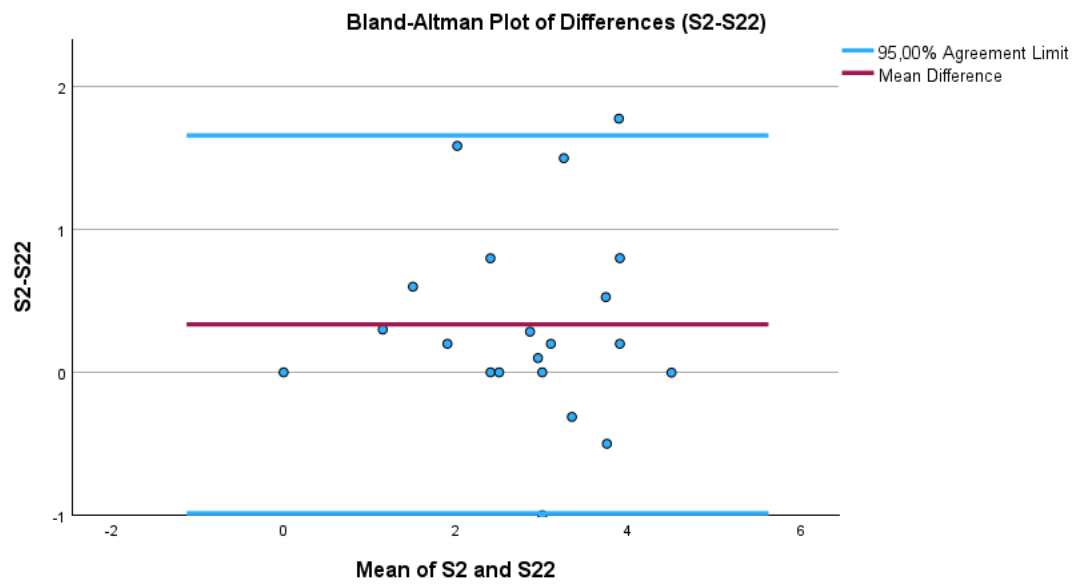


Figura 107. Repetibilidad del parámetro S2 mediante análisis de Bland-Altman (n=21).

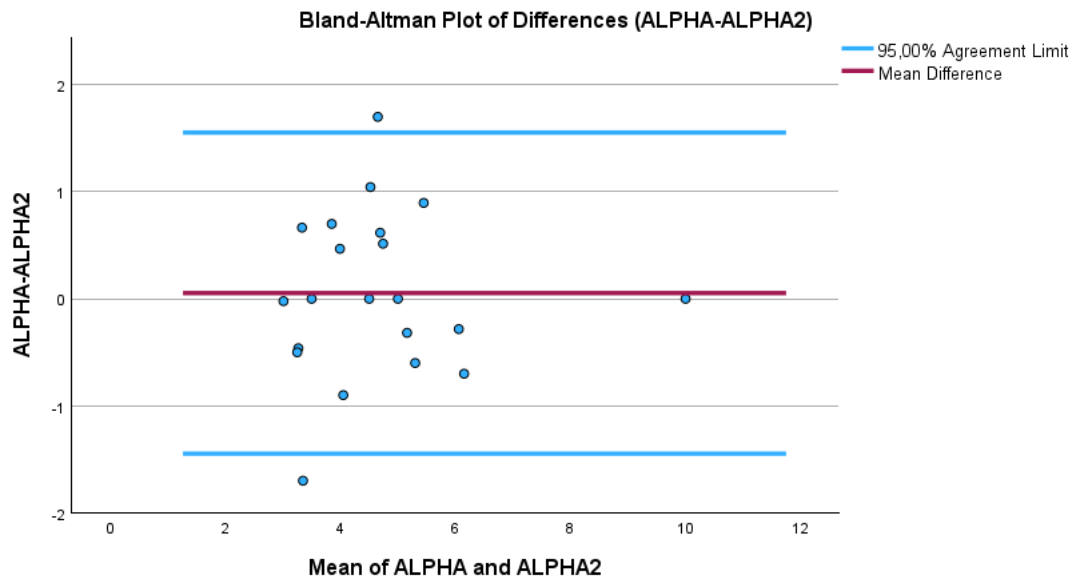


Figura 108. Repetibilidad del parámetro Alpha mediante análisis de Bland-Altman (n=21).

7.0. DISCUSIÓN



7.0. DISCUSIÓN

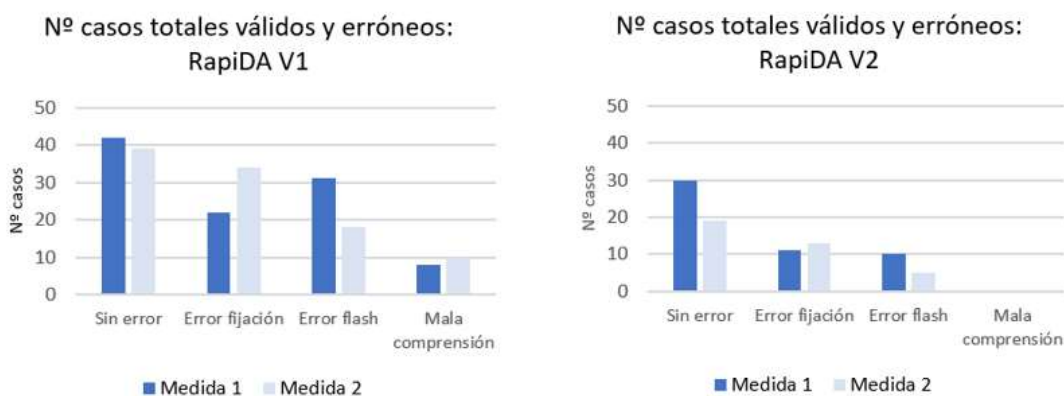
En este apartado de discusión se van a tratar las dos versiones V1 y V2 del adaptómetro RapiDA de manera conjunta, en todos los epígrafes, para una mejor comprensión de la evolución del desarrollo del instrumento.

Análisis de las curvas de AO obtenidas y racionalización de la muestra

Uno de los principales aspectos a considerar en esta Tesis Doctoral, fue investigar la causa de la pérdida del tamaño muestral, fundamentalmente cuando se utilizó RapiDA V1, en la que se pasó de una muestra conformada por 103 participantes a una muestra de 71 usuarios. Por su parte, con RapiDA V2, se pasó de 51 participantes a 41 usuarios. Tal y como se indica en los *apartados 5.1.1.4 y 5.4.1.2.* de la metodología, se analizaron individualmente las curvas de AO de cada participante y se clasificaron según la calidad de respuesta que aportaban. De forma que, se consideraron no válidas aquellas curvas que no presentaban todos los parámetros de AO distinguibles. En la *Tabla 79* y en la *Figura 109.A.* y *Figura 109.B.*, se recogen, a modo de recuerdo, el número de casos totales de las curvas de AO consideradas válidas y el número de curvas con los diferentes tipos de errores encontrados, en las dos versiones del instrumento (RapiDA V1 y RapiDA V2). Como se observa, en el caso de RapiDA V1 más de la mitad de las curvas presentaron algún tipo de error, siendo las principales causas, las pérdidas de fijación por parte del participante y el blanqueamiento inadecuado. Con RapiDA V2, a pesar de que continuó existiendo un alto porcentaje de errores, en este sentido, se observó una importa mejora. En otros estudios como el de Jackson et al.,2014 en el que se midió la AO mediante el instrumento AdaptDx, también se excluyó a parte del tamaño muestral por presentar una alta tasa de errores de fijación.⁷³

**Tabla 79.** Número de casos totales que realizaron de forma válida y errónea, la primera y la segunda medida, con los instrumentos RapiDA V1 y RapiDA V2.

Calidad de las curvas de AO (%)	RapiDA V1	RapiDA V2	RapiDA V1	RapiDA V2
	Medida 1 (n= 103)	Medida 1 (n=51)	Medida 2 (n=101)	Medida 2 (n=37)
Sin error	41% (n=42)	59% (n=30)	39% (n=39)	51% (n=19)
Error de fijación	21% (n=22)	21% (n=11)	34% (n=34)	35% (n=13)
Error en el flash	30% (n=31)	20% (n=10)	18% (n=18)	14% (n=5)
Respuesta aleatoria	8% (n=8)	0% (n=0)	10% (n=10)	0% (n=0)

**Figura 109. (A)** Número de casos totales que realizaron de forma válida y errónea la primera medida (n=103) y la segunda medida (n=101), con RapiDA V1. **(B)** Número de casos totales que realizaron de forma válida y errónea la primera medida (n=51) y la segunda medida (n=37), con RapiDA V2.

Además, tras la investigación realizada en esta Tesis Doctoral se han observado tres factores, que pueden explicar el alto porcentaje de errores de fijación y de errores en el flash: la incorrecta alineación del ojo del observador con el punto de fijación, los pequeños movimientos en la posición de los ojos o de la cabeza del observador durante el proceso de la prueba y la pérdida de fijación o parpadeo en el momento del disparo del flash fotoblanqueador. Este último factor podría generar además de pérdidas de fijación durante la prueba, un incorrecto blanqueamiento de los fotorreceptores y, por tanto, una respuesta con una baja fiabilidad. Si estos errores hubieran sido controlados, las pérdidas en el tamaño muestral hubieran sido menores. Este hecho induce a fortalecer la necesidad de controlar la fijación en la versión definitiva de RapiDA, mediante la implementación de:

1. Un sistema de control de fijación o de seguimiento ocular "eye tracking".



2. Una cámara para observar, desde fuera, los movimientos oculares.
3. Un reposacabezas para la correcta posición de la frente y de la barbilla.

En la actualidad existen instrumentos oftalmológicos y optométricos que emplean el control de la fijación del usuario, por parte del examinador o del propio instrumento. Instrumentos como el Humphrey modificado empleado por Jackson., 1999 o por Owsley et al., 2007 y el CRT modificado desarrollado por Dimitrov.,2008 incorporan una cámara de vídeo infrarroja para controlar la fijación y un sistema de EyeTracker para controlar el tamaño pupilar.^{4,14} Además, esta tecnología se puede encontrar en adaptómetros digitales, semejantes a RapiDA, entre los que destacaría el empleado por Jackson et al.,2014 denominado AdaptDX.^{65,73} Recientemente, Oertli et al., 2023 ha desarrollado un nuevo método para medir la AO mediante el microperímetro MAIA, que permite realizar las medidas de AO en pacientes que presentan problemas en la fijación. Este dispositivo basa su análisis en los resultados de una perimetría sobre un registro retinográfico. Además, este instrumento es capaz de seguir y registrar el movimiento de la retina mientras se realizan las pruebas.¹⁰⁸ La incorporación de un reposacabezas, para la adecuada posición de la frente y la barbilla es frecuente en la mayoría de los instrumento optométricos y oftalmológicos.

Influencia del diámetro pupilar en la curva de AO

En los experimentos de esta Tesis Doctoral se analizó la muestra dividiéndola en función de la edad: en jóvenes y mayores y, por otro lado, en el segundo experimento se consideró, entre el grupo de mayores, el factor DMAE. Es importante aclarar que, en ninguno de los experimentos realizados en esta Tesis, se dilataron las pupilas de los participantes. Se han identificado estudios en los que no se dilataron las pupilas de los sujetos como en los trabajos de Brown et al., 1985 y Patryas et al., 2013^{6,10} y, por el contrario, otras investigaciones que optaron por dilatar la pupila para tener un control más exhaustivo en las mediciones de la adaptación a la oscuridad, como son las reportadas por Rodrigo-Díaz., 2017 y otras muchas.^{4,14,61,65,69,73,108-110} Para conocer la influencia del diámetro pupilar en los diferentes grupos de edad estudiados, se realizaron dos análisis:

En primer lugar, se comparó el diámetro pupilar entre los grupos de edad, con las dos versiones del instrumento. En el experimento 1: RapiDA V1, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el diámetro pupilar mesópico entre los grupos de jóvenes y



DISCUSIÓN

mayores. Este hallazgo podría estar relacionado con el rango de edad de los grupos estudiados. Estos datos son consistentes con los resultados reportados por Tahir., 2016 y Rodrigo-Díaz., 2019, quienes tampoco encontraron diferencias significativas en el diámetro pupilar entre jóvenes y mayores. Es importante destacar que, en ambos estudios, se dilataron las pupilas de los participantes cuando su diámetro era inferior a 4 mm, lo cual podría haber influido en los resultados obtenidos. En contraste, en el Experimento 2: RapiDA V2, el diámetro pupilar del grupo de jóvenes (6,50 mm) fue significativamente mayor que el observado en el grupo de mayores sanos (5,45 mm). Este hallazgo es consistente con los estudios previos que han documentado una tendencia a la disminución del diámetro pupilar con la edad. Sin embargo, en este mismo experimento, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de mayores sanos y el grupo de mayores con DMAE (5,50 mm), lo que sugiere que la presencia de DMAE no tiene un impacto notable en el diámetro pupilar, al menos, en las condiciones evaluadas. Estos resultados subrayan la complejidad de los factores que pueden influir en el diámetro pupilar, tales como la edad, la salud ocular y el tipo de procedimiento utilizado, lo que debe ser considerado al interpretar los datos obtenidos en estudios de este tipo. Por su parte, en el estudio clásico de Brown et al., 1985, analizando la AO entre un grupo de mayores con DMAE y un grupo control, sin midriasis inducida farmacológicamente, encontraron que el grupo control presentó un tamaño pupilar medio superior (3,7 mm) al grupo con DMAE (3,0 mm), a pesar de que el grupo con DMAE tenía una edad ligeramente mayor. Los autores señalaron que la disminución del tamaño pupilar en los pacientes con DMAE podría reducir la intensidad del blanqueamiento, pero, incluso considerando este factor, la sensibilidad retiniana seguía siendo peor en el grupo con DMAE. Esto sugiere que otros factores, además del tamaño pupilar, contribuyeron a la disminución de la sensibilidad retiniana.

En segundo lugar, se estudió la correlación entre la edad y el diámetro pupilar. En ambos experimentos: en el experimento 1, se observó una inesperada correlación negativa entre la edad y el diámetro pupilar en el grupo de jóvenes. Por su parte en el experimento 2, no se encontraron correlaciones significativas en ninguno de los dos grupos de edad estudiados (jóvenes y mayores sanos).

Por último, para conocer la influencia del diámetro pupilar en los parámetros de la curva de AO, se realizó otro análisis de correlación. Únicamente se observó en el Experimento 2: RapiDA V2, una correlación positiva entre el punto Alpha y el diámetro pupilar en el grupo de jóvenes. Hecho que era de esperar ya que se sabe que el punto Alpha está controlado por la intensidad del



blanqueamiento y la intensidad de blanqueamiento aumenta con el diámetro de la pupila. Sin embargo, para otras medidas de AO, no se observó correlación con los cambios en el diámetro pupilar en ninguno de los grupos estudiados, por lo que sería importante realizar investigaciones adicionales para determinar la importancia de la posible correlación.

Para un uso exitoso del adaptómetro RapiDA en el futuro, se sugiere que se ajuste la intensidad del flash según el tamaño pupilar de los participantes. Este ajuste permitirá mejorar la repetibilidad de las medidas, lo cual es fundamental para obtener datos más confiables en estudios de AO.

Influencia de la edad en la curva de AO

La adaptación a la oscuridad se ha estudiado para analizar los cambios no patológicos que surgen por el envejecimiento normal y ayudar, de esta forma, a encontrar métodos eficaces para evaluar la detección de la DMAE en su etapa más temprana. Por un lado, en esta Tesis Doctoral, se realizó un estudio comparativo entre los parámetros de AO estudiados y los diferentes grupos de edad, con las dos versiones de RapiDA. No se determinaron diferencias estadísticamente significativas entre jóvenes y mayores en las medidas de AO, en ninguna de las dos versiones, exceptuando el valor de Tau medido mediante RapiDA V1.

Por otro lado, en esta Tesis Doctoral, se realizó otro análisis estadístico para saber si existía relación entre el parámetro edad y los diferentes parámetros de AO, en el grupo de jóvenes y en el grupo de mayores sanos, con las dos versiones del instrumento. Mediante RapiDA V1 se observó una correlación negativa entre la edad y el parámetro CC, para el grupo de jóvenes y una correlación positiva entre la edad y el parámetro CT, en el grupo de mayores. En las medidas realizadas mediante RapiDA V2 se observó una correlación negativa entre la edad y S2, en el grupo de mayores sanos. A continuación, se exponen estudios que relacionan la edad con las medidas de AO.



DISCUSIÓN

Ya, en 1955, el grupo de investigación liderado por McFarland y Fisher, realizaron una serie de experimentos en los que se estudió la AO en función de la edad para evaluar su visión nocturna. Uno de los experimentos estuvo compuesto por 188 participantes jóvenes y adultos con edades comprendidas entre los 20 y 47 años, a su vez se dividieron en 5 subgrupos, tal y como se observa en la *Figura 110*. Se

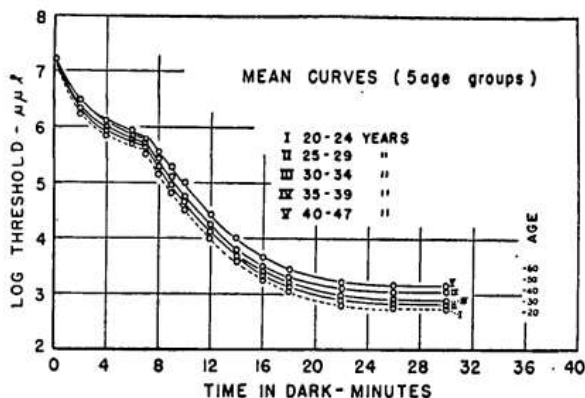


Figura 110. Experimento 1: curvas de AO medias en 5 grupos de edad. Fuente: McFarland y Fisher, 1955.

concluyó que, a medida que aumentaba la edad, era necesario aplicar estímulos con una mayor intensidad para generar una respuesta, por lo que se determinó que la sensibilidad de los más mayores fue menor. Además, también se observó que la aparición del punto Alpha se retrasaba a medida que aumentaba la edad.³ Cabe llamar la atención que en estos experimentos se realizaron con un grupo de personas cuyo rango de edad, se considerarían en la investigación de esta Tesis Doctoral, dentro del grupo de jóvenes (rango establecido de 18 a 49 años).

En la misma línea de investigación, Sturr et al., en 1997 midió la AO en 40 observadores sanos, de los cuales 26 eran jóvenes (edad media 24,1 años; rango 20-30 años) y 14 eran mayores (edad media 72,6 años; rango 62-84 años). Para medir la AO se empleó un sistema óptico computarizado, donde se proyectó una luz de fijación de color rojo y los estímulos fueron proyectados a 10 grados en el meridiano horizontal de la zona nasal del observador. Los resultados de este estudio mostraron umbrales luminosos absolutos escotópicos significativamente más altos en los observadores mayores en comparación con los observadores jóvenes. En este experimento, realizaron un reajuste de 0,05 unidades logarítmicas/década, en el grupo de mayores, para minimizar los efectos del aumento del umbral escotópico producidos por la miosis senil. Además, también se controló el posible efecto de la opacidad del cristalino. Después de controlar estos dos efectos, se observó, a diferencia de los resultados de esta Tesis Doctoral que la recuperación de la sensibilidad mediada por los bastones (S2) para el grupo de mayores fue de 0,39 unidades logarítmicas menor que en los observadores jóvenes. Los autores apuntan que esta diferencia de sensibilidad puede estar relacionada con la pérdida de función neuronal del sistema de los bastones, producida en el envejecimiento normal, sobre todo después de los 64 años.⁵



DISCUSIÓN

Por su parte, en el estudio de Jackson et al., en 1999, se examinaron a 94 participantes con edades comprendidas entre 20 y 80 años. Su objetivo fue evaluar la tasa de recuperación de la sensibilidad mediada por bastones, después de la exposición a un flash del 98% de blanqueamiento, mediante un campímetro Humphrey modificado. Los resultados

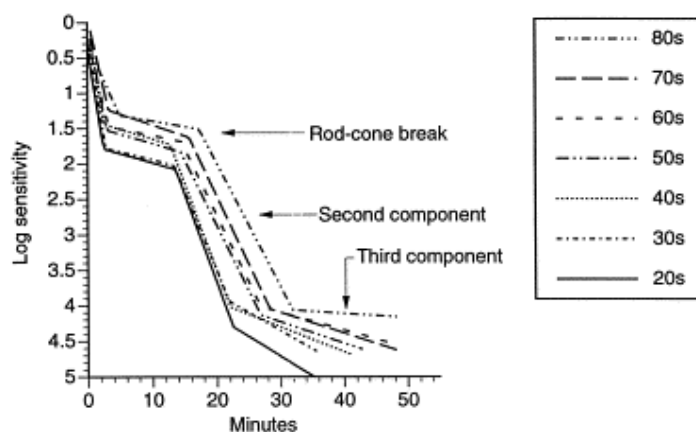


Figura 111. Curvas de AO en función de las décadas. Fuente: Jackson,1999.

indicaron que en el proceso del envejecimiento se experimenta una desaceleración de la adaptación a la oscuridad mediada por bastones que puede atribuirse a la regeneración tardía de la rodopsina. En la *Figura 111* se representa la curva de AO en función de las décadas. Como se observa, las funciones se desplazan hacia la derecha a medida que aumenta la década, lo que indica una mayor lentitud en la recuperación de la AO por el envejecimiento normal. Todos los parámetros estudiados en este estudio y en contraposición con los obtenidos en esta Tesis Doctoral, cambiaron con la edad: el punto Alpha aumentó 39,0 segundos por década y S2 disminuyó 0,02 unidades logarítmicas/min por década.^{4,34} En la *Figura 112.A.* se presenta un diagrama de dispersión en el que se observa el retraso del punto Alpha con relación a la edad. En la *Figura 112.B.* se presenta un diagrama en el que se observa la disminución de S2 a medida que aumenta la edad.

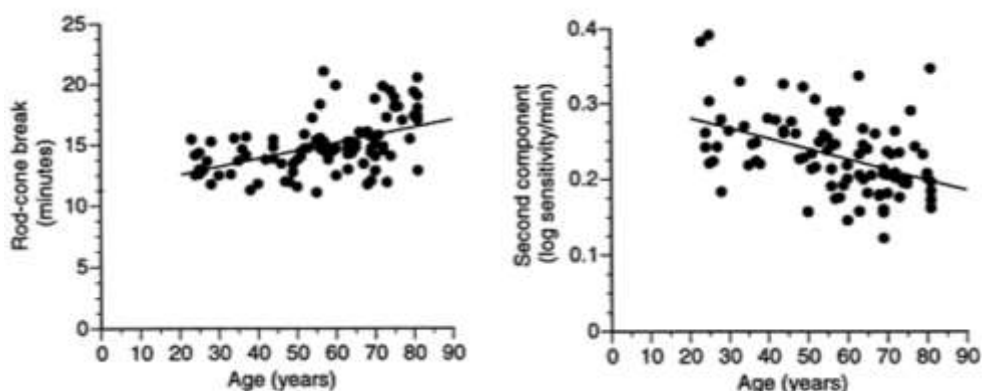


Figura 112. (A) Alpha en función de la edad. Fuente: Jackson, 1999. **(B)** S2 en función de la edad. Fuente: Jackson, 1999.



DISCUSIÓN

En estudios como el de Patryas et al., en 2013, examinaron a 33 participantes sanos y sin patologías oculares: 17 jóvenes (≤ 45 años, rango de edad 15-36 años) y 16 mayores (≥ 45 años, rango de edad 45-68 años). Los participantes fueron adaptados a la oscuridad durante cinco minutos. Tras la adaptación, se realizó un blanqueamiento mínimo del 30% del fotorreceptores mediante un flash electrónico de 0,9 ms de luz blanca (Nikon Speedlight SB-800, Tokio, Japón), aplicando una intensidad de $6,08 \log \text{ cd.s.m}^{-2}$. Posteriormente, a través de un monitor de rayos catódicos (CRT), se midió la recuperación de la sensibilidad mediante la presentación de estímulos visuales generados por un software y la presencia de un punto de fijación en forma de cruz y el estímulo a 11° en la zona inferior del punto de fijación. La prueba se completó en 30 minutos. Los resultados de este estudio (*Figura 113*) mostraron una recuperación de la sensibilidad de los bastones (S2) significativamente más lenta, en el grupo de mayores ($0,19 \pm 0,03 \log \text{ cd.m}^{-2}.\text{min}^{-1}$) en comparación con el grupo de jóvenes ($0,23 \pm 0,03 \log \text{ cd.m}^{-2}.\text{min}^{-1}$). Al igual que en RapiDA V2, se identificó una correlación negativa entre la edad y el parámetro S2, por lo que se confirma que a medida que aumenta la edad, disminuye S2. Cabe destacar que, estos pacientes no mostraron deficiencias en la AV ni patologías retinianas, previas a la realización de la prueba.^{6,34}

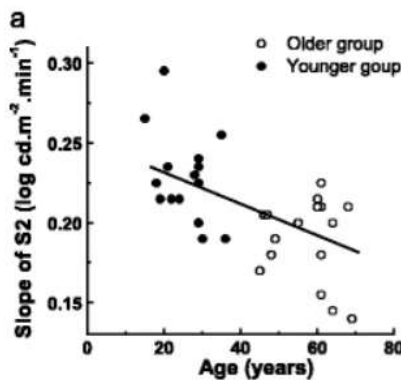


Figura 113. Diagrama de dispersión de S2 en función de la edad. La línea representa una regresión negativa de S2 con respecto a la edad ($R = -0,62$ p-valor $< 0,0002$). Fuente: Patryas, 2013.

Owsley et al. en 2014, investigaron la relación de la AO mediada por bastones, en mayores con salud macular normal que posteriormente desarrollaron DMAE. La presencia y gravedad de la DMAE se determinó mediante retinografías, método actualmente considerado como Gold standard. La medida de AO se realizó mediante el instrumento AdaptDx. Se reclutaron a 381 participantes con más de 60 años y salud macular normal. El parámetro de medida de la AO que

ellos analizaron fue el “Tiempo de intersección de bastones: “RIT”. El “RIT” se define como la duración necesaria para que la sensibilidad se recupere 3 unidades logarítmicas de atenuación. Este umbral está situado en la segunda mitad de la fase de recuperación de los bastones (S2) y se consideró anormal un valor $\geq 12,3$ minutos. Observaron que 82 del total de usuarios mostró una AO anormal ($18,3 \pm 8,6$ minutos), a pesar de tener una salud macular normal. El resto de los participantes, mostraron una AO normal ($9,1 \pm 1,5$ minutos), tal y como se esperaba. En la *Figura 114* se observa un ejemplo de dos personas con salud macular normal, pero con AO diferentes, siendo una normal y otra anormal. El grupo de personas con una AO anormal tenía edades superiores al grupo de AO normal, por lo que, una vez más, se confirma que la AO se ralentiza con el envejecimiento normal y que, además, puede ser considerado como marcador de la DMAE temprana, anteponiéndose a los signos en retina. ⁷

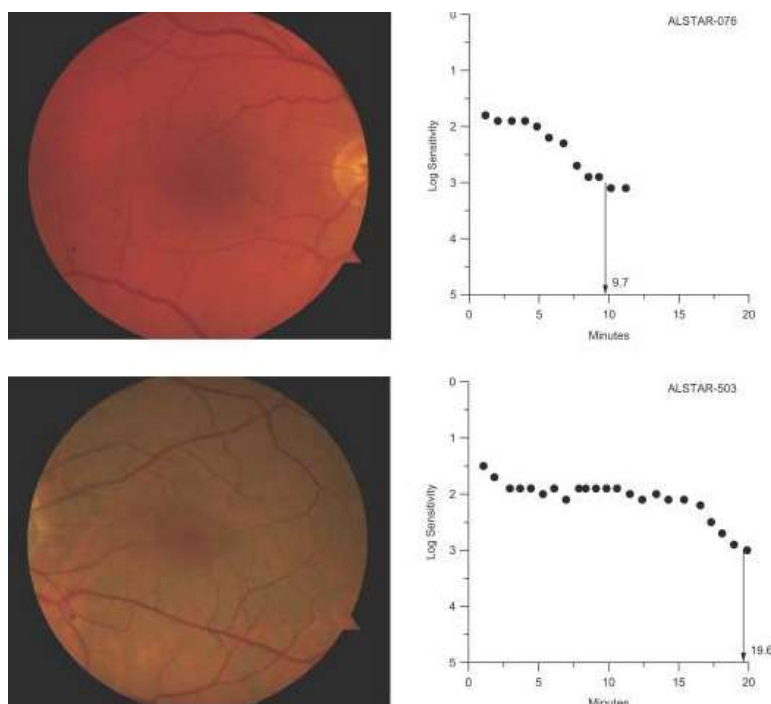


Figura 114. Imagen superior: retinografía de un participante de 75 años con salud macular normal que tiene una AO mediada por bastones (RIT) normal. Imagen inferior: retinografía de un participante de 72 años que también tiene salud macular normal, pero que tiene una AO mediada por bastones (RIT) anormal. Fuente: Owsley, 2014.

Por su parte, Tahir et al., en 2017 compararon un grupo de jóvenes sanos ($n=15$) con otro grupo de mayores sanos ($n=15$). Midieron la AO con la técnica de CRT y mediante la presentación de un estímulo dual, en dos localizaciones del campo visual inferior (3° y $5,5^\circ$). Al igual que en esta Tesis Doctoral, no encontraron diferencias estadísticamente significativas en la recuperación de



la sensibilidad de los conos (CT) ni tampoco para el parámetro Alpha en ninguna de las dos localizaciones estudiadas. Sin embargo, se observaron diferencias significativas en la recuperación de la sensibilidad de los bastones (S2), en las dos localizaciones estudiadas, siendo más lenta en el grupo de mayores.⁵⁸

Recientemente, Taylor et al., 2023 evaluaron la AO en 96 sujetos sanos de entre 19 y 85 años (grupo de sanos <60 años y grupo de mayores >60 años), utilizando las gafas de realidad virtual Magic Leap 1 y el software de Heru re: Vive. Observaron umbrales de sensibilidad escotópicos significativamente superiores en los mayores de 60 años; por lo que, nuevamente se confirma la AO ralentizada característica del envejecimiento normal.¹¹¹

Como se ha visto, desde los inicios a mediados del S.XX hasta la actualidad, la mayoría de los estudios concluyen la pérdida de la sensibilidad escotópica relacionada con el envejecimiento. Sin embargo, como se dijo anteriormente, RapiDA en ninguna de sus dos versiones mostró diferencias estadísticamente entre grupos, tan solo en RapiDA V1 en el parámetro Tau fue significativamente superior en mayores que en jóvenes. La posible causa de estos datos podría ser debida a la selección de una muestra, con un rango de edad relativamente joven y poco representativa del envejecimiento actual de la población. Así, como se puede comprobar, en el experimento 1, el grupo de mayores presentaba una edad media de $60,10 \pm 6,77$ años y en el experimento 2 de $61,92 \pm 5,92$ años; en otros estudios la media de edad del grupo de mayores oscila entre 73 y 75 años.⁶⁵

Por su parte, datos similares a los obtenidos en esta Tesis Doctoral relativos a la relación entre el envejecimiento y la AO y, en contraposición a los artículos anteriores, se encontraron en los trabajos publicados por Pulos, E. en 1989, donde se seleccionaron a 23 sujetos con buena salud ocular con edades comprendidas entre 19 y 61 años. Sin embargo, la mayoría estaban en el rango de entre 30 a 50 años y solo un sujeto tenía 60 años. El instrumento que utilizaron para medir la adaptación a la oscuridad fue el instrumento Goldman-Weekers. En estos sujetos se controló la miosis senil y la densidad del cristalino. A pesar de ello, no se observaron cambios en la elevación del umbral de sensibilidad de los bastones típica del envejecimiento.¹¹² Siguiendo esta línea de investigación, Jackson et al., 2008, dividieron la muestra en tres grupos; el primero, compuesto por 8 jóvenes sanos con una edad media de $32,6 \pm 5,3$ años; el segundo grupo fueron 9 personas mayores con salud macular normal y edad media de $73,1 \pm 4,8$ años y el tercer grupo consistió en 17 personas mayores con DMAE y edad media de $75,1 \pm 6,4$ años. Midieron el "RIT" mediante el instrumento AdaptDx. Al igual que en esta Tesis Doctoral, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de jóvenes y mayores sanos. Sin



embargo, el instrumento mostró sensibilidad para distinguir entre mayores sanos y mayores con DMAE.⁶⁵ Este grupo de investigación en 2014, encontraron los mismos hallazgos.⁷³

Influencia de la DMAE en la curva de AO

RapiDA V2 demostró estar capacitado para indicar diferencias entre los grupos de personas mayores sanas y el grupo de personas mayores con DMAE, presentando en tres de sus cinco parámetros (Tau, S2 y Alpha) diferencias estadísticamente significativas con un intervalo de confianza del 95%.

Estudios clásicos ya abordaron los cambios que se producen en la adaptación a la oscuridad por la DMAE. En una investigación liderada por Brown et al. en 1985, se examinaron a cuatro sujetos con DMAE de 67 a 74 años y cinco sujetos sanos de entre 58 y 74 años. Para medir la AO emplearon un adaptómetro oscuro en forma de esfera de 50 cm de diámetro y presentaron estímulos verdes y rojos, en diferentes localizaciones del campo visual nasal, para estimular a conos y a bastones. Este grupo de investigación obtuvieron resultados, en algunos casos, similares a los de esta Tesis Doctoral; así, los pacientes con DMAE mostraron un retraso del punto Alpha y un tiempo de recuperación de los bastones significativamente más lento. Sin embargo, de forma contraria a los resultados de esta Tesis, indicaron un tiempo de recuperación de los conos, sin diferencias entre grupos.¹⁰

Owsley et al. en el año 2000, reclutaron 71 pacientes con DMAE temprana y 9 pacientes con DMAE avanzada. La muestra total de participantes con DMAE presentó una edad media de 74,5 \pm 6,6 años. Por otro lado, reclutaron a 12 usuarios sanos con una edad media de 71,3 \pm 5,0 años. Se midió la sensibilidad de recuperación a la luz y a la oscuridad mediante el instrumento Humphrey modificado. Para la medida de la adaptación a la oscuridad mediada por los bastones se utilizaron estímulos de 500 nm y para la medida de la adaptación a la luz mediada por los conos estímulos de 600 nm. Estos iban apareciendo en 51 puntos distribuidos en los 38º centrales de la retina del usuario. Se observó una recuperación de la sensibilidad en la oscuridad significativamente menor (p-valor=0,006) en pacientes con DMAE (42,4 \pm 8,1 dB) en comparación con el grupo sano (49,1 \pm 3,0 dB), lo que representa la disfunción de los bastones. (Figura 115.A.). Por otro lado, el grupo de DMAE también presentó una adaptación a la luz significativamente menor que el grupo de sanos, pero no tan diferente como la que mostraron en la oscuridad (17,9 \pm 2,5 dB frente a 20,1 \pm 1,2 dB; p-valor= 0,04). (Figura 115.B.).¹²

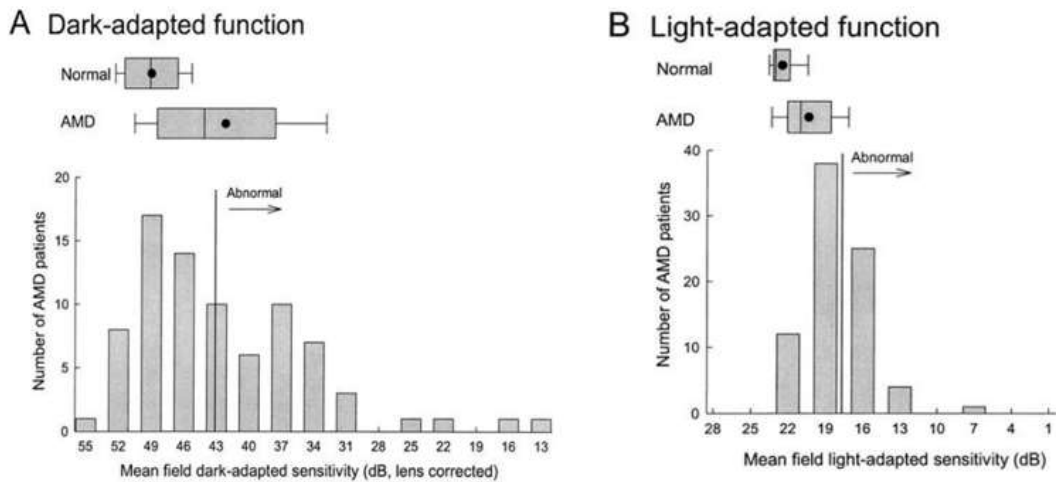


Figura 115. (A) Histogramas de frecuencia de la sensibilidad de recuperación a la oscuridad en decibelios **(B)** Histogramas de frecuencia de la sensibilidad de recuperación a la luz. Se muestra la distribución del grupo con DMAE en comparación con el grupo de sanos de la misma edad. Fuente: Owsley., 2000.

Owsley et al. en 2001 reclutaron a 20 adultos mayores con DMAE temprana y edad media de 75 ± 6 años y otros 16 adultos mayores con salud macular normal y con edad media de 72 ± 5 años. Los parámetros de AO fueron coincidentes con los estudiados en esta Tesis Doctoral; concretamente, S2 y Alpha. Como se observa en la *Figura 116*, el parámetro S2 presentó una recuperación de la sensibilidad significativamente mayor (p -valor= 0,0003) en el grupo de sanos ($0,23 \pm 0,04 \log_{10}$ unid/min) en comparación con en el grupo de mayores con DMAE ($0,15 \pm 0,04 \log_{10}$ unid/min). Para el parámetro Alpha la recuperación fue significativamente más lenta (p -valor= 0,0001), en el grupo con DMAE ($26,01 \pm 9,48$ minutos) en comparación con el grupo de sanos ($15,78 \pm 2,17$ minutos).¹⁵

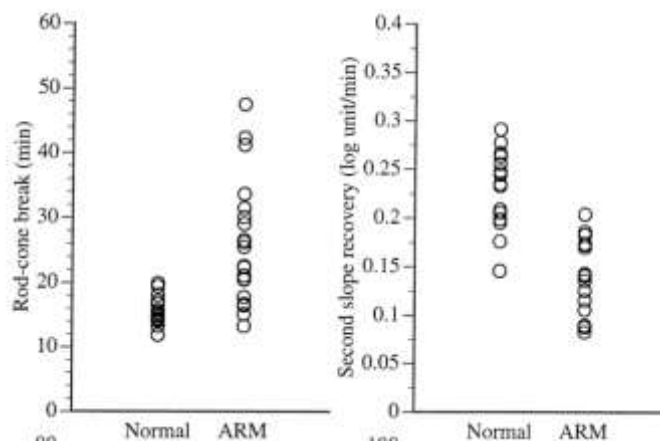


Figura 116. Imagen izquierda: Ruptura de cono-bastón (Alpha) del grupo control en comparación con el grupo con DMAE. Imagen derecha: Recuperación de la sensibilidad de los bastones (S2) del grupo control en comparación con el grupo con DMAE. Fuente. Owsley, 2001.



Otro estudio similar al realizado en esta Tesis Doctoral fue el llevado a cabo por Jackson en 2006, en el que evaluaron, mediante el instrumento Scotopic Sensitivity Tester-1 (SST-1), el diagnóstico de la DMAE temprana. Para ello, seleccionaron una muestra de 12 adultos jóvenes ($23,3 \pm 3,7$ años), 17 adultos mayores con salud retiniana normal ($69,2 \pm 5,4$ años) y 19 adultos mayores con DMAE temprana ($74 \pm 5,3$ años). Encontraron que, los adultos mayores con una salud retiniana normal mostraron una AO más lenta en comparación con los adultos jóvenes. Sin embargo, en contraposición con los resultados obtenidos en esta Tesis Doctoral, no se encontraron diferencias en la tasa de adaptación a la oscuridad entre los pacientes con DMAE temprana y los adultos mayores con una salud retiniana normal.⁹

El mismo grupo de investigación liderado por Owsley en 2007, realizaron otro estudio en el que se midió la AO mediante un campímetro Humphrey modificado, a 83 usuarios con DMAE temprana ($72,5 \pm 9,0$ años), intermedia ($75,9 \pm 9,4$ años) y avanzada ($68,8 \pm 7,1$ años) y a 43 participantes con salud macular normal, con edad media de $68,7 \pm 7,0$ años. Se midieron los mismos parámetros que se analizan en esta Tesis Doctoral y los resultados fueron iguales a los obtenidos con RapiDA V2 excepto para el parámetro Tau, es decir, en el estudio de Owsley no hubo diferencias estadísticamente significativas para los parámetros asociados a la función de los conos (CT y Tau) entre grupos. Sin embargo, hubo diferencias significativas, entre los cuatro grupos, para los parámetros involucrados en la función de los bastones: Alpha y S2. En la *Figura 117* se muestran cuatro curvas de AO representativas de cada grupo estudiado. Como se observa, la función es muy parecida para todos los grupos en la fase de los conos. Sin embargo, la fase de los bastones está afectada por la DMAE, incluso en los observadores con DMAE temprana e intermedia, donde Alpha se retrasa y la pendiente S2 es menos pronunciada, debido a la disminución de la sensibilidad de los bastones.⁶¹

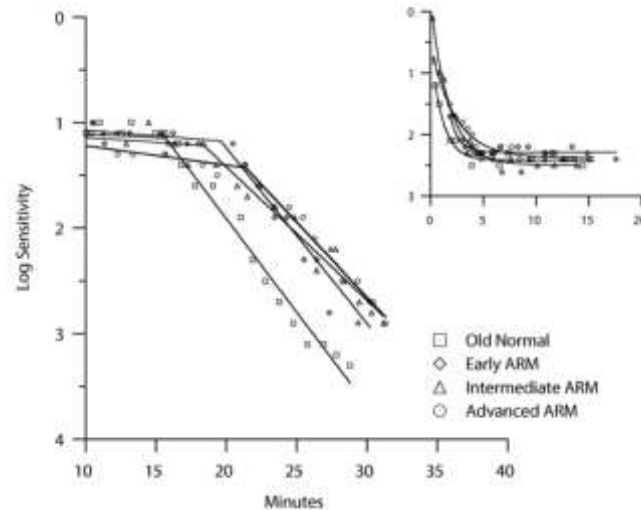


Figura 117. Curvas de AO representativa de los 4 grupos: uno con salud macular normal y los otros tres con DMAE temprana, intermedia y avanzada. Inset: fase de los conos. Fuente: Owsley et al, 2007.

Dimitrov., 2008 comparó, mediante una pantalla CRT, a un grupo de pacientes sanos ($n=22$) con una edad media de $66,8 \pm 5,9$ años frente a un grupo de pacientes con DMAE ($n= 27$) y edad media de $67,5 \pm 5,0$ años. El tiempo de recuperación de los conos fue significativamente más lento en los pacientes con DMAE, el umbral absoluto de conos fue el parámetro menos alterado, al igual que en los resultados de esta Tesis Doctoral, aun así, en este estudio fue estadísticamente significativo, situando a los pacientes con DMAE con una peor recuperación de los conos. El grupo control presentó un punto Alpha más rápido y una recuperación de la sensibilidad más rápida (S2) que el grupo con DMAE. En la *Figura 118* se muestra un ejemplo de las curvas de AO de 4 participantes con la misma edad: (A) un paciente control, (B), (C) y (D) pacientes con DMAE. Se observa como el paciente control muestra todos los parámetros de AO normales; mientras que, el resto de los participantes muestran un umbral de conos (CT) superior, un punto Alpha atrasado y la pendiente S2 con un umbral superior (recuperación de la sensibilidad más lenta). Incluso, en el caso del participante D, ni siquiera se observa el punto Alpha, dato semejante a uno de los participantes de 92 años de esta Tesis Doctoral.¹⁴

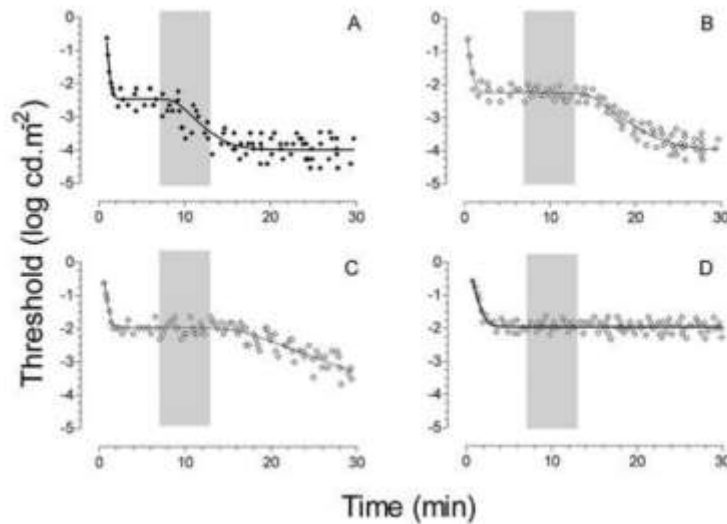


Figura 118. Curvas de AO de 4 participantes con la misma edad: (A) paciente control, (B), (C) y (D) pacientes con DMAE. Fuente: Dimitrov., 2008.

Tahir et al., 2018, compararon un grupo de personas mayores sin enfermedad macular ($n=15$) frente a un grupo con DMAE ($n=50$). A todos ellos se les midió la AO, mediante la técnica CRT, con la presentación de un estímulo dual situado a 3° y a $5,5^\circ$ de excentricidad, en el campo visual inferior. Encontraron diferencias significativas entre grupos y en las dos localizaciones para los parámetros S2 y Alpha, sin embargo, para el parámetro CT no observaron diferencias estadísticamente significativas para ninguno de las dos localizaciones.⁴⁵Datos coincidentes con los obtenidos en esta Tesis Doctoral.

Rodrigo-Díaz et al., 2019, estudiaron una muestra de 56 pacientes con DMAE y 13 controles de la misma edad, con el objetivo de identificar los aspectos de los cambios estructurales que pueden o no ser coincidentes con los cambios funcionales (escotópicos) que se producen en la retina por la edad. Mediante retinografías clasificaron los distintos tipos de DMAE de los participantes (AREDS), también se registraron imágenes de autofluorescencia del fondo de ojo (FAF), se midió la agudeza visual y la sensibilidad al contraste. La medida de la AO se realizó con la técnica de CRT, con la presentación de un estímulo dual situado a 3° y a $5,5^\circ$ del campo visual inferior. Demostraron que, los bastones son los primeros en verse afectados por DMAE temprana y, la afectación de la pendiente S2 refleja la gravedad de la enfermedad, en relación con el grado de la enfermedad según la clasificación AREDS y FAF.⁹³

Coincidente con estos resultados fueron los presentados por Hess et al., 2022. La muestra seleccionada fue de 191 pacientes sanos y con DMAE, con una media de edad de $72,2 \pm 9,5$ años.



A todos los participantes se les realizó un seguimiento de 5 años y se utilizó el adaptómetro AdaptDx para las medidas de AO. LA prueba tuvo una duración máxima de 40 minutos. Se midieron los siguientes parámetros de AO: CT, Alpha, S2 y RIT. Además de un RIT mayor, los sujetos con DMAE, presentaron afectación en los parámetros de AO mediado por los bastones. También se observó que en los pacientes que presentaron un RIT menor la meseta de los conos se mantenía constante, pero a medida que la disfunción de los batones y el parámetro RIT aumentaba (RIT>22,8 minutos), la meseta de los conos fue superior.¹⁰⁹

En concordancia con el estudio anterior, Pundlik et al., 2023 midieron la AO mediante una aplicación móvil en un grupo de 25 mayores con salud macular normal ($65 \pm 8,7$ años) y en otro grupo de 32 sujetos con DMAE ($72 \pm 6,3$ años). Observaron una sensibilidad peor (parámetro RIT superior) en los participantes con DMAE.¹¹³

Como se ha visto, la mayoría de los autores revisados y en concordancia con los resultados expuestos en esta Tesis Doctoral, apuntan que el deterioro de la sensibilidad escotópica es anterior a la alteración fotópica regida por los conos.

Influencia de la intensidad del flash en la curva de AO

Tras los resultados obtenidos con RapiDA V1 surgió la necesidad de investigar la influencia de la intensidad del flash en los parámetros más relevantes de AO: CT, S2 y Alpha; ya que, en el primer estudio, el 30% de los datos en la primera medida y el 18% en la segunda medida fueron descartados por no presentar todos los parámetros de AO distinguibles. De esta forma, se quiso definir la intensidad de blanqueamiento mínima para alcanzar un punto Alpha distinguible, teniendo en cuenta que, blanqueamientos superiores al 10-20% prolonga el tiempo de la prueba e inferiores al 10-20%, aplicando un flash tenue, no muestra con precisión la recuperación de los bastones.¹¹

Por un lado, en el experimento de ajuste de esta Tesis Doctoral se analizó la influencia de diferentes intensidades de flash frente a los parámetros de AO, nombrados anteriormente (CT, S2 y Alpha), que estaban en concordancia con la literatura estudiada^{1,6,17,29} que indicaron que para intensidades más altas del flash, se producía un aumento del umbral de los conos y un incremento en el tiempo de aparición del Alpha mientras que, S2 se mantuvo sin cambios. En el caso del parámetro CT hay que tener en cuenta que, a partir de la intensidad del flash 36 dB la respuesta se estabilizaba tal y como se dijo en el apartado correspondiente. Resultados



DISCUSIÓN

concordantes fueron los expuestos por Rodrigo-Díaz et al.,2017; en los que observaron un aumento del umbral del cono, para el flash de menor intensidad, observando una estabilización a partir de este.¹¹

Por otro lado, en el estudio piloto (apartado 6.3.2. de resultados), se repitió el mismo experimento; pero, con intensidades del flash superiores a 36 dB, específicamente de 41, 43 y 47 dB. En este caso, se observó un aumento del parámetro Alpha, a medida que se incrementaba la intensidad del flash. Rodrigo-Díaz.,2017 realizó este mismo experimento y obtuvo los mismos resultados. Para medir la AO utilizó un dispositivo digital con características similares a RapiDA. Este instrumento constaba de un punto de fijación rojo (655 nm), un estímulo verde (530 nm), presentado a una frecuencia de parpadeo de 4 Hz y situado a 8º de excentricidad. En la *Figura 119*, se muestra un ejemplo de las curvas presentadas por un sujeto de 34 años, al que se le aplicó diferentes intensidades del flash, consiguiendo blanqueamientos desde el 17% hasta el 95%. Se concluyó que, a mayor porcentaje de blanqueamiento, el punto Alpha se prolongaba y la pendiente S2 no mostró cambios, excepto para el blanqueamiento más tenue (17%).

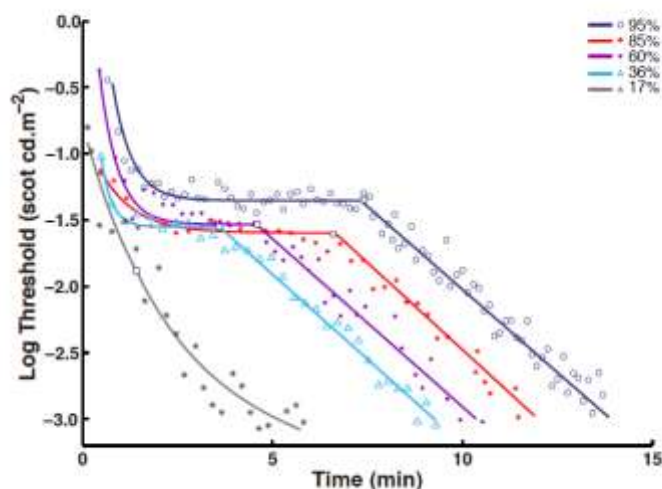


Figura 119. Curvas de AO de un sujeto de 34 años aplicando un blanqueamiento del 17%, 36%, 60%, 85% y 95%. Fuente: Rodrigo-Díaz., 2017.

Estos resultados fueron importantes y decisivos para la elección de la intensidad del flash del dispositivo RapiDA en su segunda versión (RapiDA V2). De forma que, se seleccionó un flash con una intensidad superior a 36 dB, concretamente de 47 dB. De esta forma el tiempo de duración de la prueba, para llegar al punto Alpha, aumentó ligeramente ($3,62 \pm 1,05$ minutos con RapiDA V1 frente a $4,41 \pm 1,23$ minutos con RapiDA V2), pero lo suficiente para poder distinguir con



mayor facilidad todos los parámetros de AO. De hecho, con RapiDA V2, se consiguió una disminución en las pérdidas de datos por errores en el flash: 20% en la primera medida y un 14% en la segunda medida.

Influencia de la intensidad de fondo en la curva de AO

Uno de los principales objetivos de los diseñadores del instrumento fue disminuir el tiempo de ejecución de la prueba para conseguir la mayor fiabilidad, disminuyendo las respuestas erróneas producidas por la fatiga de los participantes. Para ello, surgió la necesidad de estudiar la influencia de la intensidad del fondo en la curva de AO. El grupo de investigación de la Universidad de Manchester realizó un análisis para conocer la influencia de la intensidad de fondo en los parámetros de RapiDA. Este trabajo se comentó previamente en la introducción de esta Tesis Doctoral. Sus resultados concluyeron que, el aumento de la intensidad del fondo genera un aumento en el umbral del cono y una aparición más temprana del parámetro Alpha, dando lugar a un menor tiempo de realización de la prueba, sin afectar a la pendiente S2. (Figura 120).^{74,75}

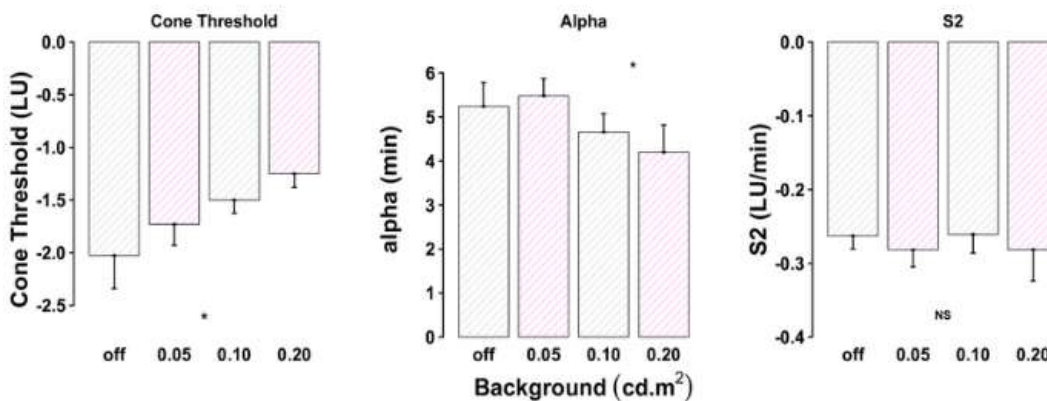


Figura 120. Gráficos de barras que muestran la influencia de diferentes intensidades de fondo en los parámetros de AO: CT, S2 y Alpha. Los parámetros CT y Alpha se vieron influenciados por la intensidad del fondo, mientras que, para el parámetro S2 no existieron diferencias estadísticamente significativas. Fuente: Rodrigo-Díaz., 2015.

Precisamente, basándose en este análisis se seleccionó la intensidad del fondo de RapiDA V1 y se comprobó su validez, ya que, no hubo una asociación entre la intensidad de fondo y los parámetros de AO clínicamente más importantes: CT, S2 y Alpha. Esta es la razón por la que RapiDA V2 mantuvo la misma intensidad de fondo (24 dB) que RapiDA V1.



Optimización de las curvas de AO y repetibilidad

Los errores en la curva de AO mencionados anteriormente; tales como: las pérdidas de fijación o la respuesta anticipada o aleatoria por parte del observador y el incorrecto blanqueamiento, pudo generar un cálculo poco preciso de la curva de AO estimada.³⁴ Este hecho supuso la necesidad de crear un modelo de optimización, por parte de los desarrolladores, explicado en la *sección 5.1.1.3.* de metodología: “Proceso de optimización de datos”.

El proceso de optimización empleado tanto en RapiDA V1 como en RapiDA V2, aportó un menor porcentaje en los errores (*Tabla 80*) y una mayor fiabilidad de los resultados, por no considerar los errores creados y calculados por el propio instrumento. Este método fue aceptado para esta Tesis Doctoral, pero en la versión definitiva de RapiDA, el proceso de optimización será automatizado mediante un determinado software diseñado específicamente a este efecto.

Tabla 80. Resumen del análisis de repetibilidad con los valores de AO sin optimizar y los valores optimizados en ambas versiones del instrumento: RapiDA V1 (n=40) y RapiDA V2 (n=21).

Parámetros de AO	Unidad	RapiDA V1 sin optimización (ICC)	RapiDA V1 con optimización (ICC)	RapiDA V2 sin optimización (ICC)	RapiDA V2 con optimización (ICC)
CT	dB	0,02	0,18	0,35	0,58
CC	dB	-0,00	0,20	-0,10	0,17
Tau	dB/min	0,14	0,14	0,73	0,60
S2	min	0,18	0,36	0,80	0,80
Alpha	min	0,31	0,47	0,68	0,89

Como se observa en la *Tabla 80*, la repetibilidad obtenida de las medidas realizadas con RapiDA V1 e incluidas en el análisis, no alcanzaron el estándar esperado y requerido para ninguno de los parámetros de AO estudiados. Es cierto, tal y como se dijo anteriormente que, la repetibilidad de los datos optimizados supera a la extraída de los datos sin optimizar; a pesar de ello, no se consideraron óptimas. Por esta razón, fueron necesarios diferentes ajustes intrínsecos al instrumento explicados, en detalle, en la *sección 5.3.2.2.1.* de metodología, que configuran las



bases del instrumento RapiDA en su segunda versión. Por otro lado, en el análisis de repetibilidad también se puede ver reflejado la mejora sustancial del instrumento en su segunda versión, presentando un mayor porcentaje de parámetros distinguibles con respecto a RapiDA V1. Además, en la *Tabla 81 se puede ver* como la mayoría de los parámetros extraídos mediante RapiDA V1 (60%) no se podían distinguir; sin embargo, mediante RapiDA V2 se obtuvieron un menor número de casos erróneos (43%).

Tabla 81. Parámetros distinguibles y no distinguibles de las curvas obtenidas con RapiDA V1 y RapiDA V2.

Calidad de las curvas de AO (%)	RapiDA V1	RapiDA V2
	Ambas medidas (n= 101)	Ambas medidas (n=37)
Parámetros no distinguibles	60% (n=61)	43% (n=16)
Parámetros distinguibles	40% (n=40)	57% (n=21)

Gaffney et al., 2011 reclutaron para su estudio de repetibilidad a 31 adultos sanos, con edad media de $21,5 \pm 2,5$. A los participantes se les realizó la prueba en dos días diferentes y se utilizó para la medida de la AO el adaptómetro Goldmann-Weekers. Concretamente, se midió la repetibilidad (CoR) del parámetro Tau y observaron que el instrumento tenía una baja sensibilidad para diferenciar cambios pequeños o moderados en la recuperación de los conos.¹¹⁰ Hess et al., 2022, llevaron a cabo un estudio sobre la repetibilidad de los parámetros de adaptación a la oscuridad (AO) en una muestra de 87 participantes, de un total de 191 individuos sanos y con diversos estadios de DMAE, con una edad media de $72,2 \pm 9,5$ años (rango de 50 a 95 años). Los parámetros fueron obtenidos utilizando el instrumento AdaptDx, y las mediciones se realizaron con un intervalo inferior a dos semanas. De manera similar a lo reportado en la presente Tesis Doctoral, los parámetros asociados con la recuperación de los bastones mostraron la mayor fiabilidad en las pruebas repetidas. En su caso el tiempo de adaptación a la oscuridad (RIT) es el que presentó el índice de correlación intraclase (ICC) más alto, con un valor de 0,89, seguido por el Alpha (ICC de 0,80) y el S2 (ICC de 0,55). Sin embargo, la fiabilidad de las pruebas relacionadas con la recuperación de los conos fue, en términos generales, más baja.¹⁰⁹ Higgings et al., 2023, también evaluaron la repetibilidad del parámetro RIT en participantes con DMAE intermedia. Este grupo de investigación emplearon de nuevo el instrumento AdaptDx. Sin embargo, el ICC fue más bajo, concretamente de 0,67, que en los estudios mencionados anteriormente. La explicación podría ser por la utilización de un estímulo situado en una localización más periférica (a 12º) en comparación con los anteriores (a 5º). Las respuestas de los observadores para los estímulos no foveales pueden involucrar mayores errores de fijación,



lo que puede haber contribuido a respuestas más ruidosas. Al igual que en esta Tesis Doctoral hubo una alta pérdida de datos; un 36.4% de los participantes fueron excluidos debido a errores, que incluyeron errores en el blanqueamiento (13.7%) y pérdida de fijación (13.7%).¹¹⁴ Más recientemente, Owsley et al., 2024 realizaron otro estudio de repetibilidad en un total de 37 participantes con una edad media de 76 ± 5 años, de los cuales 13 participantes tenían salud macular normal, 11 DMAE temprana y 13 DMAE intermedia. Calcularon el parámetro RIT mediante AdaptDx, y las mediciones se realizaron con un intervalo inferior a dos semanas. Obtuvieron un ICC, para el parámetro RIT, de 0,98 en el grupo total, un valor de 0,92 en el grupo de mayores sanos, de 0,82 en el grupo de DMAE temprana y de 0,99 en el grupo de DMAE intermedia.⁶⁹

Evolución del instrumento RapiDA y futuras investigaciones

Con respecto a la evolución de RapiDA desde su primera versión, los cambios más destacados estuvieron relacionados con el fondo, el flash blanqueador, la presentación del estímulo (Ramp/rate) y en el punto de fijación. Estos ajustes, indicados en el *apartado 5.3.2.2.* de metodología, han permitido mejorar la fiabilidad y la repetibilidad de los datos proporcionados por RapiDA V2. El instrumento sigue evolucionando hacia una versión optimizada. Así, se está diseñando actualmente, un nuevo dispositivo que incluirá una cámara infrarroja para monitorizar la fijación del observador y el tamaño pupilar. Además, dispondrá de un sensor que detectará el correcto ajuste del ocular y un elemento de sellado facial para evitar la entrada de luz residual. Otra modificación será la instalación de lentes en el ocular para un correcto ajuste de la graduación optométrica para enfocar, correctamente, el punto de fijación. Por último, se colocará un reposacabezas y una mentonera para disminuir los movimientos indeseados. Todo ello, manteniendo las ventajas clínicas de una prueba de corta duración, conseguidas hasta ahora, con las versiones de RapiDA.

Las futuras investigaciones permitirán disponer de versiones cada vez más precisas de RapiDA. También, está previsto estudiar grupos que incluyan personas afectadas de DMAE en sus diferentes estadios de la enfermedad. Además, se considerará el análisis de poblaciones que, por su genética y/o actividad laboral o de ocio presenten un mayor riesgo de desarrollar, en un futuro, patologías retinianas degenerativas.



8.0. LIMITACIONES



8.0. LIMITACIONES

Algunas de las limitaciones que se han encontrado en este trabajo están siendo solventadas actualmente; sin embargo, a continuación, se exponen un resumen de las más reseñables, a resolver a futuro.

Referente a la muestra:

- La muestra no está equilibrada; ya que, el grupo de mayores está constituido por un número inferior que el grupo de jóvenes. Además, el rango de edad del grupo de mayores es reducido. En próximas investigaciones, se deberá aumentar el tamaño muestral del grupo de mayores y ampliar el intervalo de edad.

Referente al material:

- RapiDA debe resolver la falta de control de fijación, el control del flash, el perfecto sellado del ocular con la cabeza del observador; así como, incluir reposacabezas y mentonera para controlar los movimientos indeseados. Estos requerimientos ya se están considerando en la nueva versión de RapiDA.

Referente a la metodología:

- El proceso de optimización de datos no fue automatizado y debe diseñarse un software específico que realice esta función.

Referente al análisis estadístico:

- Los datos han sido supervisados por el centro de procesamiento de datos de la Universidad Complutense de Madrid, aplicando la metodología que se ha considerado adecuada, consiguiendo resultados correctos. Sin embargo, no se ha tenido en cuenta la posible influencia del sexo en los diferentes parámetros de AO. Este análisis debe incluirse en futuras investigaciones.

9.0. CONCLUSIONES



9.0. CONCLUSIONES

1. La principal causa de la reducción del tamaño muestral al utilizar RapiDA V1 y V2 se debió a la exclusión de curvas de adaptación a la oscuridad incorrectas, generadas por factores externos al instrumento; tales como, errores de fijación y parpadeo durante el blanqueamiento inducido por el flash y a problemas internos del instrumento, como la insuficiente precisión del software en el cálculo de los parámetros de la curva de AO, lo que requirió la optimización manual para corregir los resultados. Asimismo, el diseño del instrumento presentó algunas deficiencias en su estructura. Con base a estos hallazgos, se recomienda la automatización del proceso de optimización de datos, así como una mejora en el diseño del instrumento.
2. RapiDA V2 proporcionó una mejora en la calidad de las curvas de adaptación a la oscuridad; sin embargo, el número de errores permaneció elevado. En consecuencia, aunque RapiDA V2 supone un avance en la calidad de las mediciones, persisten desafíos significativos relacionados con la precisión y la consistencia en la obtención de datos.
3. Con RapiDA V2, la edad fue un factor determinante en el diámetro pupilar mesópico, existiendo diferencia significativa entre jóvenes y mayores sanos, siendo el diámetro pupilar mayor en los jóvenes. En cuanto a la correlación entre los parámetros de AO y el diámetro pupilar no existió significancia estadística, salvo alguna excepción; por lo que, sería interesante realizar investigaciones adicionales para determinar alguna posible correlación.
4. Los resultados obtenidos con las dos versiones de RapiDA no mostraron diferencias significativas entre jóvenes y mayores en las medidas de AO, excepto en el parámetro Tau en RapiDA V1, donde los mayores presentaron una constante de tiempo de regeneración de los fotorpigmentos de los conos más lenta. Las correlaciones entre la edad y los parámetros de adaptación a la oscuridad resultaron inconsistentes tanto en el grupo de jóvenes como de mayores con las dos versiones de RapiDA; por tanto, será



necesario realizar nuevas investigaciones que aclaren estas posibles correlaciones existentes.

5. RapiDA V2 demostró ser una herramienta efectiva para diferenciar entre personas mayores sanas y aquellas con degeneración macular asociada a la edad (DMAE), mostrando diferencias estadísticamente significativas en tres de los cinco parámetros evaluados (Tau, S2 y Alpha). De esta manera, RapiDA V2 proporcionó un diagnóstico útil para identificar las diferencias funcionales en la recuperación de la sensibilidad entre mayores sanos y mayores con DMAE.
6. Es esencial que RapiDA controle la intensidad del flash para ajustar de forma adecuada el tiempo de duración de la prueba, permitiendo el cálculo preciso de los parámetros de la curva de AO, ya que, con RapiDA V1, el aumento de la intensidad del flash demostró cambios en los parámetros de la curva de AO; tales como, el aumento del umbral del cono y el retraso del punto Alpha y con RapiDA V2, el aumento de la intensidad del flash afectó al parámetro Alpha.
7. RapiDA V2 utilizó la misma intensidad de fondo que RapiDA V1, ya que se demostró que no hubo correlación entre los parámetros: CT, S2 y Alpha y la intensidad del fondo. RapiDA debe considerar la adecuada intensidad del fondo para generar una prueba de corta duración, mostrando una curva de AO con todos los parámetros distinguibles.
8. El proceso de optimización de datos fue crucial para mejorar la fiabilidad de los resultados obtenidos con RapiDA V1 y RapiDA V2. Los cambios fueron relativos al punto de fijación, a la duración del flash y al Ramp/rate. Por tanto, RapiDA V2 mostró mejoras sustanciales, con un mayor número de parámetros distinguibles y un menor porcentaje de errores, lo que hace de RapiDA V2 un instrumento fiable y eficiente.



9. El instrumento RapiDA ha logrado un objetivo clave que es reducir el tiempo de la prueba en comparación con los métodos tradicionales, proporcionando los datos de la curva de AO (CT, CC, Tau, S2 y Alpha) entre 10-12 minutos en observadores sanos. La corta duración de la prueba es vital para evitar la fatiga visual y el cansancio por parte del participante y lo hace aplicable clínicamente, especialmente en la detección temprana de enfermedades como la DMAE.

10. En la versión definitiva de RapiDA que tendrá incorporada una cámara infrarroja para el seguimiento de la fijación; un sistema de ajuste del ocular; así como, una reposacabezas y mentonera, proporcionará el potencial de convertir a este instrumento, en una herramienta confiable y útil para el diagnóstico clínico de enfermedades retinianas, permitiendo un monitoreo más eficiente y accesible para los profesionales de la salud.

10.0. BIBLIOGRAFÍA



10.0. BIBLIOGRAFÍA

1. Lamb TD, Pugh EN. Dark adaptation and the retinoid cycle of vision. *Prog Retin Eye Res.* 2004;23(3):307–80.
2. Coile C, Howard B. Foveal dark adaptation, photopigment regeneration and aging. *Vis Neurosci.* 1992;8(1):27–39.
3. McFarland R, Fisher M. Alterations in dark adaptation as a function of age. *J Gerontol.* 1955;10(4):424–8.
4. Jackson GR, Owsley C, McGwin G. Aging and dark adaptation. *Vision Res.* 1999;39(23):3975–82.
5. Sturr JF, Zhang L, Taub HA, Hannon DJ, Jackowski MM. Psychophysical evidence for losses in rod sensitivity in the aging visual system. *Vision Res.* 1997;37(4):475–81.
6. Patryas L, Parry NRA, Carden D, Baker DH, Kelly JMF, Aslam T, et al. Assessment of age changes and repeatability for computer-based rod dark adaptation. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology.* 2013;251(7):1821–7.
7. Owsley C, Huisingh C, Jackson GR, Curcio CA, Szalai AJ, Dashti N, et al. Associations between abnormal rod-mediated dark adaptation and health and functioning in older adults with normal macular health. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014;55(8):4776–89.
8. Nigalye AK, Hess K, Pundlik SJ, Jeffrey BG, Cukras CA, Husain D. Dark Adaptation and Its Role in Age-Related Macular Degeneration. *J Clin Med.* 2022;11(5):1358.
9. Jackson G, Felix T, Owsley C. The Scotopic Sensitivity Tester-1 and the detection of early age-related macular degeneration1. *Wiley Online Library.* 2006;26(4):431–7.
10. Brown B, Adams A, Coletta N, Haegerstrom-Portnoy G. Dark adaptation in age-related maculopathy. *Ophthalmic and Physiological Optics.* 1985;6(1):81–4.
11. Rodrigo-Diaz E. Mechanisms of Dark Adaptation and their link with early Age Related Macular Degeneration. *The University of Manchester;* 2017.
12. Owsley C, Jackson G, Cideciyan A, Huang Y, Fine S, Ho A, et al. Psychophysical evidence for rod vulnerability in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000;41(1):267–73.
13. Henson DB, North R V. Dark adaptation in diabetes mellitus. *Br J Ophthalmol.* 1979;63(8):539.
14. Dimitrov PN, Guymer RH, Zele AJ, Anderson AJ, Vingrys AJ. Measuring rod and cone dynamics in age-related maculopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008;49(1):55–65.
15. Owsley C, Jackson GR, White M, Feist R, Edwards D. Delays in rod-mediated dark adaptation in early age-related maculopathy. *Ophthalmology.* 2001;108(7):1196–202.
16. Mahabadi N, Khalili Y Al. *Neuroanatomy, Retina.* StatPearls. StatPearls Publishing; 2023.



BIBLIOGRAFÍA

17. Lamb TD, Pugh EN. Phototransduction, Dark Adaptation, and Rhodopsin Regeneration The Proctor Lecture. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006;47(12):5138–52.
18. Wang JS, Kefalov VJ. The Cone-specific visual cycle. *Prog Retin Eye Res.* 2011;30(2):115–28.
19. Puell MC. Codificación de la señal visual. *Gaceta óptica.* Colegio nacional de ópticos optometristas; 1994.
20. Ross M, Pawlina W. *Histología: Texto y Atlas color con Biología Celular y Molecular.* 5th ed. Editorial Medica Panamericana; 2007.
21. Lavaque A, Aguero C, Ramón N, Walter Arzabe C, Fernández A, Gómez G. *Histología, anatomía y fisiología de la retina.* . In: Aguero C, Azarbe C, Lavaque A, Ramón N, Roca J, Wu L, editors. *Retina 2019.* PAAO; 2019. p. 27–37.
22. Bonnel S, Mohand-Said S, Sahel JA. The aging of the retina. *Exp Gerontol.* 2003;38(8):825–31.
23. Kolb H. *Simple Anatomy of the Retina.* *Webvision: The Organization of the Retina and Visual System.* 2012 Jan 31;
24. Narayan R. Lifestyle and eye care 3 - A move to the dark side: The role of dark adaptation. *Optician.* 2021;2021(3):8517–1.
25. Artigas JM. *Optica fisiológica: psicofísica de la visión.* 7ª ed. McGraw-Hill/Interamericana de España; 1995. 1–620 p.
26. Curcio CA, Sloan KR, Kalina RE, Hendrickson AE. Human photoreceptor topography. *Journal of Comparative Neurology.* 1990;292(4):497–523.
27. Polyak SL. *The retina.* 1ª ed. University of Chicago Press, editor. 1941.
28. Prado Serrano A, Camas Benítez J, Sánchez Fonseca R. Fototransducción visual. *Rev Mex Oftalmol.* 2006;80(6):340–6.
29. Hecht S, Haig C, Chase AM. The influence of light adaptation on subsequent dark adaptation of the eye. *Journal of General Physiology.* 1937;20(6):831–50.
30. Berry MH, Moldavan M, Garrett T, Meadows M, Cravetchi O, White E, et al. A melanopsin ganglion cell subtype forms a dorsal retinal mosaic projecting to the supraoptic nucleus. *Nature Communications* 2023 14:1. 2023;14(1):1–19.
31. Lledó Riquelmente M, Campos Mollo E, Cuenca N. La transducción visual. *Annals d’Oftalmología.* 2010;18(3):130–6.
32. Mustafi D, Engel AH, Palczewski K. Structure of cone photoreceptors. *Prog Retin Eye Res.* 2009;28(4):289–302.
33. Cuenca Navarro N. Los fotorreceptores, esas fascinantes células. *Sociedad Española de Bioquímica y Biología Molecular (SEBBM).* 2009;1–2.
34. Murray IJ, Rodrigo-Diaz E, Kelly JMF, Tahir HJ, Carden D, Patryas L, et al. The role of dark adaptation in understanding early AMD. *Prog Retin Eye Res.* 2022;88:1–31.



35. Gouras P. Chapter 8 Color vision. *Progress in Retinal Research*. 1984 Jan 1;3(C):227–61.
36. Hecht S, Schlaer S, Pirenne MH. Energy, quanta and vision. *J Gen Physiol*. 1942;25(6):1–819.
37. Baylor DA, Lamb TD, Yau KW. Responses of retinal rods to single photons. *J Physiol*. 1979;288(1):613.
38. Osterberg G. Topography of the layer of rods and cones in the human retina. *Acta Ophthalmol*. 1935;13:1–103.
39. Jonas JB, Schneider U, Naumann GOH. Count and density of human retinal photoreceptors. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 1992;230(6):505–10.
40. Sjöstrand J, Olsson V, Popovic Z, Conradi N. Quantitative estimations of foveal and extra-foveal retinal circuitry in humans. *Vision Res*. 1999;39(18):2987–98.
41. Strauss O. The retinal pigment epithelium in visual function. *Physiol Rev*. 2005 Jul;85(3):845–81.
42. Han M, Giese G, Chmitz-Valckenberg S, Bindewald-Wittich A, Holz F, Yu J, et al. Age-related structural abnormalities in the human retina-choroid complex revealed by two-photon excited autofluorescence imaging. *J Biomed Opt*. 2007;12(2).
43. Guymer R, Luthert P, Bird A. Changes in Bruch's membrane and related structures with age. *Prog Retin Eye Res*. 1999;18(1):59–90.
44. Ramrattan RS, Van Der Schaft TL, Mooy CM, Wim ^, De Bruijn C, Mulder PGH, et al. Morphometric analysis of Bruch's membrane, the choriocapillaris, and the choroid in aging. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1994;35(6):2857–64.
45. Tahir HJ, Rodrigo-Diaz E, Parry NRA, Kelly JMF, Carden D, Aslam TM, et al. Slowed Dark Adaptation in Early AMD: Dual Stimulus Reveals Scotopic and Photopic Abnormalities. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2018;59(4):202–10.
46. Kenkre JS, Moran NA, Lamb TD, Mahroo OAR. Extremely rapid recovery of human cone circulating current at the extinction of bleaching exposures. *J Physiol*. 2005 Aug;567(1):95–112.
47. Garza-Garza G, Navas A, Rivera-Silva G, Bolaños-Jimenez R. Dark adaptation of M-cones in the retina. *J Physiol [Internet]*. 2016 Apr 1 [cited 2022 Mar 8];594(7):1797. Available from: /pmc/articles/PMC4818599/
48. Yang GQ, Chen T, Tao Y, Zhang ZM. Recent advances in the dark adaptation investigations. *Int J Ophthalmol*. 2015;8(6):1245.
49. Shichida Y, Imai H, Imamoto Y, Fukada Y, Yoshizawa T. Is chicken green-sensitive cone visual pigment a rhodopsin-like pigment? A comparative study of the molecular properties between chicken green and rhodopsin. *Biochemistry*. 1994;33(31):9040–4.
50. Arshavsky VY, Burns ME. Photoreceptor signaling: supporting vision across a wide range of light intensities. *J Biol Chem*. 2012;287(3):1620–6.



51. Weiss E. Shedding light on dark adaptation. *Biochem (Lond)*. 2020;42(5):50.
52. Lamb TD. The involvement of rod photoreceptors in dark adaptation. *Vision Res*. 1981;21(12):1773–82.
53. Puell C, Álvarez A. Abdominal obesity linked to a longer cone-mediated dark-adaptation recovery time in healthy eyes. *Exp Eye Res*. 2019;181:163–70.
54. Kalloniatis M, Luu C. Light and Dark Adaptation. *Australas J Optom*. 2007;18(8):384–5.
55. Gaffney AJ, Binns AM, Margrain TH. Aging and cone dark adaptation. *Optom Vis Sci*. 2012;89(8):1219–24.
56. Kilbride PE, Ripps H. Fundus Reflectometry. *Noninvasive Diagnostic Techniques in Ophthalmology*. 1990;479–98.
57. Dimitrov PN, Robman LD, Varsamidis M, Aung KZ, Makeyeva G, Busija L, et al. Relationship between clinical macular changes and retinal function in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53(9):5213–20.
58. Tahir HJ, Rodrigo-Diaz E, Parry NRA, Kelly JMF, Carden D, Murray IJ. Slowed dark adaptation in older eyes; effect of location. *Exp Eye Res*. 2017;155:47–53.
59. McGwin G, Jackson GR, Owsley C. Using nonlinear regression to estimate parameters of dark adaptation. *Behav Res Methods Instrum Comput*. 1999;31(4):712–7.
60. Kelly J. The Parameters of a Dark Adaptation Model Explained. 2016;1–2.
61. Owsley C, McGwin G, Jackson GR, Kallies K, Clark M. Cone- and Rod-Mediated Dark Adaptation Impairment in Age-Related Maculopathy. *Ophthalmology*. 2007;114(9):1728–35.
62. Gavilán BS, Marin MCP, Pundlik S. Evaluation of cone-mediated dark adaptation using a smartphone app (MOBILE_DA) in healthy subjects. *Acta Ophthalmol*. 2025;103(S284).
63. Hecht S, Haig C, Wald G. The dark adaptation of retinal fields of different size and location. *J Gen Physiol*. 1935;19(2):321–37.
64. Curcio CA, Medeiros NE, Millican CL. Photoreceptor loss in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1996;37(7):1236–49.
65. Jackson GR, Edwards JG. A short-duration dark adaptation protocol for assessment of age-related maculopathy. *J Ocul Biol Dis Infor*. 2008;1(1):7.
66. Edwards JG, Jackson GR. Dark Adaptation as a Clinical Trial Endpoint in AMD. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009;50(13):728–728.
67. Dimitrov PN, Robman LD, Varsamidis M, Aung KZ, Makeyeva GA, Guymer RH, et al. Visual function tests as potential biomarkers in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(13):9457–69.
68. Fraser RG, Tan R, Ayton LN, Caruso E, Guymer RH, Luu CD. Assessment of Retinotopic Rod Photoreceptor Function Using a Dark-Adapted Chromatic Perimeter in Intermediate Age-Related Macular Degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57(13):5436–42.



69. Owsley C, Swain TA, McGwin G, Bernard MM, Clark ME, Curcio CA. Repeatability of Rod-Mediated Dark Adaptation Testing in Normal Aging and Early and Intermediate Age-Related Macular Degeneration. *Curr Eye Res.* 2024;49(7):725–30.
70. Chapanis A. The dark adaptation of the color anomalous measured with lights of different hues. *J Gen Physiol.* 1947;30(5):423–37.
71. Davson H. *The Physiology of The Eye.* 3ª ed. Churchill Livingstone; 1972.
72. Hecht E. *Hecht optics.* Addison Wesley. 1998.
73. Jackson GR, Scott IU, Kim IK, Quillen DA, Iannaccone A, Edwards JG. Diagnostic sensitivity and specificity of dark adaptometry for detection of age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014;55(3):1427–31.
74. Aguilar M, Stiles WS. Saturation of the rod mechanism of the retina at high levels of stimulation. *Optica Acta: International Journal of Optics.* 1954;1(1):59–65.
75. Rodrigo-Díaz E, Kelly J, Carden D, Murray I. The benefits of a Red Background when measuring Dark Adaptation. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015;56(7).
76. Puell MC, Kelly JMF, Murray IJ. Rapid method for assessing rod function using recovery of spatial contrast thresholds following a bleach. *Exp Eye Res.* 2014;125:256–61.
77. Owsley C. Vision and Aging. *Annu Rev Vis Sci.* 2016;2:255–71.
78. Curcio CA, Millican ^ C Leigh, Allen KA, Kalina% RE. Aging of the human photoreceptor mosaic: evidence for selective vulnerability of rods in central retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1993 Nov 1;34(12):3278–96.
79. Gao H, Hollyfield J. Aging of the human retina. Differential loss of neurons and retinal pigment epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1992;33(1):1–17.
80. Booij JC, Baas DC, Beisekeeva J, Gorgels TGMF, Bergen AAB. The dynamic nature of Bruch's membrane. *Prog Retin Eye Res.* 2010;29(1):1–18.
81. Moreno J, Cabrera López F, Layana AG, García J, Luis A, Barquet A. Protocolo de diagnóstico, seguimiento y recomendaciones generales en la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) precoz e intermedia: consenso de un panel de expertos. *Sociedad Española de Retina y Vítreo (SERV).* 2016;1–24.
82. Fleckenstein M, Schmitz-Valckenberg S, Chakravarthy U. Age-Related Macular Degeneration: A Review. *JAMA [Internet].* 2024 Jan 9 [cited 2024 Oct 29];331(2):147–57. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2813768>
83. Vyawahare H, Shinde P. Age-Related Macular Degeneration: Epidemiology, Pathophysiology, Diagnosis and Treatment. *Cureus.* 2022;14(9):1–6.
84. Wong WL, Su X, Li X, Cheung CMG, Klein R, Cheng CY, et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health.* 2014;2(2):106–16.



BIBLIOGRAFÍA

85. Domínguez Fernández R, Pérez Domínguez R, Sánchez Ferreiro AV. Actualización en degeneración macular asociada a la edad. *Revista de información e investigación oftalmológica de laboratorios Thea*. 2014;69:1–23.
86. Clínica Rementería. Degeneración macular asociada a la edad (DMAE). 2024.
87. Curcio C. Soft Drusen in Age-Related Macular Degeneration: Biology and Targeting Via the Oil Spill Strategies. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2018;20(59):1–160.
88. Agrón E, Domalpally A, Chen Q, Lu Z, Chew EY, Keenan TDL. An Updated Simplified Severity Scale for Age-Related Macular Degeneration Incorporating Reticular Pseudodrusen: Age-Related Eye Disease Study Report Number 42. *Ophthalmology*. 2024;131(10):1164–74.
89. Owsley C, Huisingh C, Clark ME, Jackson GR, McGwin G. Comparison of Visual Function in Older Eyes in the Earliest Stages of Age-related Macular Degeneration to Those in Normal Macular Health. *Curr Eye Res*. 2016;41(2):266–72.
90. Clark ME, McGwin G, Neely D, Feist R, Mason JO, Thomley M, et al. Association between retinal thickness measured by spectral-domain optical coherence tomography (OCT) and rod-mediated dark adaptation in non-exudative age-related maculopathy. *Br J Ophthalmol*. 2011;95(10):1427–32.
91. Lim LS, Mitchell P, Seddon JM, Holz FG, Wong TY. Age-related macular degeneration. *Lancet*. 2012;379(9827):1728–38.
92. Schmitz-Valckenberg S, Steinberg JS, Fleckenstein M, Visvalingam S, Brinkmann CK, Holz FG. Combined Confocal Scanning Laser Ophthalmoscopy and Spectral-Domain Optical Coherence Tomography Imaging of Reticular Drusen Associated with Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 2010;117(6):1169–76.
93. Rodrigo-Díaz E, Tahir HJ, Kelly JM, Parry NRA, Aslam T, Murray IJ. The Light and the Dark of Early and Intermediate AMD: Cone- and Rod-Mediated Changes Are Linked to Fundus Photograph and FAF Abnormalities. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2019;60(15):5070–9.
94. Fernández Martínez C, Martínez Toldos J, Almiñana Almiñana A, Hernández Artola F. Actualización en autofluorescencia retinina. 2013.
95. Beatty S, Murray IJ, Henson DB, Carden D, Koh HH, Boulton ME. Macular pigment and risk for age-related macular degeneration in subjects from a northern European population. *Invest Ophthalmol Vis Sci* [Internet]. 2001 [cited 2024 Oct 7];42(2):439–46. Available from: <https://research.manchester.ac.uk/en/publications/macular-pigment-and-risk-for-age-related-macular-degeneration-in->
96. Dolz Marco R, Gallego Pinazo R, Pinazo Durán D, Díaz Llopis M. Densidad óptica de pigmento macular. *Revista de información e investigación oftalmológica de Laboratorios Thea*. 2013;68:1–20.
97. Feigl B, Brown B, Lovie-Kitchin J, Swann P. Cone-mediated multifocal electroretinogram in early age-related maculopathy and its relationships with subjective macular function tests. *Curr Eye Res*. 2004 Oct;29(4–5):327–36.
98. Owsley C. Aging and vision. *Vision Res*. 2011;51(13):1610–22.



99. Owsley C, Swain TA, McGwin G, Clark ME, Kar D, Crosson JN, et al. How Vision Is Impaired From Aging to Early and Intermediate Age-Related Macular Degeneration: Insights From ALSTAR2 Baseline. *Transl Vis Sci Technol.* 2022;11(7):17.
100. Curcio C, Owsley C, Jackson G. Spare the rods, save the cones in aging and age-related maculopathy - Buscar con Google. 2000;41(8):2015–8.
101. Cervantes-Castañeda RA, Banin E, Hemo I, Shpigel M, Averbukh E, Chowers I. Lack of benefit of early awareness to age-related macular degeneration. *Eye (Lond).* 2008;22(6):777–81.
102. Boyer D, Hu A, Warrow D, Xavier S, Gonzalez V, Lad E, et al. LIGHTSITE III: 13-Month Efficacy and Safety Evaluation of Multiwavelength Photobiomodulation in Nonexudative (Dry) Age-Related Macular Degeneration Using the Lumithera Valeda Light Delivery System. *Retina.* 2023 Mar 1;44(3):487.
103. Chew EY, Clemons T, Sangiovanni JP, Danis R, Domalpally A, McBee W, et al. The Age-related Eye Disease Study 2 (AREDS2): Study Design and Baseline Characteristics (AREDS2 Report Number 1). *Ophthalmology.* 2012;119(11):2282–9.
104. Owsley C, McGwin G, Jackson GR, Heimbürger DC, Piyathilake CJ, Klein R, et al. Effect of short-term, high-dose retinol on dark adaptation in aging and early age-related maculopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006;47(4):1310–8.
105. García Aguado J, Sánchez Ruiz-Cabello FJ, Colomer Revuelta J, Cortés Rico O, Esparza Olcina MJ, Galbe Sánchez-Ventura J. Valoración de la agudeza visual. *Rev Pediatr Aten Primaria.* 2016;18(71):267–74.
106. Lovie-Kitchin JE. Is it time to confine Snellen charts to the annals of history? *Ophthalmic and Physiological Optics.* 2015 Nov 1;35(6):631–6.
107. Puell Marín MC. Umbral de luminancia absoluto y adaptación visual a la oscuridad. 2020.
108. Oertli JM, Pfau K, Scholl HPN, Jeffrey BG, Pfau M. Establishing Fully-Automated Fundus-Controlled Dark Adaptometry: A Validation and Retest-Reliability Study. *Transl Vis Sci Technol.* 2023;12(12):1–11.
109. Hess K, de Silva T, Grisso P, Wiley H, Thavikulwat AT, Keenan TDL, et al. Evaluation of Cone- and Rod-Mediated Parameters in Dark Adaptation Testing as Outcome Measures in Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmol Retina.* 2022;6(12):1173–84.
110. Gaffney AJ, Binns AM, Margrain TH. The repeatability of the Goldmann-Weekers adaptometer for measuring cone adaptation. *Documenta Ophthalmologica.* 2011;122(2):71–5.
111. Taylor D, Rady N, Kashem R, Johnson C, Ison E, Turhal E, et al. Association Between Aging and Dark Adaptation Measured with an Augmented Reality Head-Mounted Device. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2023;64(8):1507–1507.
112. Pulos E. Changes in rod sensitivity through adulthood. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1989;30(8):1738–42.



BIBLIOGRAFÍA

113. Pundlik S, Shivshanker P, Nigalye A, Luo G, Husain D. Evaluation of a mobile app for dark adaptation measurement in individuals with age-related macular degeneration. *Sci Rep.* 2023 Dec;13:22191.
114. Higgins BE, Montesano G, Dunbar HMP, Binns AM, Taylor DJ, Behning C, et al. Test-Retest Variability and Discriminatory Power of Measurements From Microperimetry and Dark Adaptation Assessment in People With Intermediate Age-Related Macular Degeneration – A Macustar Study Report. *Transl Vis Sci Technol.* 2023;12(7):19–19.

ANEXOS



ANEXOS

ANEXO I: Aspectos técnicos y unidades de medidas de umbral y sensibilidad

- Umbral absoluto: cantidad mínima de estímulo necesaria para que pueda ser percibido por un sujeto. Ejemplo: sujeto en una habitación completamente oscura y el instrumento tiene un fondo negro.¹⁰⁷
- Umbral diferencial: diferencia entre un estímulo fijo y un estímulo cambiante, a este último se le aumenta o disminuye la intensidad hasta que pueda ser detectada por el sujeto. Ejemplo: sujeto en una habitación con una intensidad lumínica determinada Ej. 1, pues el estímulo debería tener 1.1 para poder ser detectado por el sujeto.

Cuando se dice “el umbral se eleva por encima del umbral absoluto” es lo mismo que hablar de umbral diferencial, que es el que se aplica en este instrumento. Los desarrolladores de RapiDA consideran una función de 15 dB como la estimación de una respuesta correcta de los conos (función representada en rojo de la gráfica), por encima de esta línea se considera una peor sensibilidad que la establecida y por debajo una mejor sensibilidad que la esperada, en comparación con el patrón establecido.

- Sensibilidad: es la inversa del umbral.
- Decibelio (dB): es una unidad de medida relativa, es decir, no una unidad de medida por sí misma, sino que, expresa la relación entre dos valores de umbral. Indica cuantas veces más o cuantas veces menos, con respecto a un valor de referencia, pero no la cantidad exacta. La unidad básica es el belio (B) pero dada la amplitud de los campos que se miden en la práctica clínica como la luminancia visual en el humano, se utiliza un submúltiplo; el decibelio. Normalmente, se representa en unidades logarítmicas, ya que es más fácil de entender y comparar (*Figura 121*); de tal forma que, un B equivale a 10 dB y representa un aumento de potencia de 10 veces más con respecto al valor de referencia (siendo cero belios la unidad de referencia). Dos belios equivalen a 20 dB y representa un aumento de

10 Log X	X
100	10000000000
90	1000000000
80	100000000
70	10000000
60	1000000
50	100000
40	10000
30	1000
20	100
10	10
0	1
-10	0.1
-20	0.01
-30	0.001
-40	0.0001
-50	0.00001
-60	0.000001
-70	0.0000001
-80	0.00000001
-90	0.000000001
-100	0.0000000001

Figura 121. Ejemplo de la correspondencia del decibelio en unidades logarítmicas.



potencia de 100 veces más con respecto al valor de referencia y así sucesivamente. Ejemplo: un lavavajillas que emite un ruido de 50 dB es 10 veces más ruidoso que uno que emite un ruido de 40 dB y 100 veces más que uno de 30 dB.

Con respecto a RapiDA, lo primero que se debe aclarar es que, por razones técnicas, el brillo del estímulo verde, el fondo rojo y la luz de fijación roja se especifican en **dB de atenuación**. En este dispositivo, 1 unidad de registro equivale a 10 dB y 1 dB = 1/10 unidades de registro. Por lo tanto, si el estímulo periférico verde a escala completa es de 100cd/m², a 20dB se atenuará (se disminuye) en 2 unidades logarítmicas (x1/100), es decir, divido 100 cd/m² entre 100 y medirá 1cd/m². Esto significa que el estímulo en forma de arco verde tiene un rango de 4 unidades logarítmicas, lo que permite que el estímulo sea de muy baja luminancia con una atenuación máxima de 40 dB. La mínima intensidad que puede tener el estímulo, según el diseño, es de 0,01 cd/m² que, equivale a una atenuación de 40 dB respecto al estímulo base estipulado de 100 cd/m². Lo mismo ocurre con el fondo rojo, normalmente ajustado a unos 0,5 cd/m² (24 dB) y la luz de fijación (20 dB).

Por razones técnicas igualmente válidas, el flash que genera el blanqueamiento se mide en **dB de aumento de intensidad**, no de atenuación (disminución). Esto significa que los dB altos proporcionan una luminancia más alta. De nuevo, el valor máximo se basa en la medición del blanqueamiento.

- **Espectro visible** (Figura 122)

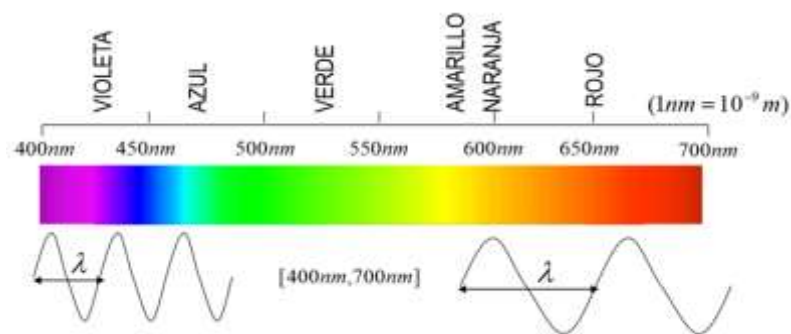


Figura 122. Espectro visible. Fuente: Chicano, 2020.



ANEXO II: Comité de ética, Consentimiento informado y Hoja de Información al paciente, del estudio realizado en España

Aprobación del comité de ética



Dictamen Protocolo Favorable

C.P. UCM-2022-01- C.I. 22/056-E

03 de febrero de 2022

Dra. Mar García Arenillas
Presidenta del CEIm Hospital Clínico San Carlos

CERTIFICA

- Que el CEIm del Hospital Clínico San Carlos en su reunión de Comisión Permanente, acta 2.1/22, ha evaluado la respuesta a las aclaraciones solicitadas con anterioridad al estudio:

Título: "CARACTERÍSTICAS DE LA ADAPTACIÓN A LA OSCURIDAD DEL OJO HUMANO SANO EN DIFERENTES EDADES Y SU RELACIÓN CON LA DEGENERACIÓN MACULAR ASOCIADA A LA EDAD"

Código Promotor: **UCM-2022-01**

Código Interno: **22/056-E**

Tipo documento	Versión
Hoja Información de Paciente	sin versión
Protocolo	sin versión

- Que en este estudio:
 - Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
 - Es adecuado el procedimiento para obtener el consentimiento informado.
 - La capacidad del investigador y los medios disponibles son adecuados para llevar a cabo el estudio, quedando detallado el listado de centros e investigadores previstos en el **anexo II**.
 - El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto de los postulados éticos.
 - El procedimiento previsto para el manejo de datos personales es adecuado.
 - Se cumplen los preceptos éticos formulados en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica mundial para las investigaciones médicas en seres humanos y en sus posteriores revisiones, así como aquellos exigidos por la normativa legal aplicable en función de las características del estudio.
- Que este Comité ha decidido emitir un **DICTAMEN FAVORABLE**.
- Que en dicha reunión se cumplieron los requisitos establecidos en la legislación vigente – Real Decreto 1090/2015 – para que la decisión del citado CEIm sea válida.
- Que el CEIm Hospital Clínico San Carlos tanto en su composición como en sus procedimientos,



Dictamen Protocolo Favorable

C.P. UCM-2022-01- C.I. 22/056-E

03 de febrero de 2022

cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95) y con la legislación vigente que regula su funcionamiento, y que la composición del CEIm Hospital Clínico San Carlos es la indicada en el **anexo I**, teniendo en cuenta que en el caso de que algún miembro participe en el proyecto o declare algún conflicto de interés no habrá participado en la evaluación ni en el dictamen de la solicitud de autorización del proyecto.

Para que conste donde proceda, y a petición del promotor/investigador.

Lo que firmo en Madrid, a 03 de febrero de 2022

GARCIA ARENILLAS
MARIA DEL MAR - 05250249Q
05250249Q

Firmado digitalmente por
GARCIA ARENILLAS MARIA
DEL MAR - 05250249Q
Fecha: 2022.02.03 11:58:47
+01'00'

Fdo.: Dra. Mar García Arenillas
Presidenta del CEIm Hospital Clínico San Carlos



Consentimiento informado

Título del estudio: CARACTERÍSTICAS DE LA ADAPTACIÓN A LA OSCURIDAD DEL OJO HUMANO SANO EN DIFERENTES EDADES Y SU RELACIÓN CON LA DEGENERACIÓN MACULAR ASOCIADA A LA EDAD

Código: UCM-2022-01

Investigadores responsables del estudio:

Yo, he sido informado sobre el estudio “Características de la adaptación a la oscuridad del ojo humano sano en diferentes edades y su relación con la Degeneración Macular Asociada a la Edad”, para el cual se realizarán las pruebas de pupilometría mesópica, evaluación de la refracción ocular, retinografía y adaptometría. Todas las pruebas son totalmente inocuas, no-invasivas y necesarias para la investigación.

Me ha sido entregada una copia de la Hoja de Información al paciente y una copia del Consentimiento Informado, fechado y firmado. Se me ha dado tiempo y oportunidad para realizar preguntas. Todas las preguntas fueron respondidas a mi entera satisfacción.

Se me ha informado que soy libre de retirarme del estudio y/o retirar mi consentimiento de forma voluntaria y en cualquier momento del desarrollo de las pruebas, sin tener que dar explicaciones y sin que repercuta negativamente sobre mi tratamiento médico futuro.

Por tanto, y por medio del presente documento, manifiesto que me han sido explicados los detalles concernientes a las pruebas y así, consiento expresamente que los datos resultantes de las pruebas antes citadas puedan ser utilizados en este trabajo de investigación.

Y para que así conste a los efectos oportunos, firmado en Madrid a, ... de de

Fdo.:



Hoja de información al paciente

TÍTULO DEL ESTUDIO: CARACTERÍSTICAS DE LA ADAPTACIÓN A LA OSCURIDAD DEL OJO HUMANO SANO EN DIFERENTES EDADES Y SU RELACIÓN CON LA DEGENERACIÓN MACULAR ASOCIADA A LA EDAD

CÓDIGO DEL ESTUDIO: UCM-2022-01

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Celia Sánchez Ramos

CENTRO: Facultad de Óptica y Optometría de la UCM

HOJA INFORMATIVA DEL SUJETO EXAMINADO EN EL ESTUDIO

INTRODUCCIÓN

Nos dirigimos a usted para solicitar su consentimiento para la obtención y uso de información sobre su estado de la función visual con fines de investigación biomédica.

Nuestra intención es tan sólo que Ud. reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar, si quiere o no proporcionar dicha información para este estudio o posibles estudios. Su participación puede repercutir en beneficio de investigaciones posteriores. Para ello le ruego lea esta hoja informativa con atención, pudiendo consultar con las personas que considere oportuno, y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir. Si tiene alguna duda dirijase a la Dra. Celia Sánchez Ramos (Teléfono: 617488613) de la Facultad de Óptica y Optometría de la Universidad Complutense de Madrid.

El estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética e Investigación Clínica del Hospital Clínico San Carlos, de acuerdo con la legislación vigente, y se lleva a cabo con respeto a los principios enunciados en la declaración del Helsinki y a las normas de buena práctica clínica.

En este estudio se estima que participarán un total de 300 sujetos, aunque se determinará de forma exacta el tamaño muestral en su cálculo tras realizar un estudio piloto. Se considera tamaño muestral el número de personas necesarias para obtener resultados que sean científicamente válidos.

1. Objeto y procedimientos: será obtener los parámetros tempranos de la curva de adaptación a la oscuridad en ojos sanos de diferentes edades y su relación con Degeneración Macular



Asociada a la Edad. La duración de la toma de datos se realizará en dos visitas de aproximadamente media hora cada una. El intervalo de tiempo entre una visita y otra será de un mes. El sujeto deberá trasladarse a la Clínica de Optometría de la Facultad de Óptica y Optometría de la Facultad Complutense de Madrid. Todas las pruebas que se realizan son inocuas y no invasivas. Los procedimientos para la evaluación de la función visual son los habitualmente utilizados en la clínica optométrica y la adaptometría requiere, simplemente, la respuesta subjetiva del sujeto a un estímulo luminoso que se presenta después de un deslumbramiento sin riesgo significativo.

2. Las pruebas realizadas al paciente serán las siguientes:

Revisión de la vista para determinar estado refractivo. (Medido mediante foróptero o gafa de prueba con caja de lentes).

Valoración del Diámetro pupilar en condiciones de baja iluminación. (Medido con el Power Refractor).

Evaluación de la retina por fotografía de fondo de ojo. (Fotografía mediante retinógrafo Zeiss)

Realización de adaptometría para conocer la curva de adaptación a la oscuridad después de un deslumbramiento.

3. Riesgos: Ninguno, dado que se trata de pruebas no invasivas, no dolorosa e inocuas para el paciente.

4. Voluntariedad: El participante del estudio tiene la posibilidad de retirarse del estudio sin necesidad de ninguna justificación en cualquier momento.

5. Beneficios: Revisión exhaustiva del estado de la función visual, del estado refractivo y de la adaptación a la oscuridad. Es posible que el paciente no obtenga beneficio directo de estas pruebas.

Características de la adaptación a la oscuridad del ojo humano sano en diferentes edades y su relación con la Degeneración Macular Asociada a la Edad.

6. Confidencialidad: Todos los datos relativos a usted y a su salud que se recojan durante el transcurso del estudio se gestionarán bajo la confidencialidad más estricta. Durante el tratamiento de datos, su nombre y su información médica personal se sustituirán por un código para que no pueda identificarse a ningún participante individual. La única persona que tendrá acceso a la clave de códigos es el responsable del estudio. De acuerdo con la nueva Ley Orgánica



3/2018, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales, usted puede ejercer sus derechos de acceso, modificación, oposición y supresión de datos, también tiene derecho a limitar el tratamiento de datos que sean incorrectos, solicitar una copia o que se trasladen a un tercero (portabilidad) los datos que usted ha facilitado para el estudio, en la medida que sean aplicables. Para ejercitar sus derechos, diríjase al investigador principal del estudio (Celia Sánchez Ramos, Facultad de Óptica y Optometría de la Universidad Complutense de Madrid- 617488613). Así mismo tiene derecho a dirigirse a la Agencia de Protección de Datos si no quedara satisfecho/a.



ANEXO III: Comité de ética, Consentimiento informado y Hoja de Información al paciente, del estudio realizado en Manchester, Reino Unido

Aprobación del comité de ética



Research Governance, Ethics and Integrity
2nd Floor Christie Building
The University of Manchester
Oxford Road
Manchester
M13 9PL
Email: research.ethics@manchester.ac.uk

Ref: 2022-13501-24869

28/07/2022

Dear Miss Veronica Girgis, Prof Ian Murray, Dr Neil Parry

Study Title: Development of a Dark Adaptometer

Proportionate UREC

I write to thank you for submitting the final version of your documents for your project to the Committee on 24/07/2022 11:57 . I am pleased to confirm a favourable ethical opinion for the above research on the basis described in the application form and supporting documentation as submitted and approved by the Committee.

Please note that your approved data collection window expires on 31/12/2023 , as per the information you provided in section D of your application. If you wish to extend this you must submit a [formal amendment](#) before this date or a new ethics application may be required. The maximum window for data collection the Committee is able to approve is 5 years from the date ethics approval is granted (5 years from 28/07/2022). If you wish to collect data beyond 5 years a new ethics application will be required.

Please ensure you review the [Research Ethics website](#) throughout the duration of your project to keep up to date on current UoM guidance and best practice.

Please see below for a table of the title, version numbers and dates of all the final approved documents for your project:

Document Type	File Name	Date	Version
Additional docs	Response to pre-screen comments	20/04/2022	1
Additional docs	Response to pre-screen comments 12 May	12/05/2022	1
Additional docs	Response to pre-screen comments 18 May	25/05/2022	1
Advertisement	Poster version 5	16/06/2022	5
Consent Form	CONSENT FORM v4	16/06/2022	4
Participant Information Sheet	PIS Version_v2.1	16/06/2022	2.1
Recruitment Text	Email Version 4	17/06/2022	4
Additional docs	The_Development_of_a_Dark_Adaptometer DMP_v6	17/06/2022	6
Additional docs	MRHA Letter of No Objection	17/06/2022	1
Additional docs	Covering Letter and Responses to comments v2	17/06/2022	2
Additional docs	Responses to Proportionate Review 21 July 2022 _received 29 June	22/07/2022	1
Additional docs	Safety_statement v9	22/07/2022	9
Additional docs	Protocol_v1	22/07/2022	1

This approval is only valid for the specifications of the research project as outlined in the approved documentation set.

If you wish to propose any changes to the methodology or any other specifics within the project, including the dates of data collection, an application to seek an amendment must be submitted for review. Failure to do so could invalidate the insurance and constitute research misconduct.

You are reminded that, in accordance with University policy, any data carrying personal identifiers must be encrypted when not held on a secure university computer or kept securely as a hard copy in a location which is accessible only to those involved with the research.



Consentimiento informado

If you are happy to participate, please complete and sign the consent form below:

	Activities	Initials
1	I confirm that I have read the attached information sheet (DA Version 2.1, 16/06/2022) for the above study and have had the opportunity to consider the information and ask questions and had these answered satisfactorily.	
2	I understand that my participation in the study is voluntary and that I am free to withdraw at any time without giving a reason and without detriment to myself. I understand that it will not be possible to remove my data from the project once it has been anonymised and forms part of the data set. I agree to take part on this basis.	
3	I agree that anonymised data may be made available to other researchers and included in anonymous form in publications/conference presentations.	
4	I understand that data collected during the study may be looked at by individuals from The University of Manchester or regulatory authorities, where it is relevant to my taking part in this research. I give permission for these individuals to have access to my data.	
5	I agree that the researchers may retain my contact details in order to provide me with a summary of the findings for this study.	
6	I understand that my email address will be passed to the University's Finance team for the sole purpose of sending me the shopping/Amazon voucher.	
7	I agree to take part in this study.	

**Data Protection**

The personal information we collect and use to conduct this research will be processed in accordance with data protection law as explained in the Participant Information Sheet and the [Privacy Notice for Research Participants](#).

Name of Participant Signature Date

Name of the person taking consent Signature Date

1 copy for the participant and 1 copy for the research team (original).



Hoja de información al paciente

You are being invited to take part in a research study investigating the characteristics of dark adaptation in the normal human eye of different ages. Before you decide whether to take part, it is important for you to understand why the research is being conducted and what it will involve. Please take time to read the following information carefully before deciding whether to take part and discuss it with others if you wish. Please ask if there is anything that is not clear or if you would like more information. Thank you for taking the time to read this.

About the research:

➤ **Who will conduct the research?**

Professor Ian Murray, Professor Neil Parry and Veronica Girgis who are researchers in the Division of Pharmacy and Optometry at The University of Manchester.

➤ **What is the purpose of the research?**

Dark adaptation is the ability of your eye to see in the dark after being exposed to bright light. This is important because the ability of your eye to adapt between dark and light environments is an important marker of retinal health (the back of the eye which detects light).

The purpose of this study is to measure this process in healthy individuals, using a new instrument designed and manufactured by MuMac Ltd and Greaves Best Design. We will then look at the difference in findings between those above and below the age of 45.

If you agree to take part in this study, we will measure this process in one of your eyes on two different occasions.

We are looking to recruit 60 individuals altogether with no ocular or systemic health conditions.

➤ **Am I suitable to take part?**

You are suitable to take part if the factors listed in the exclusion criteria do not apply to you.

Exclusion criteria:

- You are unable to give consent

Lifestyle factors:

- Smoking more than 20 cigarettes or 25g /day
- Any eye disease

If you are affected by any of these systemic health conditions:

- Diabetes
- Liver disease



- Digestive disorders, e.g. Crohn's, lactose intolerance
- Bowel surgery, stomach staple, ileostomy, colostomy
- Kidney disorder (elevated iron can be retinotoxic)
- Chronic alcoholism or drug abuse (potential for poor liver function)
- Being treated for psychosis (anti psychotics have retinotoxic effects)

If you are taking these listed medications:

- Interferon alpha
- Vitamin A derivatives (Chronic eczema)
- Chloroquine/Hydrochloroquine (Plaquinil) (Rheumatoid Arthritis/ Malaria)
- Tamoxifen (Breast Cancer)
- Ethambutol (TB)

➤ **Will the outcomes of the research be published?**

The outcomes will be used to prepare a research thesis of an MSc degree. They may also be analysed and published in scientific journals; however, they will not include your name or any other identifying characteristics.

➤ **Who has reviewed the research project?**

The project has been reviewed by The University of Manchester Proportionate Research Ethics Committee Reference 2022-13501-23773.

What would my involvement be?

➤ **What would I be asked to do if I took part?**

You will be asked to attend the University of Manchester on two different occasions.

The address of the consultation room will be:

Carys Bannister Building

Room: 4.012

University of Manchester

Dover St

Manchester M13 9GB

Your visits:

First Visit:



The first visit will have a duration of approximately one hour including breaks and time for explanations of the various tests, which include:

<u>Test:</u>	<u>How will this be done?</u>
Medical History Assessment	This will include taking a history regarding your eye and general health and any medications you are currently taking.
Measurement of Visual Acuity	This measures your ability to see fine detail and will involve reading a letter chart. This test lasts approximately 5 minutes.
Examination of Outer Eye and Anterior Segment	This will be done using a slit lamp bio-microscope.
Measurement of pupil size	This will be conducted after 30s in the dark under UV lighting using a small mm ruler
Measurement of Dark Adaptation	<p>Following exposure to a brief flash of light you are required to focus your sight onto a red fixation light.</p> <p>When you notice a flickering light in the lower half of your field of vision, you will be instructed to press a response button.</p> <p>The flickering light will re-appear after ~ 30 seconds and you will be again required to press the response button when you detect the flickering light. This process will be repeated for a maximum of 20 minutes but usually takes 15 minutes.</p>

Second Visit:

The second visit will have a duration of approximately one hour and the tests will be the same as for visit 1.

You will have the opportunity to read the information sheet and ask any questions in both visits if needed. The two consultations will be between 1 to 20 days apart. Altogether you will be involved in the study for a maximum of up to 3 weeks.

➤ **Will I be compensated for taking part?**

Yes, you will receive a Shopping/ Amazon voucher per visit.

➤ **What happens if I do not want to take part or if I change my mind?**

It is up to you to decide whether or not to take part. If you decide to take part, you will be given this information sheet to keep and asked to sign a consent form. You are still free to withdraw at any time without giving a reason if you decide to take part. However, it will not be



possible to remove your data from the project once it has been anonymised as we will not be able to identify your specific data. This does not affect data protection rights.

Data Protection and Confidentiality:

➤ **What information will you collect about me?**

To take part in this research project we will need to collect “personal identifiable information”. Specifically, we will need to collect your:

- Name
- Address
- Contact details
- Date of birth
- Ethnicity
- Record of consent which will include your signature
- Medical history

➤ **Under what legal basis are you collecting this information?**

We are collecting and storing this personal identifiable information in accordance with UK data protection law which protect your rights. These state that we must have a legal basis (specific reason) for collecting this data. For this study, the specific reason is that it is “a public interest task” and “a process necessary for research purposes”.

➤ **What are my rights in relation to the information you will collect about me?**

You have several rights under data protection law regarding personal information. For example, you can request a copy of the information we hold about you.

If you would like to know more about your rights or the way we use your personal information to ensure we follow the law, please consult our [Privacy Notice for Research](#).

URL: <https://documents.manchester.ac.uk/display.aspx?DocID=37095>

- **Will my participation in the study be confidential and my personal identifiable information be protected?**

In accordance with data protection law, The University of Manchester is the Data Controller for this project. This means that we are responsible for making sure your personal information is kept secure, confidential and used only in the way you have been told it will be used. All researchers are trained with this in mind, and your data will be looked after in the following way:

- You will be assigned an ID number only known to the research team (known as pseudonymised data)



- You will be informed when data will become fully anonymised (e.g., key link broken for pseudonymised data) so that you know the exact timeframe in which they can request that their data is withdrawn
- Anonymised and pseudonymised data will be held in Ian Murray's P-drive. It may be transferred electronically to a university encrypted laptop for separate analysis
- Pseudonymised data will be stored only before analysis (six months after the end of the project) after which it will be deleted. Anonymised data will be stored for 10 years and then destroyed at the end of this period
- No personal identifiable information will be transferred outside the EU
- No personal identifiable information will be shared with any other organisation
- Anonymised data will be archived on Dropbox for Business

In Summary: The study team at The University of Manchester will have access to your personal information and they will anonymise it as soon as possible. Participant name and any other identifying information will be removed and replaced with a random ID number. The research team will have access to the key that links this ID number to personal information. Consent forms will be retained for 5 to 10 years in a locked cabinet on UoM premises for audit purposes.

So that we can provide the shopping/Amazon voucher as a thank you, your email address will be shared with our Finance department who will send the voucher out. All email addresses will be securely retained by Finance for a period of up to 7 years for audit purposes only and then deleted.

With consent, we would also like to retain your contact details for 5-10 years in order to provide you with a summary of the findings for this study and also to inform you about future studies that they may be interested in. If you provide consent for this, your details will be safely stored on UoM servers in a digital folder only accessible to the study team and used only for the purposes described above.

Data Sharing:

When you agree to take part in a research study and with your informed consent, the anonymised data, composed of DA curves and parameters may be shared with our research collaborator Professor Sanchez Ramos, Facultad de Óptica y Optometría, Universidad Complutense de Madrid.

To be clear, this information will not identify you and will not be combined with other information in a way that could identify you. The information will only be used for the purpose of The Development of a Dark Adaptometer and cannot be used to contact you regarding any other matter. It will not be used to make decisions about future services available.

What if I have a complaint?

Contact details for complaints:



If you have a complaint that you wish to direct to members of the research team, please contact:

Professor Ian Murray

Telephone: 0161 306 3886

Out of hours contact for emergencies: 07979202081

Email: ian.j.murray@manchester.ac.uk

Professor Neil Parry

Telephone: 0161 276 5571

Email: neil.parry@manchester.ac.uk

If you wish to make a formal complaint to someone independent of the research team or if you are not satisfied with the response you have gained from the researchers in the first instance, then please contact:

The Research Ethics Manager, Research Office, Christie Building, The University of Manchester, Oxford Road, Manchester, M13 9PL, by emailing: research.complaints@manchester.ac.uk or by telephoning 0161 306 8089.

If participants wish to contact us about their data protection rights, they should email dataprotection@manchester.ac.uk or write to The Information Governance Office, Christie Building, The University of Manchester, Oxford Road, M13 9PL at the University and we will guide them through the process of exercising their rights.

Participants also have a right to complain to the [Information Commissioner's Office about complaints relating to personal identifiable information](#) Tel 0303 123 1113

URL: <https://ico.org.uk/make-a-complaint/>

Additional information in relation to COVID-19:

Due to the current COVID-19 pandemic, we have made some adjustments to the way in which this research study will be conducted that ensures we are adhering to the latest government advice as well as taking all reasonable precautions in terms of limiting the spread of the virus.



- **Are there any additional considerations that I need to know about before deciding whether I should take part?**

You should not take part if they are in a vulnerable group or have symptoms of COVID-19 on the day of your visit.

- **What additional steps will you take to keep me safe while I take part?**

All members of the research team will wear a face mask and will be performing regular lateral flow tests. We also ask that you wear a mask for your visits as this is a clinical building. The clinic room will be well ventilated and will be sanitised before and after your visit. Contacts times may be postponed if Government/University guidelines are changed.

If you have any queries about the study or if you are interested in taking part, then please contact the researcher(s):

PROFESSOR IAN MURRAY

Telephone: 0161 306 3886

Email: ian.j.murray@manchester.ac.uk

PROFESSOR NEIL PARRY

Telephone: 0161 276 5571

Email: neil.parry@manchester.ac.uk



ANEXO IV: Índice de Figuras

Figura 1. Esquema de las capas de la retina: C: fotorreceptores conos, R: fotorreceptores bastones, B: células bipolares, H: células horizontales, A: células amacrinas, G: células ganglionares y M: células de Müller. Fuente: Rodrigo Díaz, 2017.	19
Figura 2. Áreas de la mácula: perifóvea, parafovea, fóvea y foveola. Fuente: Hope, 2016.	21
Figura 3. Esquema de la morfología de los conos y los bastones. Fuente: Rodrigo Díaz, 2017.	23
Figura 4. Distribución de los fotorreceptores en el meridiano horizontal de la retina. Fuente: Osterberg, 1935.	26
Figura 5. (A) Áreas de la mácula estudiadas donde; (a) fóvea, (b) parafovea y (c) perifóvea. (B) Distribución de conos y bastones en la mácula. Fuente: extraído de Curcio, 1990 y adaptado gráficamente por Rodrigo-Díaz, 2017.	27
Figura 6. Esquema representativo de la convergencia de los fotorreceptores en la retina. Fuente: Casey, 2022.	28
Figura 7. Barrera hematorretiniana: fotorreceptores-epitelio pigmentario de la retina-membrana de Bruch. Fuente: Science of AMD, 2024.	29
Figura 8. Transformación del 11-cis-retinal a 11-trans-retinal cuando es activado por un fotón de luz. Fuente: Crouch, 2009.	31
Figura 9.A. Ciclo visual de los bastones. POS: Segmento externo de los fotorreceptores; IPM: matriz interfotorreceptora; RPE: Epitelio pigmentario de la retina y IRBP: proteína de unión retinol- interfotorreceptora. Fuente: Rodrigo Díaz., 2017, adaptado de Kurth et al., 2007.	32
Figura 10. Rango de intensidades de luz en el ser humano, comprendido entre $-6 \log \text{cd/m}^2$ y $6 \log \text{cd/m}^2$. La visión mediada por los bastones comprende un rango aproximado de entre $-6 \log \text{cd/m}^2$ y $2 \log \text{cd/m}^2$. Mientras que, la visión mediada por los conos comprende un rango situado entre $-3 \log \text{cd/m}^2$ y $6 \log \text{cd/m}^2$. Fuente: Fritzsche H, 2010.	35
Figura 11. Curva de adaptación a la oscuridad y sus diferentes componentes, en un sujeto sano. Fuente: Rodrigo-Díaz., 2017.	39
Figura 12. Representación de la curva de AO y sus parámetros: umbral de conos (CT), Alpha, pendiente S2 (R), tiempo de intersección de los bastones (RIT) y umbral absoluto de los bastones (Tf). Fuente: Uddin, 2020.	41
Figura 13. Adaptómetro Goldman-Weekers. Fuente: Narayan, 2021.	42
Figura 14. (A) Adaptómetro AdaptDx (B) Adaptómetro AdaptDx Pro. Fuente: Fuente: Maculogix, 2020.	43
Figura 15. Modelo biexponencial. Se observa la curva dividida en dos secciones: fase de los conos (primera exponencial – figuras rellenas) y fase de los bastones (segunda exponencial – figuras vacías). Fuente: Hecht, 1937.	44
Figura 16. Modelo lineal de 4 fases. Fuente: Jackson, 1999.	44
Figura 17. Modelo exponencial y bi-lineal basado en el propuesto por McGwin et al, 1999. Fuente: Murray, 2022.	45
Figura 18. (A) Curvas de AO registradas en diferentes localizaciones de la retina (a 0° , $2,5^\circ$, 5° y 10° de la fóvea) empleando un estímulo de 2° de diámetro. (B) Curvas de AO registradas para estímulos con tamaño diferente (de 2° , 3° , 5° , 10° y 20° de diámetro). Fuente: Hecht, 1935.	46
Figura 19. Efecto del tamaño del estímulo (1° , 2° , 4° y 6°) en la curva de AO, en un sujeto sano de 40 años, tras recibir un blanqueamiento de los fotorreceptores del 96%. Fuente: Dimitrov, 2008.	47



- Figura 20.** Localización del estímulo dual superpuesto en una fotografía de la retina. Se observa el número de conos y bastones estimulados. El recuento de fotorreceptores está basado en el estudio de Curcio, 1990. Fuente: Tahir, 2017..... 49
- Figura 21. (A)** Sensibilidad espectral de los conos y de los bastones para diferentes longitudes de onda. Fuente: extraído de Davson, 2012 y adaptado por de Rodrigo-Díaz, 2017. **(B)** Curvas de AO empleando estímulos con diferentes longitudes de onda. Colores: RI: rojo intenso=680 nm; RII: rojo=635 nm; Y: amarillo=573 nm; G: verde= 520 nm; W: blanco y V: morado=485 nm. Fuente: extraído de Chapanis, 1947 y adaptado por Rodrigo-Díaz, 2017. 50
- Figura 22.** Curvas de adaptación a la oscuridad tras varios blanqueamientos en un sujeto sano. Los símbolos corresponden al porcentaje de blanqueamiento, de abajo a la izquierda a arriba a la derecha: 0,5%; 2%; 4%; 8%; 22%; 39%; 63%; 86% y 98% de la rodopsina. Las líneas rojas paralelas muestran la pendiente S2 de los bastones. Fuente: extraído de Lamb y Pugh, 2006 y adaptado por Rodrigo-Díaz, 2017. 51
- Figura 23.** Curvas de AO de un participante sano al que se le aplicó diferentes intensidades del flash (3%, 27%, 52%, 70%, 91% y 96%). Fuente: Dimitrov, 2008... **¡Error! Marcador no definido.**
- Figura 24. (A)** Curvas de AO para diferentes intensidades del flash. **(B)** Fracción de rodopsina blanqueada frente al tiempo en minutos. Lamb y Pugh., 2004 y Dimitrov., 2011 mostraron análisis similares. Fuente: Patryas, 2013..... 52
- Figura 25.** Curvas de siete de los once sujetos usando diferentes intensidades de fondo (0 cd.m⁻²: negro; 0,05 cd.m⁻²: rojo; 0,10 cd.m⁻²: rojo y 0,20 cd.m⁻²: rojo). Las líneas rojas horizontales representan a CT y las líneas rojas verticales a Alpha. El umbral del cono aumenta a medida que aumenta la intensidad del fondo; el parámetro Alpha se acorta a medida que aumenta la intensidad del fondo y el parámetro S2 no se ve afectado. Fuente: Rodrigo-Díaz, 2015..... 54
- Figura 26.** Esquema representativo de la recuperación anómala de los bastones debido al envejecimiento normal. Fuente: Tahir, 2017 basado en el modelo de Lamb, 1981..... 56
- Figura 27. (A)** Retinografía que muestra la presencia de drusas en la mácula característica de la DMAE seca. **(B)** Retinografía que muestra la forma húmeda de la DMAE. Fuente: Domínguez Fernández, 2014..... 58
- Figura 28.** Esquema del complejo EPR-membrana de Bruch-Coriocapilar, alterado por la DMAE; se observan, disminución en el número de fotorreceptores, engrosamiento de la membrana de Bruch debido a la presencia de drusas y adelgazamiento de la coroides. Fuente: Murray., 2021 adaptado de Curcio., 2018. 60
- Figura 29. (A)** Neovascularización característica de la DMAE avanzada, localizada por debajo del EPR. **(B)** Neovascularización característica de la DMAE avanzada, localizada por debajo de la retina neural. Fuente: Befalluy, 2021..... 60
- Figura 30. (A)** Retinografía donde se observan drusas duras características de la DMAE inicial **(B)** Angiografía donde se observa una atrofia geográfica característica de la DMAE. Fuente: Domínguez Fernández, 2014..... 62
- Figura 31. (A)** OCT de un sujeto con salud macular normal **(B)** OCT de un sujeto con DMAE seca. Se observa la presencia de drusas. Fuente: elaboración propia..... 63
- Figura 32. (A)** Retinografía de un ojo derecho sano **(B)** Retinografía de un ojo derecho con DMAE seca. Se observan drusas en el área macular. Fuente: elaboración propia..... 64
- Figura 33. (A)** Autofluorescencia en un ojo derecho con salud macular normal **(B)** Autofluorescencia en un ojo izquierdo con DMAE seca. Se observan puntos hiperfluorescentes correspondientes con la presencia de drusas. Fuente: Fernández Martínez, 2013. 65



Figura 34. (A) Ejemplo de cómo vería la rejilla de Amsler una persona con salud macular. (B) Ejemplo de cómo vería la rejilla de Amsler una persona con DMAE. Fuente: Boyd, 2023.....	67
Figura 35. (A) Campo visual de un paciente de 92 años con DMAE seca estable (B) Campo visual de un paciente de 63 años con DMAE húmeda. Las zonas negras indican pérdida de visión. Fuente: Clínica Rementería, 2025.....	67
Figura 36. Curvas de AO obtenidas de un participante con salud macular normal y otros cuatro participantes con distintos grados de DMAE. Color azul: sujeto con salud macular normal; color naranja: DMAE subclínica y temprana y color marrón: DMAE intermedia. Fuente: Rodrigo-Díaz, 2017.	69
Figura 37. (A) Curva de AO (ID129) extraída del dispositivo RapiDA V1 donde se pueden observar todos los parámetros de AO distinguibles: CT, CC, Tau, S2 y Alpha. (B) Curva de AO (ID519), extraída del dispositivo RapiDA V1, donde no existen ningún parámetro de AO distinguible debido a la no comprensión de la prueba por parte del observador, dando lugar a una respuesta incoherente.	83
Figura 38. (A) Ejemplo de una curva de AO (ID174) que muestra datos ruidosos debido a un incorrecto posicionamiento del usuario. Los datos de esta curva fueron excluidos de la selección de individuos que componían la muestra final. (B) Ejemplo de una curva (ID179) que muestra errores de fijación durante la prueba de AO. Los datos de esta curva fueron excluidos de la selección de individuos que componían la muestra final.	84
Figura 39. (A) Ejemplo de posicionamiento incorrecto. El eje visual del paciente mantiene una incorrecta disposición respecto al punto de fijación y a la salida del flash, a pesar de que aparentemente la posición y el sellado del ocular pueda parecer correcta. (B) La imagen de la derecha muestra el resultado gráfico de la mala posición del participante. Como se puede ver, no hay un punto alfa distinguible.....	85
Figura 40. (A) Ejemplo de posicionamiento correcto. El paciente presionó su frente sobre la zona superior del ocular, dejando una separación libre en la zona inferior. (B) Curva de adaptación a la oscuridad correcta.	85
Figura 41. En la imagen de la izquierda se muestra una gráfica extraída directamente de RapiDA sin optimizar, en este caso el instrumento consideró el punto Alfa en 4,59 minutos. En la imagen de la derecha se representa una gráfica optimizada manualmente mediante el modelo de Excel. Se estimó que el punto Alpha estaba localizado a 1,5 minutos (ID1185).	86
Figura 42. Ejemplo de puntos dobles producidos por desajuste del software en el instrumento RapiDA V1 (ID1209).	87
Figura 43. (A) Número de casos totales (n=103), que realizaron de forma válida (color verde) y errónea (color amarillo, azul y rojo) la primera medida. (B) Número de casos totales (n=101) que realizaron, de forma válida (color verde) y errónea (color amarillo, azul y rojo) la segunda medida.....	88
Figura 44. Proceso de racionalización de datos de la muestra final (n=71) para el análisis comparativo con RapiDA V1. Fuente: elaboración propia.	92
Figura 45. (A) Número y porcentaje de casos del grupo total inicial (n=101) que realizaron de forma válida (color verde) y errónea (color rojo) la curva de AO, en ambas medidas. (B) Número y porcentaje de casos del grupo total inicial (n=101) que presentaron, en ambas medidas, todos los parámetros de AO distinguibles (n=40).	93
Figura 46. Proceso de racionalización de datos de la muestra final (n=40) para el análisis de repetibilidad. Fuente: elaboración propia.	95
Figura 47. Diseño del laboratorio 16, donde se llevaron a cabo las medidas con RapiDA y la toma de la agudeza visual.	96



Figura 48. Diseño del laboratorio mesópico, donde se llevaron a cabo las medidas con el Keratograph.....	97
Figura 49. Diseño del laboratorio 7, donde se llevaron a cabo las medidas con el Retinógrafo TRC-NW8.	97
Figura 50. Luxómetro GOSSSEN-MAVOLUX 5032B. Fuente: elaboración propia.	98
Figura 51. Test ETDRS. Fuente: elaboración propia.	98
Figura 52. (A) Modelo prototipo RapiDA. (B) Dispositivo RapiDA V1. Fuente: elaboración propia.	99
Figura 53. (A) Gafas del prototipo RapiDA. (B) Configuración del ocular. Fuente: Mumac, 2022.	100
Figura 54. (A) Fotografía a través del ocular de RapiDA V1 donde se puede observar el punto de fijación y el estímulo. Fuente: elaboración propia. (B) Dibujo representativo de las vistas del observador a través del ocular: punto de fijación, estímulo y zona blanqueada por el flash. Fuente: elaboración propia.	101
Figura 55. Vistas del observador. Pantalla y teclado.	101
Figura 56. Captura de pantalla tras la realización del test. Fuente: elaboración propia.	102
Figura 57. Keratograph 5M, Oculus. Fuente: Oculus, Alemania.	105
Figura 58. Retinógrafo TRC-NW8, Topcon. Fuente: elaboración propia.	105
Figura 59. Colocación del sujeto para la medida con el adaptómetro RapiDA V1. Fuente: elaboración propia.	108
Figura 60. Captura de pantalla de los datos necesarios para realizar una medida con el adaptómetro RapiDA V1. Fuente: cortesía de Mumac, 2021.	109
Figura 61. Captura de pantalla donde se observan los valores estudiados y la curva de adaptación a la oscuridad normal, en un sujeto sano, obtenida del adaptómetro RapiDA. Fuente: elaboración propia.	111
Figura 62. Captura de pantalla de la prueba de pupilometría, proporcionada por el Keratograph 5M, en el ojo derecho de un sujeto sano. Fuente: elaboración propia.	113
Figura 63. Alineamiento y enfoque del retinógrafo no midriático TRC-NW8 de Topcon (Japón). Fuente: manual de instrucciones retinógrafo no midriático. Series TRC-NW8.	114
Figura 64. Laboratorio 4.012, donde se realizaron las medidas de ajuste con el instrumento RapiDA V1, adaptado para medir en condiciones de total oscuridad. La fotografía se realizó con luz ambiente para que se viera la disposición del instrumento. Fuente: elaboración propia.	117
Figura 65. Vista del observador: diferentes intensidades de fondo: A, B, C, D y E corresponden a 18 dB, 21 dB, 24 dB, 27 dB y 30 dB, respectivamente. Fuente: elaboración propia.	120
Figura 66. (A) Punto de fijación del instrumento RapiDA V1. (B) Punto de fijación del instrumento RapiDA V2. Fuente: elaboración propia.	123
Figura 67. (A) Número de casos totales (n=51), que realizaron de forma válida (color verde) y errónea (color azul y amarillo) la primera medida. (B) Número de casos totales (n=37) que realizaron de forma válida (color verde) y errónea (color azul y amarillo) la segunda medida.	126
Figura 68. Proceso de racionalización de datos de la muestra final (n=41) para el análisis comparativo con RapiDA V2.	129
Figura 69. (A) Número y porcentaje de casos del grupo total inicial (n=37) que realizaron de forma válida (color verde) y errónea (color rojo) la curva de AO, en ambas medidas. (B) Número y porcentaje de casos del grupo total inicial (n=37) que presentaron, en ambas medidas, todos los parámetros de AO distinguibles.	130



Figura 70. Proceso de racionalización de datos de la muestra final: análisis de repetibilidad (n=37) La muestra de curvas con parámetros distinguibles (n=21) dividida en jóvenes, mayores y mayores con DMAE.	132
Figura 71. Sala donde se realizaron las medidas con RapiDA V2. La fotografía se realizó con iluminación fotópica para una mejor visualización. Fuente: elaboración propia.	133
Figura 72. Media \pm desviación estándar del parámetro CT, en el grupo de jóvenes (n=61) y en el de mayores (n=10).	146
Figura 73. Media \pm desviación estándar del parámetro CC, en el grupo de jóvenes (n=61) y en el de mayores (n=10).....	146
Figura 74. Media \pm desviación estándar del parámetro TAU, en el grupo de jóvenes (n=61) y en el de mayores (n=10).....	146
Figura 75. Media \pm desviación estándar del parámetro S2, en el grupo de jóvenes (n=61) y en el de mayores (n=10).	146
Figura 76. Media \pm desviación estándar del parámetro Alpha, en el grupo de jóvenes (n=61) y en el de mayores (n=10).....	146
Figura 77. Repetibilidad del parámetro CT mediante análisis de Bland-Altman (n=40).....	149
Figura 78. Repetibilidad del parámetro CC mediante análisis de Bland-Altman (n=40)	150
Figura 79. Repetibilidad del parámetro Tau mediante análisis de Bland-Altman (n=40).....	150
Figura 80. Repetibilidad del parámetro S2 mediante análisis de Bland-Altman (n=40).....	151
Figura 81. Repetibilidad del parámetro Alpha mediante análisis de Bland-Altman (n=40).	151
Figura 82. Media del parámetro CT (n=4) frente a la intensidad del flash. También se muestran la barra de Desviación estándar, la línea de tendencia, ecuación y R2.	155
Figura 83. Media del parámetro S2 (n=4) frente a la intensidad del flash. También se muestran la barra de Desviación estándar, la línea de tendencia, ecuación y R2.	156
Figura 84. Media del parámetro Alpha (n=4) frente a la intensidad del flash. También se muestran la barra de Desviación estándar, la línea de tendencia, ecuación y R2.....	157
Figura 85. Media del parámetro CT frente a la intensidad del fondo para una intensidad de 36 dB. También se muestran la desviación estándar y la línea de tendencia (n=2).	158
Figura 86. Media del parámetro S2 frente a la intensidad del fondo para una intensidad de 36 dB. También se muestran la desviación estándar y la línea de tendencia (n=2).	159
Figura 87. Media del parámetro Alpha frente a la intensidad del fondo para una intensidad de 36 dB. También se muestran la desviación estándar y la línea de tendencia (n=2).	159
Figura 88. Media del parámetro CT frente a la intensidad del fondo para una intensidad de 40 dB. También se muestran; la barra de desviación estándar, la línea de tendencia, ecuación y R2 (n=2).	160
Figura 89. Media del parámetro S2 frente a la intensidad del fondo para una intensidad de 40 dB. También se muestran; la barra de desviación estándar, la línea de tendencia, ecuación y R2 (n=2).	161
Figura 90. Media del parámetro Alpha frente a la intensidad del fondo para una intensidad de 40 dB. También se muestran; la barra de desviación estándar, la línea de tendencia, ecuación y R2 (n=2).	161
Figura 91. Media del parámetro CT (n=4) frente a la intensidad del flash. También se muestran la barra de Desviación estándar, la línea de tendencia, ecuación y R2.	163
Figura 92. Media del parámetro S2 (n=4) frente a la intensidad del flash. También se muestran la barra de Desviación estándar, la línea de tendencia, ecuación y R2.	164
Figura 93. Media del parámetro Alpha (n=4) frente a la intensidad del flash. También se muestran la barra de Desviación estándar, la línea de tendencia, ecuación y R2.....	164



Figura 94. Media \pm DE del parámetro CT, del grupo de jóvenes (n=25), del grupo de mayores (n=12) y del grupo de mayores con DMAE (n=4).....	170
Figura 95. Media \pm DE del parámetro CC, del grupo de jóvenes (n=25), del de mayores (n=12) y del mayores con DMAE (n=4).....	170
Figura 96. Media \pm DE del parámetro TAU, del grupo de jóvenes (n=25), del grupo de mayores (n=12) y del grupo de mayores con DMAE (n=4).....	170
Figura 97. Media \pm DE del parámetro S2, del grupo de jóvenes (n=25), del grupo de mayores (n=12) y del grupo de mayores con DMAE (n=4).....	170
Figura 98. Media \pm DE del parámetro Alpha, del grupo de jóvenes (n=25), del grupo de mayores (n=12) y del grupo de mayores con DMAE (n=4).....	171
Figura 99. Representación gráfica de la media y desviación estándar del parámetro CT por grupos de edad y estado de la retina: jóvenes (n=25), mayores (n=12) y mayores con DMAE (n=4).....	177
Figura 100. Representación gráfica de la media y desviación estándar del parámetro CC por grupos de edad y estado de la retina: jóvenes (n=25), mayores (n=12) y mayores con DMAE (n=4).....	177
Figura 101. Representación gráfica de la media y desviación estándar del parámetro Tau por grupos de edad y estado de la retina: jóvenes (n=25), mayores (n=12) y mayores con DMAE (n=4). *= p-valor <0,05.....	177
Figura 102. Representación gráfica de la media y desviación estándar del parámetro S2 por grupos de edad y estado de la retina: jóvenes (n=25), mayores (n=12) y mayores con DMAE (n=4). **=p-valor <0,01.....	177
Figura 103. Representación gráfica de la media y desviación estándar del parámetro Alpha por grupos de edad y estado de la retina: jóvenes (n=25), mayores (n=12) y mayores con DMAE (n=4). **=p-valor <0,01.....	178
Figura 104. Repetibilidad del parámetro CT mediante análisis de Bland-Altman (n=21).....	181
Figura 105. Repetibilidad del parámetro CC mediante análisis de Bland-Altman (n=21).....	181
Figura 106. Repetibilidad del parámetro Tau mediante análisis de Bland-Altman (n=21).....	182
Figura 107. Repetibilidad del parámetro S2 mediante análisis de Bland-Altman (n=21).....	182
Figura 108. Repetibilidad del parámetro Alpha mediante análisis de Bland-Altman (n=21) ..	183
Figura 109. (A) Número de casos totales que realizaron de forma válida y errónea la primera medida (n=103) y la segunda medida (n=101), con RapiDA V1. (B) Número de casos totales que realizaron de forma válida y errónea la primera medida (n=51) y la segunda medida (n=37), con RapiDA V2.....	186
Figura 110. Experimento 1: curvas de AO medias en 5 grupos de edad. Fuente: McFarland y Fisher, 1955.....	190
Figura 111. Curvas de AO en función de las décadas. Fuente: Jackson,1999.....	191
Figura 112. (A) Alpha en función de la edad. Fuente: Jackson, 1999. (B) S2 en función de la edad. Fuente: Jackson, 1999.....	191
Figura 113. Diagrama de dispersión de S2 en función de la edad. La línea representa una regresión negativa de S2 con respecto a la edad (R= -0,62 p-valor<0,0002). Fuente: Patryas, 2013.....	192
Figura 114. Imagen superior: retinografía de un participante de 75 años con salud macular normal que tiene una AO mediada por bastones (RIT) normal. Imagen inferior: retinografía de un participante de 72 años que también tiene salud macular normal, pero que tiene una AO mediada por bastones (RIT) anormal. Fuente: Owsley, 2014.....	193



Figura 115. (A) Histogramas de frecuencia de la sensibilidad de recuperación a la oscuridad en decibelios (B) Histogramas de frecuencia de la sensibilidad de recuperación a la luz. Se muestra la distribución del grupo con DMAE en comparación con el grupo de sanos de la misma edad. Fuente: Owsley., 2000.....	196
Figura 116. Imagen izquierda: Ruptura de cono-bastón (Alpha) del grupo control en comparación con el grupo con DMAE. Imagen derecha: Recuperación de la sensibilidad de los bastones (S2) del grupo control en comparación con el grupo con DMAE. Fuente. Owsley, 2001.....	196
Figura 117. Curvas de AO representativa de los 4 grupos: uno con salud macular normal y los otros tres con DMAE temprana, intermedia y avanzada. Inset: fase de los conos. Fuente: Owsley et al, 2007.	198
Figura 118. Curvas de AO de 4 participantes con la misma edad: (A) paciente control, (B), (C) y (D) pacientes con DMAE. Fuente: Dimitrov., 2008.	199
Figura 119. Curvas de AO de un sujeto de 34 años aplicando un blanqueamiento del 17%, 36%, 60%, 85% y 95%. Fuente: Rodrigo-Díaz., 2017.....	201
Figura 120. Gráficos de barras que muestran la influencia de diferentes intensidades de fondo en los parámetros de AO: CT, S2 y Alpha. Los parámetros CT y Alpha se vieron influenciados por la intensidad del fondo, mientras que, para el parámetro S2 no existieron diferencias estadísticamente significativas. Fuente: Rodrigo-Díaz., 2015.....	202
Figura 121. Ejemplo de la correspondencia del decibelio en unidades logarítmicas.	223
Figura 122. Espectro visible. Fuente: Chicano, 2020.	224

ANEXO V: Índice de tablas

Tabla 1. Características diferenciales de los fotorreceptores conos y bastones. Fuente: Narayan,2021.	25
Tabla 2. Parámetros, unidades, abreviaturas de la curva de AO. Fuente: Murray, 2022.....	42
Tabla 3. Clasificación de la DMAE. Fuente: Bafalluy, 2021.	62
Tabla 4. Resumen del número de datos seleccionados para componer la muestra final (n=71).	90
Tabla 5. Número de usuarios clasificados por grupo de edad, en función de la calidad de la curva de adaptación a la oscuridad (n=71).	90
Tabla 6. Número de datos optimizados para el posterior análisis comparativo según grupo de edad (n=71).	91
Tabla 7. Número de datos que presentan ambas curvas de AO con todos los parámetros distinguibles (n=40).	94
Tabla 8. Número de usuarios clasificados por grupo de edad, en función de la calidad de las curvas de adaptación a la oscuridad (n=40).....	94
Tabla 9. Número de datos optimizados en la primera medida (n=40) y en la segunda medida (n=40).	95
Tabla 10. Variables de ajuste “RapiDA V1”.....	104
Tabla 11. Parámetros de adaptación a la oscuridad generados por RapiDA. Fuente: Kelly, 2016.	112
Tabla 12. Variables de ajuste de RapiDA V1 – experimento de ajuste.	118
Tabla 13. Parámetros instrumento RapiDA V1 – experimento estudio piloto	123



Tabla 14. Tabla resumen del número de participantes seleccionados para componer la muestra final (n=41).	127
Tabla 15. Número de usuarios clasificados por grupo de edad, según el estado de la retina y en función de la calidad de la curva de adaptación a la oscuridad (n=41).	128
Tabla 16. Número de datos optimizados para el posterior análisis comparativo según grupo de edad (n=41).	128
Tabla 17. Número de datos que presentan ambas curvas de AO distinguibles.	131
Tabla 18. Número de usuarios clasificados por grupo de edad y según el estado de la retina, en función de la calidad de las curvas de adaptación a la oscuridad (n=21).	131
Tabla 19. Número de datos optimizados en la primera medida (n=21).	132
Tabla 20. Parámetros instrumento RapiDA V2.	134
Tabla 21. Edad de los participantes jóvenes y mayores, medidos con RapiDA V1, en la primera medida. Media \pm desviación estándar, mínimo y máximo (n=103).	137
Tabla 22. Edad de los participantes jóvenes y mayores, medidos con RapiDA V1, en la segunda medida. Media \pm desviación estándar, mínimo y máximo (n=101).	137
Tabla 23. Sexo de los participantes valorados con RapiDA V1, en la primera medida (n=103).	138
Tabla 24. Sexo de los participantes valorados con RapiDA V1, en la segunda medida (n=101).	138
Tabla 25. Edad de los participantes jóvenes y mayores, medidos con RapiDA V1 optimizada. Media \pm desviación estándar, mínimo y máximo (n=71).	139
Tabla 26. Sexo de los participantes valorados con RapiDA V1 (n=71).	139
Tabla 27. Diámetro pupilar mesópico del grupo de jóvenes y mayores. Media \pm desviación estándar, mínimo y máximo.	139
Tabla 28. Parámetros de adaptación a la oscuridad, extraídos de RapiDA V1 para el análisis comparativo con los datos optimizados en la muestra total (n=71). Media \pm desviación estándar, mínimo y máximo.	140
Tabla 29. Parámetros de adaptación a la oscuridad, extraídos de RapiDA V1 para el análisis comparativo con los datos optimizados en el grupo de jóvenes (n=61). Media \pm desviación estándar, mínimo y máximo.	140
Tabla 30. Parámetros de adaptación a la oscuridad, extraídos de RapiDA V1 para el análisis comparativo con los datos optimizados en el grupo de mayores (n=10). Media \pm desviación estándar, mínimo y máximo.	141
Tabla 31. Parámetros de adaptación a la oscuridad <i>sin optimizar</i> en la primera medida, extraídos de RapiDA V1, para el análisis de repetibilidad (n=40). Media \pm desviación estándar, mínimo y máximo.	141
Tabla 32. Parámetros de adaptación a la oscuridad <i>sin optimizar</i> en la segunda medida, extraídos de RapiDA V1, para el análisis de repetibilidad (n=40). Media \pm desviación estándar, mínimo y máximo.	142
Tabla 33. Parámetros de adaptación a la oscuridad <i>optimizados</i> en la primera medida, extraídos de RapiDA V1, para el análisis de repetibilidad (n=40). Media \pm desviación estándar, mínimo y máximo.	142
Tabla 34. Parámetros de adaptación a la oscuridad <i>optimizados</i> en la segunda medida, extraídos de RapiDA V1, para el análisis de repetibilidad (n=40). Media \pm desviación estándar, mínimo y máximo.	142
Tabla 35. Comparativa de la medida del diámetro pupilar entre jóvenes y mayores (Media \pm desviación estándar y p-valor).	143



Tabla 36. Análisis de correlación entre el diámetro pupilar y la edad y p-valor.	143
Tabla 37. Análisis de correlación entre el diámetro pupilar y los parámetros de AO en el grupo de jóvenes (n=61) y p-valor.	144
Tabla 38. Análisis de correlación entre el diámetro pupilar y los parámetros de AO en el grupo de mayores (n=10) y p-valor.	144
Tabla 39. Comparativa de grupos de edad por cada variable de AO estudiada (Media \pm desviación estándar y p-valor).	145
Tabla 40. Análisis de correlación entre la edad y los parámetros de AO en el grupo de jóvenes (n=61) y p-valor.	147
Tabla 41. Análisis de correlación entre la edad y los parámetros de AO en el grupo de mayores (n=10) y p-valor.	147
Tabla 42. Análisis de repetibilidad con los valores de AO <i>sin optimizar</i> (n=40).....	148
Tabla 43. Análisis de repetibilidad con los valores de AO <i>optimizados</i> (n=40).....	148
Tabla 44. Resultados de CT para cada usuario y para cada intensidad del flash aplicada. También se expone la media y desviación estándar de los cuatro usuarios.	153
Tabla 45. Resultados de S2 para cada usuario y para cada intensidad del flash aplicada. También se expone la media y desviación estándar.....	154
Tabla 46. Resultados de Alpha para cada usuario y para cada intensidad del flash aplicada. También se expone la media y desviación estándar.....	154
Tabla 47. Coeficiente de correlación de Pearson y p-valor entre los valores medios de CT, S2, Alpha y las diferentes intensidades del flash.	155
Tabla 48. Coeficiente de correlación de Pearson (R) y p-valor entre los valores medios de CT, S2 y Alpha y las diferentes intensidades de fondo, aplicando una intensidad de flash de 36 dB (n=2).	158
Tabla 49. Coeficiente de correlación de Pearson (R) y p-valor entre los valores medios de CT, S2 y Alpha y las diferentes intensidades de fondo, aplicando una intensidad de flash de 40 dB (n=2).	160
Tabla 50. Media y desviación estándar del parámetro CT, S2 y Alpha para n=4.....	162
Tabla 51. Análisis de correlación y p-valor entre los valores medios de CT, S2 y Alpha y las diferentes intensidades de destello (n=4).....	163
Tabla 52. Edad de los participantes jóvenes y mayores, medidos con RapiDA V2, en la primera medida. Media \pm desviación estándar, mínimo y máximo (n=51).	165
Tabla 53. Edad de los participantes jóvenes y mayores, medidos con RapiDA V2, en la segunda medida. Media \pm desviación estándar, mínimo y máximo (n= 37).	166
Tabla 54. Sexo de los participantes valorados con RapiDA V2, en la primera medida (n=51).	166
Tabla 55. Sexo de los participantes valorados con RapiDA V2, en la segunda medida (n=37).	166
Tabla 56. Edad de los participantes jóvenes y mayores, medidos con RapiDA V2, en la primera medida. Media \pm desviación estándar, mínimo y máximo (n=41).	167
Tabla 57. Sexo de los participantes valorados con RapiDA V2 (n=41).	167
Tabla 58. Diámetro pupilar mesópico del grupo de mayores y jóvenes. Media \pm desviación estándar, mínimo y máximo.....	168
Tabla 59. Parámetros de adaptación a la oscuridad, extraídos de RapiDA V2 para el análisis comparativo con los datos optimizados (n=41). Media \pm desviación estándar, mínimo y máximo.....	168
Tabla 60. Parámetros de adaptación a la oscuridad, extraídos de RapiDA V2 para el análisis comparativo con los datos optimizados, en el grupo de jóvenes (n= 25). Media \pm desviación estándar, mínimo y máximo.....	169



Tabla 61. Parámetros de adaptación a la oscuridad, extraídos de RapiDA V2 para el análisis comparativo con los datos optimizados, en el grupo de mayores (n=12). Media \pm desviación estándar, mínimo y máximo.....	169
Tabla 62. Parámetros de adaptación a la oscuridad, extraídos de RapiDA V2 para el análisis comparativo con los datos optimizados, en el grupo de mayores con DMAE (n=4). Media \pm desviación estándar, mínimo y máximo.....	169
Tabla 63. Parámetros de adaptación a la oscuridad <i>sin optimizar</i> en la primera medida, extraídos de RapiDA V2, para el análisis de repetibilidad V2 (n=21). Media \pm desviación estándar, mínimo y máximo.....	172
Tabla 64. Parámetros de adaptación a la oscuridad <i>sin optimizar</i> en la segunda medida, extraídos de RapiDA, para el análisis de repetibilidad V2 (n=21). Media \pm desviación estándar, mínimo y máximo.....	172
Tabla 65. Parámetros de adaptación a la oscuridad <i>optimizados</i> en la primera medida, extraídos de RapiDA V2, para el análisis de repetibilidad V2 (n=21). Media \pm desviación estándar, mínimo y máximo.....	172
Tabla 66. Parámetros de adaptación a la oscuridad <i>optimizados</i> en la segunda medida, extraídos de RapiDA V2, para el análisis de repetibilidad V2 (n=21). Media \pm desviación estándar, mínimo y máximo.....	173
Tabla 67. Comparativa de la medida del diámetro pupilar entre jóvenes y mayores sanos (Media \pm desviación estándar y p-valor).....	173
Tabla 68. Comparativa de la medida del diámetro pupilar entre mayores sanos y mayores con DMAE (Media \pm desviación estándar y p-valor).....	174
Tabla 69. Análisis de correlación entre el diámetro pupilar y la edad y p-valor.	174
Tabla 70. Análisis de correlación entre el diámetro pupilar y los parámetros de AO en el grupo de jóvenes (n=20) y p-valor.....	174
Tabla 71. Análisis de correlación entre el diámetro pupilar y los parámetros de AO en el grupo de mayores (n=10) y p-valor.	175
Tabla 72. Comparativa de grupos de jóvenes y de mayores sanos por cada variable de AO estudiada (Media \pm desviación estándar, diferencia entre medias e intervalo de confianza).	176
Tabla 73. Comparativa del grupo de mayores con el grupo de mayores con DMAE por cada variable de AO estudiada (Media \pm desviación estándar, diferencias de medias e intervalo de confianza).....	176
Tabla 74. Análisis de correlación entre la edad en el grupo de jóvenes y los parámetros de AO y p-valor (n=25).....	178
Tabla 75. Análisis de correlación entre la edad en el grupo de mayores y los parámetros de AO y p-valor (n=12).....	179
Tabla 76. Análisis de repetibilidad con los valores de AO sin optimizar (n=21).....	179
Tabla 77. Análisis de repetibilidad con los valores de AO optimizados (n=21).....	180
Tabla 78. Comparativa de la repetibilidad, con los datos optimizados, obtenida con RapiDA V1 y con RapiDA V2.....	180
Tabla 79. Número de casos totales que realizaron de forma válida y errónea, la primera y la segunda medida, con los instrumentos RapiDA V1 y RapiDA V2.....	186
Tabla 80. Resumen del análisis de repetibilidad con los valores de AO sin optimizar y los valores optimizados en ambas versiones del instrumento: RapiDA V1 (n=40) y RapiDA V2 (n=21).....	203
Tabla 81. Parámetros distinguibles y no distinguibles de las curvas obtenidas con RapiDA V1 y RapiDA V2.....	204

