



Universidad de Valladolid

FACULTAD DE CIENCIAS

Grado en Óptica y Optometría

MEMORIA TRABAJO FIN DE GRADO TITULADO

Desarrollo de un algoritmo de análisis semiautomático de imágenes de fluorogramas en ortoqueratología.

Presentado por Marina López

Tutelado por Raúl Martín

Tipo de TFG: Investigación

En Valladolid, a 13 de Mayo del 2020

ÍNDICE

RESUMEN

ABSTRACT

| | | |
|---------|--|----|
| 1 | INTRODUCCIÓN | 1 |
| 1.1 | Concepto de ortoqueratología nocturna | 1 |
| 1.2 | Adaptación y análisis del fluorograma | 1 |
| 1.3 | Necesidad de registros de imagen | 3 |
| 2 | MATERIAL Y MÉTODOS | 4 |
| 2.1 | Material | 4 |
| 2.2 | Métodos | 4 |
| 2.2.1 | Procedimiento | 5 |
| 2.2.2 | Metodología de análisis | 6 |
| 2.2.2.1 | Recorte de las imágenes | 6 |
| 2.2.2.2 | Análisis con ImageJ | 6 |
| 2.2.2.3 | Análisis con MatLab | 7 |
| 2.2.2.4 | Análisis estadístico | 8 |
| 3 | RESULTADOS | 10 |
| 3.1 | Consideraciones previas | 10 |
| 3.2 | Comparación de medidas entre observadores con MatLab | 10 |
| 3.3 | Comparación de medidas entre observadores con ImageJ | 11 |
| 3.4 | Comparación de medidas entre MatLab e ImageJ | 11 |
| 4 | DISCUSIÓN | 13 |
| 5 | LIMITACIONES DEL TRABAJO | 15 |
| 6 | CONCLUSIONES | 17 |
| 7 | AGRADECIMIENTOS | 18 |
| 8 | BIBLIOGRAFÍA | 19 |
| 9 | ANEXOS | 20 |
| 9.1 | Anexo I. Informe favorable y aceptación del CEIm. | 20 |
| 9.2 | Anexo II. Consentimiento informado. | 21 |
| 9.3 | Anexo III. Hoja de información para el sujeto. | 22 |

ÍNDICE DE FIGURAS

| | |
|--|----|
| Figura 1 A la derecha, topografías de un paciente con 2,5 D de miopía antes de utilizar lentes de geometría inversa. A su izquierda, las mismas topografías tras 5 noches de uso de las lentes. | 1 |
| Figura 2 Tira de fluoresceína sódica para uso oftálmico. | 2 |
| Figura 3 (Izquierda) Imagen característica de un fluorograma en ortoqueratología. | 2 |
| Figura 4 (Arriba) Perfil de una lente de geometría inversa (SeeFree, Conóptica) sobre la córnea. ⁶ | 2 |
| Figura 5 Proceso de captura de las fotografías con el adaptador Live Experience. ⁹ | 5 |
| Figura 6 Proceso de recorte de las imágenes reales (izquierda) y simuladas (derecha). | 6 |
| Figura 7 Detalle de la captura de pantalla que muestra el proceso de análisis manual con ImageJ y la definición de los diámetros de interés para el cálculo del ancho de cada una de las zonas. | 7 |
| Figura 8 Análisis en MatLab de la imagen del fluorograma real. Arriba, el perfil de intensidad. En el medio, los picos máximos que representan los cambios de intensidad más bruscos del fluorograma y abajo la sección analizada. | 8 |
| Figura 9 Análisis del fluorograma simulado. Arriba, el perfil de intensidad. En el medio, los picos máximos que representan los cambios de intensidad más bruscos del fluorograma y abajo la sección analizada. | 8 |
| Figura 10 Imagen del reflejo especular producido por la luz de la lámpara de hendidura. | 15 |
| Figura 11 (Izquierda) Imagen de un fluorograma simulado. | 16 |
| Figura 12 (Arriba) Perfil de intensidad del fluorograma simulado. | 16 |
| Figura 13 Imagen que muestra los cambios de intensidad de fluoresceína erróneos (rojo) y no detectados (verde) en este análisis. | 16 |

ÍNDICE DE TABLAS

| | |
|---|----|
| Tabla 1 Comparativa entre los datos de los dos observadores analizados con MatLab e ImageJ. | 12 |
| Tabla 2 Comparativa entre Matlab e ImageJ de los datos totales obtenidos. | 12 |

RESUMEN

Introducción: La ortoqueratología (orto-k) es una técnica para corregir temporalmente la miopía y disminuir su progresión en la que se utilizan lentes de contacto rígidas permeables al gas (RGP) de geometría inversa durante la noche que redistribuyen las células epiteliales corneales aplanando la zona central corneal. Para su adaptación es imprescindible la interpretación del fluorograma, siendo muy útiles registros de imagen y/o vídeo. El objetivo de este trabajo es el desarrollo de una herramienta que permita medir semiautomáticamente el fluorograma capturado con la herramienta Live Experience (Conóptica) adaptando un Smartphone a la lámpara de hendidura.

Material y métodos: Se adaptó una lente RPG de geometría inversa (Seefree, Conóptica) a 15 voluntarios tras realizar la topografía corneal (Keratograph, OCULUS) capturando el fluorograma (herramienta Live Experience (Conóptica) adaptando un Smartphone a la lámpara de hendidura. Dos investigadores (alumnos del GOyO) midieron las 5 zonas principales del fluorograma: diámetro total, levantamiento de borde, toque periférico, reservorio lagrimal y toque central con un algoritmo desarrollado con MatLab y con el programa ImageJ. También se analizaron las imágenes de fluorogramas simulados por software de adaptación del topógrafo.

Resultados: El fluorograma simulado por el software no permite determinar la zona de toque central con el algoritmo desarrollado. Sin embargo, en los fluorogramas reales se pudo medir el 86,77% de las imágenes encontrando una buena repetibilidad inter-observador y un buen acuerdo con los resultados obtenidos tanto con MatLab como con ImageJ.

Conclusiones: En este TFG se ha desarrollado un algoritmo capaz de analizar de forma semiautomática los fluorogramas en adaptaciones de orto-k, lo cual no se había estudiado con anterioridad, que permitiría reducir la subjetividad en su interpretación ayudando en el proceso de adaptación de orto-k.

ABSTRACT

Introduction: Orthokeratology (ortho-k) is a technique to temporarily correct myopia and reduce its progression using overnight reverse-geometry rigid gas-permeable contact lenses (RGP). These contact lenses redistribute the corneal epithelial cells by flattening the central corneal area. Fluorogram interpretation is essential for lens adjustment and image and/or video recordings are very useful. The objective of this work is the development of an analytic tool that allows to semi-automatically measure the captured fluorogram with the Live Experience tool (Conoptica) adjusting a Smartphone to the slit lamp.

Material and methods: A reverse geometry RGP contact lens (Seefree, Conoptic) was fitted to 15 volunteers after carrying out the corneal topography (Keratograph, OCULUS) capturing the fluorogram (Live Experience tool, Conoptica) adjusting a Smartphone to the slit lamp. Two researchers (students from the Optics and Optometry University degree) measured the five main zones of the fluorescein pattern: total diameter, edge lift, peripheral touch, tear reservoir and central touch with a customized algorithm developed with MatLab and with the ImageJ open-access program. The images of simulated fluorograms by the fitting software (Apex, OCULUS-Conoptica) were also analysed.

Results: The fluorogram simulated by the software does not allow identifying the central touch zone with the algorithm developed. However, in the real fluorograms pictures it was possible to measure 86.77% of the images, finding a good repeatability between observers and a good agreement with the results obtained with both MatLab and ImageJ.

Conclusions: This TFG has developed an algorithm capable of analyzing ortho-k fluorograms in a semi-automatic way, which had not been studied before. This algorithm would reduce subjectivity fluorescein pattern interpretation, helping in the ortho-k fitting process.

1 INTRODUCCIÓN

1.1 Concepto de ortoqueratología nocturna

La ortoqueratología nocturna (Orto-K) es una técnica basada en la aplanación de la córnea empleando una lente de geometría inversa con la que se consigue la corrección temporal de los defectos refractivos (principalmente miopía y astigmatismo). La ortoqueratología nocturna es, por tanto, una alternativa al uso de lentes oftálmicas, lentes de contacto blandas y/o permeables, así como la cirugía refractiva. El efecto corrector de la ortoqueratología se consigue mediante una redistribución del epitelio corneal central en el cual las células se redistribuyen hacia zonas paracentrales de manera que el espesor epitelial central disminuye, mientras aumenta el espesor en la zona paracentral.¹ Es importante realizar un seguimiento y un control de este proceso mediante topografías corneales (Figura 1). Se puede apreciar cómo tras unos días de uso de las lentes de ortoqueratología, la zona central corneal se aplanara mientras que en la paracentral se encorva en los 360°, es decir tiene mayor potencia.

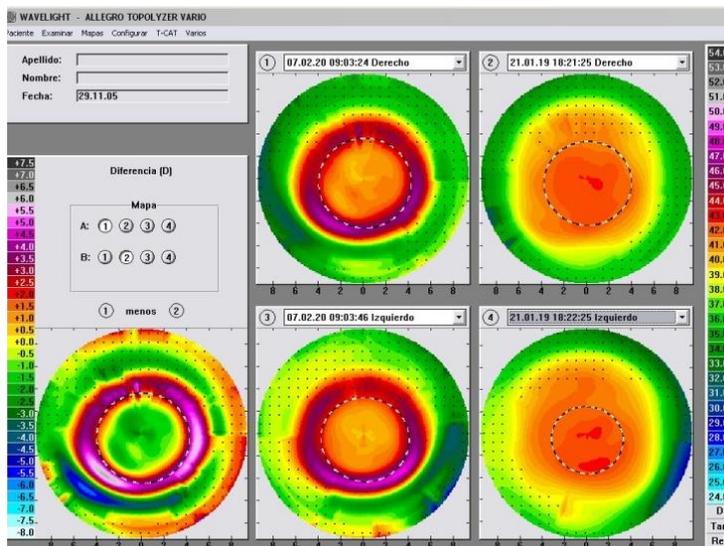


Figura 1 A la derecha, topografías de un paciente con 2,5 D de miopía antes de utilizar lentes de geometría inversa. A su izquierda, las mismas topografías tras 5 noches de uso de las lentes.

1.2 Adaptación y análisis del fluorograma

Para la adaptación de estas lentes de contacto permeables al gas se emplean una serie de factores entre los que destaca la topografía corneal, el análisis del fluorograma, y la exploración mediante biomicroscopía.

El análisis del fluorograma es imprescindible para la evaluación y adaptación de las lentes de contacto rígidas permeables al gas (RPG)² seleccionando la curvatura adecuada a la superficie ocular. Existen también otras aplicaciones de la fluoresceína en la exploración del segmento anterior del globo ocular, como por ejemplo para evaluar la disposición y estabilidad de la película lagrimal, la integridad del epitelio corneo-conjuntival, la regularidad de la superficie ocular, etc.

La fluoresceína es una sustancia orgánica anaranjada que al diluirse en la lágrima e iluminarse con luz azul cobalto (generalmente empleando el filtro de la lámpara de hendidura u otro dispositivo de iluminación) permite observar la película lagrimal y su disposición entre la córnea y la lente RPG, siempre que

el espesor de la lagrima entre córnea y lente sea mayor de 15 o 20 micras.³ Si además se emplea un filtro amarillo, que aumenta el contraste bloqueando la luz azul, se mejora la imagen y permite una observación más precisa del fluorograma.

En el ámbito de la Optometría y la Oftalmología es frecuente emplear la fluoresceína sódica en tiras estériles (Figura 2) que dependiendo del propósito de la exploración pueden humedecerse o no antes de contactar con la superficie ocular. La concentración de cada tira es de 1 mg de fluoresceína sódica. Para realizar la técnica del fluorograma, es frecuente humedecer la tira con unas gotas de solución salina para aplicarse en la conjuntiva bulbar inferior o superior del paciente. Seguidamente, se hace parpadear al paciente un par de veces para extender así la fluoresceína por toda la película lagrimal recomendándose la exploración entre 30 segundos y 3 minutos después de la instilación.⁴ La luz azul provoca que la fluoresceína se reactive emitiendo fluorescencia verde.



Figura 2 Tira de fluoresceína sódica para uso oftálmico.

La imagen típica del fluorograma en ortoqueratología (Figura 3) se puede dividir en varias partes.⁵ una zona central de adaptación también denominado toque central, una primera curva inversa conocida como zona de reservorio lagrimal, una segunda curva inversa denominada zona de alineamiento o toque periférico y finalmente se observa la claridad o levantamiento de borde (Figura 4). El aspecto básico a tener en cuenta en la interpretación de cualquier fluorograma es conocer que la cantidad o intensidad del color verde indica la distancia que existe entre la lente de contacto y la córnea (espesor del menisco lagrimal). Cuanto más verde, mayor separación entre la lente y la córnea y, por tanto, más lágrima. El color negro generalmente denominado zona de “toque” se interpreta como las zonas de máxima proximidad entre la lente y la córnea, de manera que cuando es menor de 20 micras no se aprecia fluoresceína.³

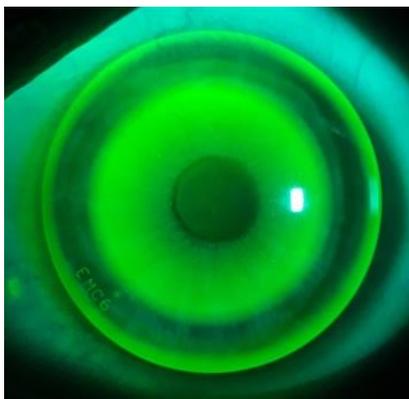


Figura 3 (Izquierda) Imagen característica de un fluorograma en ortoqueratología.
Figura 4 (Arriba) Perfil de una lente de geometría inversa (SeeFree, Conóptica) sobre la córnea.⁶

Sin embargo, interpretar el fluorograma en general en lentes RPG y en particular en Orto-K no es sencillo. Estudios cuyo objetivo ha sido comparar la habilidad de profesionales en la interpretación del fluorograma en adaptaciones de lentes de ortoqueratología con optometristas expertos y no expertos en orto-K, encontraron que los expertos no siempre eran capaces de clasificar una adaptación en base a un fluorograma (acuerdo menor del 20%) sin encontrar diferencias entre expertos y no expertos. Esto quiere decir que el análisis aislado del fluorograma en orto-K no es suficientemente preciso para completar la adaptación.²

1.3 Necesidad de registros de imagen

Una de las herramientas empleadas por los adaptadores es el registro multimedia (imagen y/o vídeo), lo que facilita el análisis de la evolución del caso, consultar con otros profesionales o servicios profesionales, etc. Sin embargo, realizar este registro requiere sistemas que se adapten a la lámpara de hendidura, normalmente costosos y, por lo tanto, poco habituales en las consultas de Optometría.

Hoy en día, el desarrollo de los Smartphones permite capturar imágenes y vídeos de alta calidad de forma fácil, además de existir aplicaciones en estos dispositivos que permiten observar y obtener un registro de diferentes estructuras oculares tanto del segmento anterior como del polo posterior con el objetivo de realizar un correcto screening ocular.^{7,8}

Recientemente la empresa Conoptica ha desarrollado la herramienta Live Experience, que permite la captura de imágenes o vídeos con un Smartphone adaptándolo a la lámpara de hendidura, lo que pretende facilitar el registro multimedia durante el proceso de adaptación de lentes de contacto en general pero de ortoqueratología en particular registrando la imagen del fluorograma, etc. Sin embargo, no se han realizado estudios sobre la aplicación o impacto de la herramienta Live Experience en el proceso de adaptación de lentes de contacto en general y en ortoqueratología en particular.

El objetivo de este trabajo es desarrollar un algoritmo de análisis de imagen que permita cuantificar las diferentes partes del fluorograma capturado con la herramienta Live Experience y analizar su aplicación clínica comparando el análisis de dos exploradores y sus resultados con los obtenidos con un programa comercial de imagen (ImageJ) además de comparar con la simulación obtenida con el topógrafo.

2 MATERIAL Y MÉTODOS

2.1 Material

Este trabajo se realizó con ayuda del material clínico disponible en los Gabinetes de Prácticas situados en el Aula 316 del Aulario:

- Unidades de refracción (IS-600 Topcon) completas para obtener la refracción de cada paciente y su máxima agudeza visual.
- Test y proyector de optotipos (ACP-7 Topcon) que permitieron realizar el examen optométrico de la función visual.
- Lámpara de hendidura (SL-2 Topcon) para revisar la superficie ocular del paciente previo a la adaptación, durante el porte de las lentes y tras su uso.
- Material fungible para realizar el fluorograma (tiras de fluoresceína sódica, lágrimas o suero sin conservantes, filtro amarillo).
- Topógrafo OCULUS Easygraph con el que se realizaron las topografías necesarias para el cálculo de las lentes de contacto y se simularon los fluorogramas de las lentes de geometría inversa a adaptar. Este topógrafo se basa en el principio de reflexión de los discos de Plácido sobre la cara anterior de la córnea dando lugar a los diferentes mapas topográficos (de curvatura, de elevación tanto anterior como posterior, de espesor corneal, etc.).
- Lentes de geometría inversa de ortoqueratología (SeeFree de Conóptica, España) calculadas mediante el procedimiento estándar a partir de la topografía corneal por los servicios profesionales de la empresa Conóptica.
- Líquidos y soluciones de limpieza de las lentes de contacto (gotas humectantes Disop Zero, GP cleaner y GP humectante).
- La herramienta Live Experience (Conóptica, España) que se adaptó tanto a la lámpara de hendidura como a un Smartphone (Samsung Galaxy A6) con el fin de capturar las imágenes del fluorograma.

Las lentes SeeFree de Conóptica están hechas con materiales denominados Boston XO y Boston XO₂ cuyos nombres genéricos son hexafocon A y B respectivamente. Estos materiales son acrilatos de fluorosilicona y proporcionan un elevado paso de oxígeno a través de la lente, concretamente tienen un Dk de 100 y 141 respectivamente. Además, son materiales que mantienen una buena humectación, ofrecen resistencia a los depósitos, estabilidad y mejor calidad y rendimiento de la lente. Estas lentes en particular pueden llegar a compensar hasta -4,50D de miopía, 1,50D de astigmatismo directo o inverso/oblicuo de hasta 0,75D.

2.2 Métodos

Se trata de un estudio prospectivo en el que se incluyeron pacientes sanos (emétropes o miopes) sin patologías ni enfermedades oculares que impidieran el uso de lentes de contacto RGP.

Se excluyeron aquellos sujetos que presentasen cualquiera de las siguientes condiciones:

- Presencia de cualquier tipo de patología sistémica que presente afectación de la superficie ocular.
- Presencia de cualquier cirugía ocular previa.
- Presencia de patología ocular de cualquier tipo, en especial, patología de la superficie ocular que afecte al porte de lentes de contacto.

2.2.1 Procedimiento

Los participantes en este estudio son sujetos voluntarios seleccionados de forma no sistemática teniendo en cuenta los criterios de inclusión y de exclusión.

En primer lugar, se explicó a los sujetos la naturaleza del estudio permitiendo cuantas preguntas fueran necesarias y entregando la hoja de información (Anexo III). Una vez firmado el consentimiento informado (Anexo II) se preguntó al voluntario por el cumplimiento de los criterios de inclusión.

Se clasificó a los participantes según el orden de llegada según el número del sujeto en el estudio y el ojo analizado en cada caso mediante un código alfanumérico para garantizar el anonimato de los pacientes (Est001OD, Est001OI, Est002OD, etc.).

A continuación, se realizó la refracción subjetiva del sujeto y se determinó su topografía corneal, con el fin de calcular las lentes de ortoqueratología necesarias. Además, se comprobó que el sujeto puede usar lentes de contacto y que no presenta ningún tipo de contraindicación y/o alteración en su superficie ocular, todo ello mediante una exploración biomicroscópica del polo anterior.

Una vez recibidas las lentes de geometría inversa, se programó una visita para adaptar las lentes y fotografiar el fluorograma. Se instiló fluoresceína sódica en tiras para poder capturar una imagen del fluorograma con la herramienta Live Experience (Figura 5). Es importante tener en cuenta que se debe realizar tanto la evaluación del fluorograma como la fotografía antes de que la fluoresceína sódica sea eliminada por los conductos nasolagrimales, por lo que las fotografías se tomaron entre 30 segundos y un minuto después de la instilación de la fluoresceína. Diversos análisis estadísticos revelan que las adaptaciones de lentes de contacto permeables se deben analizar entre los primeros 30 y 180 segundos de forma subjetiva, y con métodos objetivos de video imagen entre 15 s y 105 s.⁴



Figura 5 Proceso de captura de las fotografías con el adaptador Live Experience.⁹

2.2.2 Metodología de análisis

Se creó un código en MatLab R2019b (Licencia para estudiantes Uva) para la automatización del análisis de los fluorogramas y además, también midió el fluorograma real con el programa ImageJ (Licencia abierta para dispositivos Windows 10 ImageJ 1.52a) que permite medir las distancias en la imagen de forma manual.

2.2.2.1 Recorte de las imágenes

El proceso de recorte de las imágenes obtenidas (tanto con el adaptador de Conóptica como con el simulador) se realizó de forma manual (con el programa Paint 3D, versión 6.2003.4017.0, Windows), y automáticamente (con un código de MatLab) en las simulaciones manteniendo únicamente con dos pautas: que la imagen tuviera más distancia horizontal que vertical para que al introducirla en MatLab no pudiera girarse y que el fluorograma se encontrara centrado en la imagen.

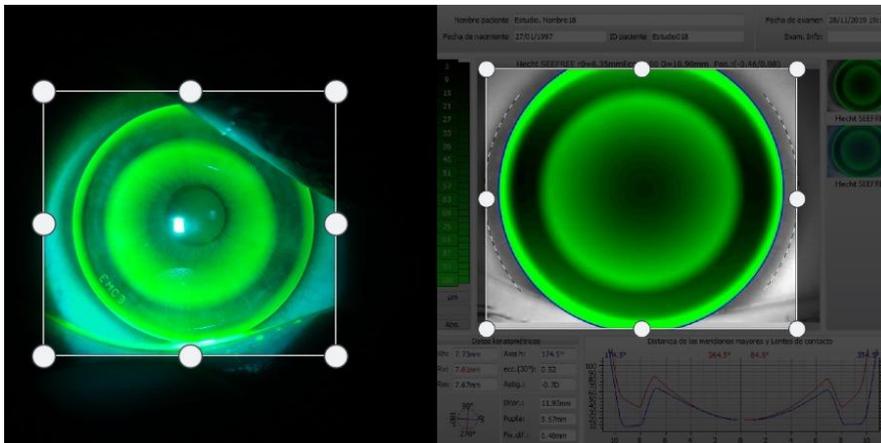


Figura 6 Proceso de recorte de las imágenes reales (izquierda) y simuladas (derecha).

2.2.2.2 Análisis con ImageJ

Para el análisis de la imagen con ImageJ el primer paso es calibrar la imagen que se quiere analizar, para ello se debe introducir una distancia conocida, en este caso, se empleó el diámetro de la lente en milímetros (al ser facilitado por el fabricante), para obtener la relación píxeles/milímetros. Una vez calibrado el programa, se procedió a la medida de los otros tres diámetros (Figura 9) de forma manual. Se realizó la media aritmética de tres medidas consecutivas, con el fin de obtener un valor lo más preciso posible. Se describirán los cuatro diámetros a continuación (Figura 7):

- El diámetro 1 es el diámetro total de la lente RPG y delimita la zona externa del levantamiento de bordes.
- El diámetro 2 delimita la zona interna del levantamiento de bordes.
- El diámetro 3 delimita por fuera la zona del reservorio lagrimal.
- El diámetro 4 es la zona de toque central.

Se determinaron cuatro parámetros a medir: levantamiento de bordes, toque periférico, reservorio lagrimal y toque central. Además, todos ellos,

excepto el toque central, se dividieron entre dos con el fin de obtener el “ancho” de cada zona analizada.

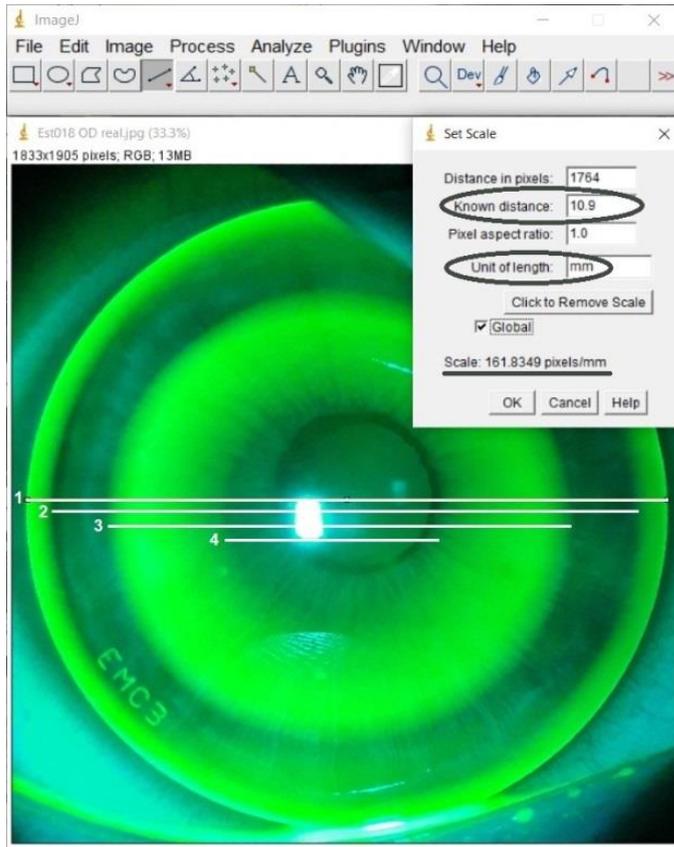


Figura 7 Detalle de la captura de pantalla que muestra el proceso de análisis manual con ImageJ y la definición de los diámetros de interés para el cálculo del ancho de cada una de las zonas.

$$\text{Levantamiento de bordes} = \frac{\varnothing 1 - \varnothing 2}{2}$$

$$\text{Toque periférico} = \frac{\varnothing 2 - \varnothing 3}{2}$$

$$\text{Reservorio lagrimal} = \frac{\varnothing 3 - \varnothing 4}{2}$$

$$\text{Toque central} = \varnothing 4$$

2.2.2.3 Análisis con MatLab

Para crear el código de MatLab que permita el análisis semiautomático del fluorograma se siguió la siguiente metodología para el procesado de la imagen:¹⁰

- Obtener el canal verde (es el que proporciona más información).
- Redimensionado de la imagen, para reducir el tiempo de procesado a un ancho de 1024 píxeles.
- Obtener la altura de la imagen redimensionada (“h”).
- Preprocesado de la imagen para reducir la iluminación y el ruido locales.
- Maximizar el contraste.

Para la obtención del perfil de intensidad de la imagen se analizó el perfil horizontal y central de todas las imágenes capturadas, intentando evitar el flash de las fotografías. Por ello se tomó como referencia una línea paralela que se encontrase 50 píxeles por debajo de la recta inicial (“h/2-50”).

A continuación, se calcularon las derivadas, es decir, los bordes de la imagen y se hallaron los máximos necesarios, en este caso, los bordes de la lente y los cambios bruscos de fluoresceína y de “toque” tanto en la fotografía real (Figura 7) como en el fluorograma simulado (Figura 8), es decir, el diámetro total, el levantamiento de bordes, el toque periférico, el reservorio lagrimal y el toque central.

Finalmente, para mostrar los resultados, se dividió el análisis en 3 partes:

1. Perfil de intensidad.
2. Gráfica de picos.
3. Imagen recortada desde el punto "h/2-50", 30 píxeles arriba y 30 píxeles abajo para visualizar la sección de la imagen.

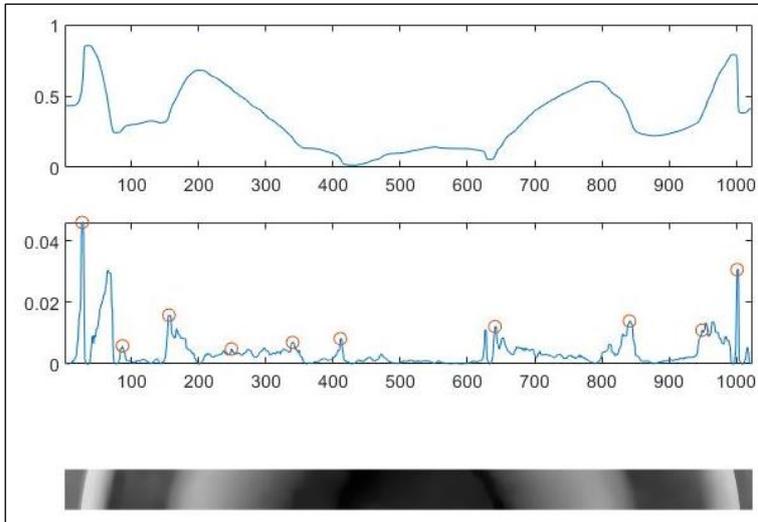


Figura 8 Análisis en MatLab de la imagen del fluorograma real. Arriba, el perfil de intensidad. En el medio, los picos máximos que representan los cambios de intensidad más bruscos del fluorograma y abajo la sección analizada.

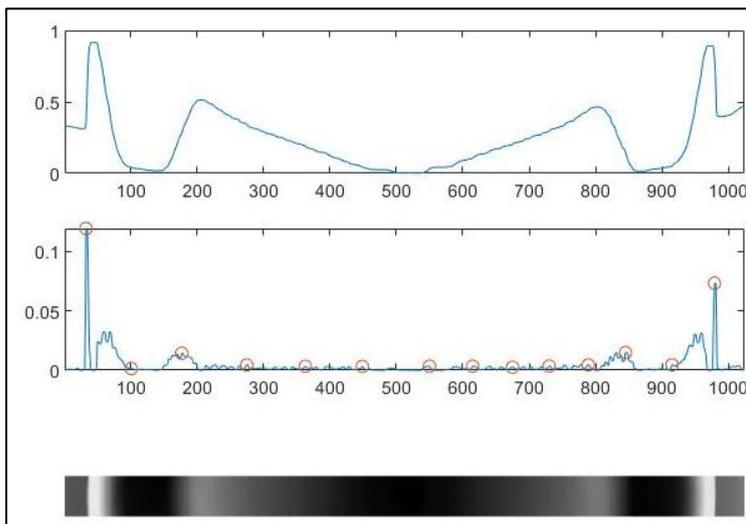


Figura 9 Análisis del fluorograma simulado. Arriba, el perfil de intensidad. En el medio, los picos máximos que representan los cambios de intensidad más bruscos del fluorograma y abajo la sección analizada.

Las medidas obtenidas por el código se expresan en píxeles por lo que se empleó el diámetro de la lente para calibrar y hallar la relación entre píxeles/milímetros.

2.2.2.4 Análisis estadístico

Los datos obtenidos se registraron en una hoja Excel 2010 (V14.0.4760.1000) para su posterior análisis estadístico con SPSS (versión 24.0 para Mac).

Se ha determinado la normalidad de las variables mediante la prueba Kolmogorov-Smirnov para una muestra. Los datos descriptivos se presentan como la media \pm la desviación estándar y el intervalo de confianza al 95%.

Dos investigadores midieron las zonas de interés tanto del fluorograma real como del simulado por el software de adaptación (Oculus), para analizar la repetibilidad intersujeto. También se compararon las medidas obtenidas con el nuevo algoritmo de MatLab con las realizadas con el programa ImageJ (para hacerlo se tomó como valor final la media de las medidas de los dos exploradores). Las diferencias entre las medidas (inter-sujetos o entre programas) se analizaron con la T Student para datos apareados tomando un valor de $P < 0,05$ como diferencias estadísticamente significativas. También se determinó el coeficiente de correlación de Pearson entre las medidas de los investigadores y programas, tomando un valor de $P < 0,05$ como correlación lineal estadísticamente significativa. Finalmente, se realizó un análisis de Bland-Altman, calculando los límites de acuerdo como la diferencia media \pm 1,96 veces la desviación estándar.¹¹

3 RESULTADOS

3.1 Consideraciones previas

Los datos medidos con el algoritmo desarrollado con MatLab o con el programa ImageJ en la imagen del fluorograma real siguieron una distribución normal ($P > 0,07$) (Prueba de Kolmogorov-Smirnov), mientras que los datos medidos con el algoritmo en el fluorograma simulado no siguieron una distribución normal ($P < 0,02$).

Se invitó a participar a 18 voluntarios, pero 3 no cumplieron los criterios de inclusión por lo que finalmente se incluyeron 15 sujetos (30 ojos), 9 hombres y 6 mujeres con edad media de $26,9 \pm 11,3$ años (mín. 19 – máx. 55) y graduación de $-2,26 \pm 1,11$ dioptrías de equivalente esférico. De las 30 imágenes de fluorogramas que se analizaron con los programas informáticos (ImageJ y el algoritmo de Matlab), hubo 4 fotografías que se descartaron debido a la imposibilidad de determinar diámetros o bien por los inapreciables cambios de intensidad de la fluoresceína entre ciertas zonas, es decir, un 13,33% de las imágenes no tuvieron la calidad suficiente. La valoración subjetiva de la calidad de las imágenes capturadas se aborda en detalle en el TFG de Alejandro Arranz Bombín: *“Calidad de las imágenes de fluorogramas en ortoqueratología capturados con la herramienta Live Experience”*.

Finalmente, no se pudo determinar la zona de toque central en las simulaciones realizadas por el topógrafo OCULUS con el algoritmo de Matlab por lo que se excluyó del análisis estadístico.

3.2 Comparación de medidas entre observadores con MatLab

Las medidas analizadas con el algoritmo de MatLab han sido comparadas entre dos observadores, encontrando un buen acuerdo para todos los parámetros medidos (Tabla 1):

- **Levantamiento de Borde:** diferencia media de $0,02 \pm 0,06$ (IC95% de -0,04 a 0,00) mm ($r=0,62$ $P < 0,01$), con unos límites de acuerdo (LoA) entre -0,13 y 0,09 mm, ($P=0,10$).
- **Toque Periférico:** diferencia media de $0,07 \pm 0,07$ (IC95% de 0,04 a 0,10) mm ($r=0,81$ $P < 0,01$), con unos LoA entre -0,07 y 0,21 mm ($P < 0,01$). El error aunque sea estadísticamente significativo puede ser clínicamente asumible ya que un valor de 0,07 mm de 1,1 mm supone un error del 6%.
- **Reserva Lagrimal:** diferencia media de $-0,02 \pm 0,19$ (IC95% de -0,05 a 0,10) mm ($r=0,91$ $P < 0,01$), con unos LoA entre -0,35 y 0,40 mm ($P=0,51$).
- **Toque Central:** diferencia de $-0,16 \pm 0,37$ (IC95% de -0,31 a 0,01) mm ($r=0,88$ $P < 0,01$), con unos LoA entre -0,88 y 0,57 mm ($P=0,04$). El error, aunque sea estadísticamente significativo puede ser clínicamente asumible, ya que un valor de 0,16 mm de 4,2 mm supone un error del 3,8%.

3.3 Comparación de medidas entre observadores con ImageJ

Las medidas analizadas mediante el programa de ImageJ han sido comparadas entre dos observadores, encontrando también un buen acuerdo (Tabla 1):

- **Levantamiento de Borde:** diferencia media de $0,01 \pm 0,03$ (IC95% de -0,00 a 0,03) mm ($r=0,82$ $P<0,01$), con unos LoA entre -0,04 y 0,07 mm ($P=0,03$). El error, aunque sea estadísticamente significativo es clínicamente asumible ya que un valor de 0,01 mm en 0,48 mm es un error del 2%.
- **Toque Periférico:** diferencia media de $-0,03 \pm 0,05$ (IC95% de -0,05 a -0,01) mm ($r=0,83$ $P<0,01$), con unos LoA entre -0,13 y 0,07 mm ($P=0,01$). El error también es clínicamente asumible (0,03 mm en 1,13 mm supone un error del 2,7%).
- **Reserva Lagrimal:** diferencia media de $-0,09 \pm 0,15$ (IC95% de -0,15 a -0,02) mm ($r=0,93$ $P<0,01$), con unos LoA entre -0,38 y 0,21 mm ($P=0,01$). El error también es clínicamente asumible (0,09 mm en 1,69 mm supone un error del 5,3%).
- **Toque Central:** diferencia media de $0,14 \pm 0,33$ (IC95% de 0,01 a 0,28) mm ($r=0,90$ $P<0,01$), con unos LoA entre -0,50 y 0,79 mm ($P=0,04$). El error, también es clínicamente asumible (0,14 mm en 4,27 mm supone un error del 3,3%).

3.4 Comparación de medidas entre MatLab e ImageJ

También se compararon los valores medidos por ambos programas (el nuevo algoritmo de Matlab e ImageJ) encontrando también un buen acuerdo (Tabla 2):

- **Levantamiento de Borde:** diferencia media de $0,01 \pm 0,04$ (IC95% de -0,01 a 0,02) mm ($r=0,79$ $P<0,01$), con unos LoA entre -0,06 y 0,08 mm ($P=0,25$).
- **Toque Periférico:** diferencia media de $0,05 \pm 0,05$ (IC95% de 0,03 a 0,07) mm ($r=0,88$ $P<0,01$), con unos LoA entre -0,05 y 0,15 mm ($P<0,01$). El error, aunque sea estadísticamente significativo es clínicamente asumible ya que un valor de 0,05 mm en 1,1 mm es un error del 4,5%.
- **Reserva Lagrimal:** diferencia media de $-0,01 \pm 0,14$ (IC95% de -0,06 a 0,04) mm ($r=0,95$ $P<0,01$), con unos LoA entre -0,28 y 0,26 mm ($P=0,69$).
- **Toque Central:** diferencia media de $-0,07 \pm 0,28$ (IC95% de -0,18 a 0,04) mm, con unos LoA entre -0,62 y 0,48 mm ($P=0,21$).

| | Observador 1 | Observador 2 | Diferencia | P | Total |
|---------------------|-------------------------------|-------------------------------|---|-------|-------------------------------|
| | M±DS (IC95%) | M±DS (IC95%) | Dif M±DS (Lim Acuerdo) Pearson (P) | | M±DS (IC95%) |
| MatLab | | | | | |
| Levantamiento Borde | 0,47±0,07 (0,44 – 0,50) | 0,49±0,05 (0,47 – 0,51) | -0,02±0,06 (-0,13 a 0,09) r=0,62 P<0,01 | 0,1 | 0,48±0,06 (0,46 – 0,50) |
| Toque Periférico | 1,21±0,11 (1,17 – 1,26) | 1,14±0,11 (1,10 – 1,19) | 0,07±0,07 (-0,07 a 0,21) r=0,80 P<0,01 | <0,01 | 1,18±0,12 (1,15 – 1,21) |
| Reserva Lagrimal | 1,70±0,47 (1,51 – 1,89) | 1,67±0,45 (1,49 – 1,85) | 0,03±0,19 (-0,35 a 0,40) r=0,91 P<0,01 | 0,51 | 1,69±0,45 (1,56 – 1,81) |
| Toque Central | 4,12±0,76 (3,82 – 4,43) | 4,28±0,76 (3,97 – 4,59) | -0,16±0,37 (-0,88 a 0,57) r=0,88 P<0,01 | 0,04 | 4,20±0,75 (3,99 – 4,41) |
| Diámetro | 10,89±0,39 (10,73 – 11,05) | 10,89±0,39 (10,73 – 11,05) | – | – | 10,89±0,39 (10,73 – 11,05) |
| ImageJ | | | | | |
| Levantamiento Borde | 0,49±0,10 (0,45 – 0,53) | 0,46±0,05 (0,44 – 0,48) | 0,01±0,03 (-0,04 a 0,07) r=0,82 P<0,01 | 0,03 | 0,48±0,08 (0,46 – 0,50) |
| Toque Periférico | 1,13±0,13 (1,08 – 1,18) | 1,14±0,10 (1,10 – 1,18) | -0,03±0,05 (-0,13 a 0,07) r=0,83 P<0,01 | 0,01 | 1,13±0,11 (1,10 – 1,17) |
| Reserva Lagrimal | 1,63±0,40 (1,47 – 1,79) | 1,75±0,46 (1,56 – 1,94) | -0,09±0,15 (-0,38 a 0,21) r=0,93 P<0,01 | 0,01 | 1,69±0,43 (1,57 – 1,81) |
| Toque Central | 4,38±0,72 (4,09 – 4,68) | 4,16±0,77 (3,84 – 4,48) | 0,14±0,33 (-0,50 a 0,79) r=0,90 P<0,01 | 0,04 | 4,27±0,75 (4,06 – 4,48) |
| Diámetro | 10,89±0,39 (10,73 – 11,05) | 10,89±0,39 (10,73 – 11,05) | – | – | 10,89±0,39 (10,73 – 11,05) |

Tabla 1 Comparativa entre los datos de los dos observadores analizados con MatLab e ImageJ.

| | Levantamiento Borde | Toque Periférico | Reserva Lagrimal | Toque Central | Diámetro |
|------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|-------------------------------|
| | M±DS (IC95%) | M±DS (IC95%) | M±DS (IC95%) | M±DS (IC95%) | M±DS (IC95%) |
| MatLab | 0,48±0,06 (0,46 – 0,50) | 1,18±0,12 (1,15 – 1,21) | 1,69±0,45 (1,56 – 1,81) | 4,20±0,75 (3,99 – 4,41) | 10,89±0,39 (10,73 – 11,05) |
| ImageJ | 0,48±0,08 (0,46 – 0,50) | 1,13±0,11 (1,10 – 1,17) | 1,69±0,43 (1,57 – 1,81) | 4,27±0,75 (4,06 – 4,48) | 10,89±0,39 (10,73 – 11,05) |
| Diferencia | 0,01±0,04 | 0,05±0,05 | -0,01±0,14 | -0,07±0,28 | – |
| Correlación | 0,79 (P<0,01) | 0,88 (P<0,01) | 0,95 (P<0,01) | 0,93 (P<0,01) | – |
| Límites Acuerdo | -0,06 a 0,08 | -0,05 a 0,15 | -0,28 a 0,26 | -0,62 a 0,48 | – |
| P | 0,25 | <0,01 | 0,69 | 0,21 | – |

Tabla 2 Comparativa entre Matlab e ImageJ de los datos totales obtenidos.

4 DISCUSIÓN

El desarrollo de un algoritmo de análisis en un programa matemático (MatLab) para analizar el fluorograma en adaptaciones de lentes de contacto en general o en orto-k no ha sido estudiado con anterioridad. Sin embargo, sí que se han realizado propuestas de análisis automáticos para valorar la adaptación (principalmente la elección del radio base) en lentes RPG a adaptar en córneas irregulares (queratoconos)¹² o en Orto-k.

Este trabajo intenta demostrar la posibilidad de realizar un análisis semiautomático del fluorograma que facilitaría el aprendizaje y fomentaría la seguridad de los profesionales de la visión en lo que respecta a efectuar las primeras adaptaciones especiales de lentes de contacto (ortoqueratología), puesto que es bien sabido que la interpretación de un fluorograma depende mucho de la experiencia del profesional tanto en adaptación de lentes RPG estándar³ como de geometría inversa.²

Aun así, el análisis del fluorograma es una prueba básica en la adaptación de LC RPG en general y de Orto-K en particular.³ En el caso concreto de adaptaciones de Orto-K, este análisis se basa en clasificar el alineamiento entre la lente y la córnea, diferenciando claramente 4 zonas: toque central, reservorio lagrimal, toque periférico y levantamiento de borde. Sin embargo, la interpretación de esta técnica es muy subjetiva y también viene determinada por el momento en el que se evalúa el fluorograma, esto quiere decir que la interpretación varía en función del tiempo que pase entre la instilación de fluoresceína y la interpretación.⁴ Se han encontrado diferencias en la interpretación del fluorograma por profesionales con experiencia tanto con lentes RPG convencionales³ como esféricas¹³ y de geometría inversa.²

Osborn et al.¹³ estudió el grado de acuerdo de 11 expertos en adaptación de RGP para verificar si eran capaces de identificar cambios de 0,05 mm en el radio base en lentes esféricas. Se observó que este cambio era imperceptible por parte de los profesionales, por lo que se propuso como criterio a la hora de adaptar lentes de contacto esféricas realizar cambios de 0,10 mm. Resultados similares a los que propone el *the GP Consensus Group*.³ Mountford et al.² constató que profesionales expertos en Orto-K coinciden en torno a un 40%-60% en la clasificación de los fluorogramas en lentes RGP estándar, porcentaje que disminuye a solo un 20% al analizar fluorogramas en lentes de geometría inversa. Esta baja concordancia entre profesionales dificulta aún más la evaluación de la adaptación por diferentes motivos como puede ser el bajo movimiento de las lentes de Orto-K comparado con las lentes RPG convencionales o esféricas.² Además, los trabajos consultados^{2,3,13} coinciden en destacar que el análisis del fluorograma no debe realizarse de forma aislada y que se deben tener en cuenta diferentes aspectos para la adaptación tanto de lentes RPG convencionales como de geometría inversa como el movimiento y centrado de la lente, y en el caso de Orto-K el cambio topográfico tras la primera noche de uso.¹

Para poder mejorar el análisis del fluorograma es interesante disponer de sistemas de captura de imágenes fiables y de buena calidad ya que permiten el registro para su posterior análisis, bien con otros colegas o bien de con sistemas automáticos que eliminen o minimicen la subjetividad del adaptador en este análisis. El adaptador Live Experience (Conoptica), supone

una alternativa a los sistemas convencionales de captura de imágenes que pueden facilitar y popularizar el registro de imágenes en contactología. El análisis del uso de esta herramienta se aborda en el TFG titulado "*Calidad de las imágenes de fluorogramas en ortoqueratología capturados con la herramienta Live Experience*".

Finalmente, el desarrollo de algoritmos matemáticos que permitan medir las diferentes partes del fluorograma, ya sea de forma automática o semiautomática será de gran ayuda para los adaptadores permitiendo disponer de datos concretos y repetibles, como los que se han encontrado en este trabajo.

5 LIMITACIONES DEL TRABAJO

Ningún trabajo de investigación está exento de limitaciones y por tanto se considera que la metodología de este trabajo se podría haber mejorado en diferentes aspectos.

En primer lugar, aunque el proceso de adaptación de las lentes de contacto y de captura de las imágenes del fluorograma se realizó de acuerdo a la metodología que se sigue actualmente en la práctica profesional, no se trata de pacientes reales de Orto-K, lo que puede tener un impacto menor en el algoritmo desarrollado y análisis de su repetibilidad inter-observador o acuerdo con las medidas obtenidas con ImageJ. Quizá la muestra sea pequeña y se necesitan más trabajos que aumenten la muestra para verificar los resultados preliminares encontrados en este trabajo.

Por ejemplo, el sistema de captura de las imágenes puede mejorarse ya que en todas las fotografías de los fluorogramas tomadas a lo largo del estudio aparecen con un “flash” (Figura 10). Esto es debido al reflejo especular de la luz de la lámpara de hendidura. Aunque, no resulta un problema grave a la hora de analizar las imágenes, sería recomendable utilizar un filtro difusor para evitarlo, dado que en ocasiones puede coincidir con la línea horizontal del fluorograma a analizar, dificultando el análisis. También pueden implementarse algoritmos que eliminen estos reflejos especulares en el futuro.

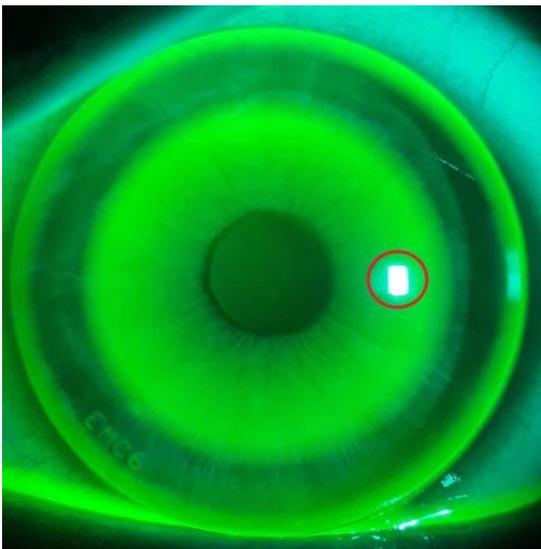


Figura 10 Imagen del reflejo especular producido por la luz de la lámpara de hendidura.

Además, en las primeras fases del estudio se consideró interesante realizar una comparación de los fluorogramas obtenidos mediante las fotografías con los simulados a través del análisis de MatLab. Sin embargo, no se pudo realizar el análisis de las simulaciones debido a la imposibilidad de detectar el cambio de intensidad que define la zona de toque (\varnothing_4) por parte del algoritmo diseñado (Figura 9). Esto puede deberse a que aunque “a ojo humano” el fluorograma simulado pueda parecer adecuado, el perfil de intensidad no muestra una clara transición entre la zona de toque y la de reserva lagrimal.

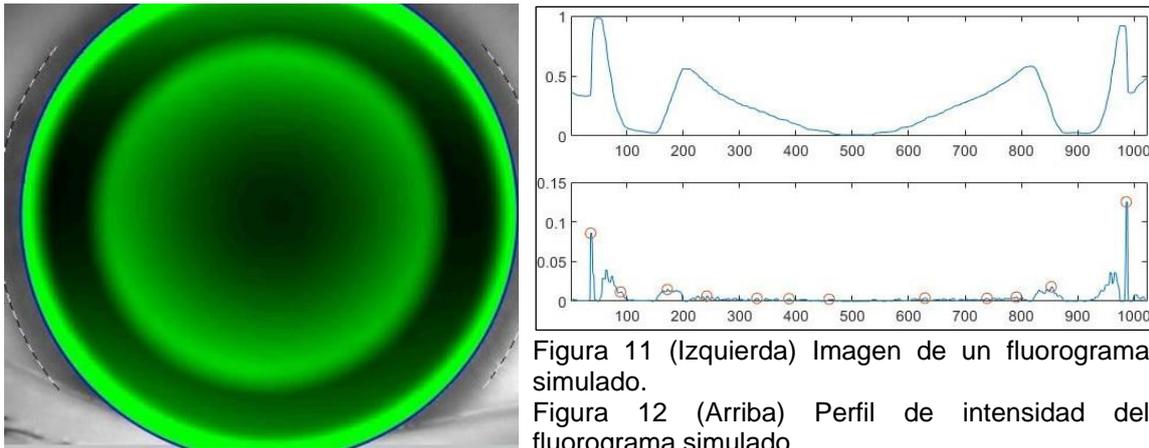


Figura 11 (Izquierda) Imagen de un fluorograma simulado.

Figura 12 (Arriba) Perfil de intensidad del fluorograma simulado.

La herramienta de procesamiento de imagen ImageJ también implica que los resultados muestren cierto grado de subjetividad, ya que el observador debe decidir el límite de cada zona del fluorograma. Sin embargo, esta subjetividad se ve aminorada debido a la repetición de las medidas y tomar la media aritmética, aunque el acuerdo inter-observador es ligeramente mejor con la herramienta desarrollada con Matlab que para las medidas con ImageJ (que muestran diferencias estadísticamente significativas en todas las medidas). Sin embargo, mientras no se disponga de un análisis automático robusto en este procedimiento nunca se podrá eliminar cierto grado de error inter-sujeto.

Finalmente, el algoritmo semiautomático desarrollado en MatLab en este TFG es un primer intento para realizar esta tarea que se tendría que mejorar y llegar a automatizar por completo en un futuro. Por ejemplo, sería necesario que únicamente detectase los puntos donde realmente existen cambios de intensidad de fluoresceína (cambios entre las zonas de interés del fluorograma), ya que en numerosas imágenes se detectan demasiados “picos” que son inapreciables a ojo humano (Figura 11). Por tanto, este análisis, obliga al adaptador a seleccionar aquellos que se corresponden con las zonas de interés, lo que hace que aumente la subjetividad del proceso de análisis, si bien la repetibilidad obtenida inter-sujeto sugiere que este análisis es repetible para su uso clínico.

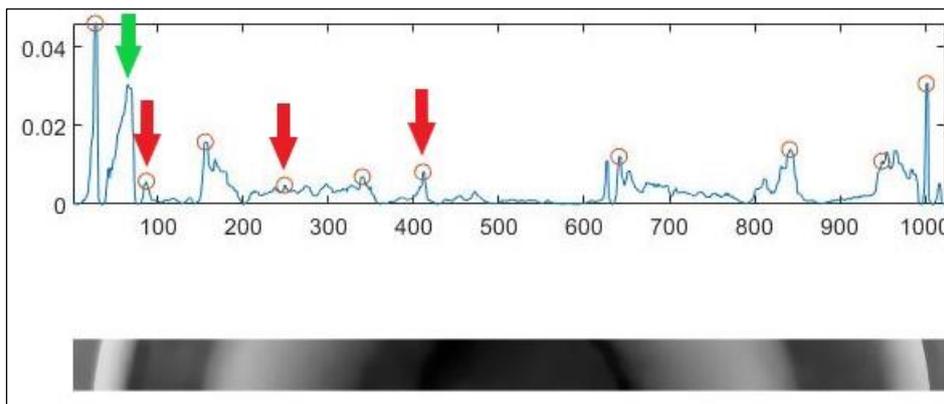


Figura 13 Imagen que muestra los cambios de intensidad de fluoresceína erróneos (rojo) y no detectados (verde) en este análisis.

6 CONCLUSIONES

En conclusión, este TFG ha desarrollado una nueva herramienta mediante un algoritmo de MatLab que permite medir de manera semiautomática el fluorograma en Orto-K y que en el futuro se podrá implementar en programas que faciliten la adaptación de este tipo de lentes de contacto y que sirvan de apoyo y aprendizaje para aquellos profesionales con menos experiencia.

Se considera que son necesarios más estudios que intenten mejorar el algoritmo semiautomático de MatLab desarrollado con el fin de optimizar los resultados y reducir la subjetividad de observador y que además se amplíen las medidas no solo al meridiano horizontal, sino también al resto de los meridianos del fluorograma, lo que permitiría realizar estudios que analicen la correlación con los cambios topográficos, etc.

Los resultados de este estudio han demostrado que tanto ImageJ como MatLab ofrecen resultados similares, con buena repetibilidad inter-observador. Con el algoritmo desarrollado en MatLab existe un gran margen de mejora para automatizar el proceso, reducir el tiempo de análisis y el período de adaptación de lentes de geometría inversa, además de aportar seguridad y ayuda a los profesionales que comiencen estas adaptaciones.

Este TFG se desarrolló en paralelo al trabajo *“Calidad de las imágenes de fluorogramas en ortoqueratología capturados con la herramienta Live Experience”*, en el que se evalúa la calidad de las imágenes capturadas con herramienta Live Experience, encontrando que las imágenes evaluadas por el algoritmo es similar a la que realizarían expertos.

Por último, este TFG permite concluir que el algoritmo semiautomático desarrollado con MatLab facilita el análisis del fluorograma en Orto-K, al igual que ImageJ, siendo el algoritmo más rápido, automático y objetivo con resultados repetibles que podrían implementarse en la práctica clínica profesional.

7 AGRADECIMIENTOS

La realización de este TFG no habría sido posible sin la colaboración de mi compañero de promoción Alejandro Arranz Bombín con el que he trabajado desarrollando en paralelo ambos TFGs lo que nos ha permitido trabajar en equipo, buscar soluciones comunes, realizar los experimentos, etc. Sin duda, la realización del TFG de forma aislada no habría sido lo mismo.

También es importante agradecer a todos los que nos han ayudado a “enfrentarnos por primera vez a MatLab”, a Víctor Física, a Jesús González y muy especialmente a Roberto Hornero del Grupo de Ingeniería Biomédica de la UVA, liderado por el Prof. Roberto Romero, por abrirnos el laboratorio y dedicarnos unos minutos de su valioso tiempo.

Agradecer indudablemente a nuestro tutor Raúl Martín la posibilidad de realizar este TGF con él al mando, el tiempo que nos ha dedicado y su plena involucración en este trabajo.

Finalmente, no sería justo no agradecer a los voluntarios que desinteresadamente decidieron participar, y a Conóptica por la cesión del topógrafo, herramienta Live Experience y las lentes de contacto necesarias en este TFG, sin ellos este TFG no habría sido posible.

8 BIBLIOGRAFÍA

1. Kim WK, Kim BJ, Ryu IH, Kim JK, Kim SW. Corneal epithelial and stromal thickness changes in myopic orthokeratology and their relationship with refractive change. *PLoS One*. 2018;13(9).
2. Mountford J, Cho P, Chui WS. Is fluorescein pattern analysis a valid Method of assessing the accuracy of reverse geometry lenses for orthokeratology?. *Clin Exp Optom*. 2005;88(1):33-38.
3. Wolffsohn JS, van der Worp E, de Brabander J, GP Consensus Group. Consensus on recording of gas permeable contact lens fit. *Cont Lens Anterior Eye*. 2013;36(6):299-303.
4. Wolffsohn JS, Tharoo A, Lakhani N. Optimal time following fluorescein instillation to evaluate rigid gas permeable contact lens fit. *Contact Lens Anterior Eye*. 2015;38(2):110-114.
5. Gasson A, Morris JA. *The Contact Lens Manual. A Practical Guide to Fitting*. 4th ed. Butterworth-Heinemann-Elsevier; 2015.
6. Guía de ORTOQUERATOLOGÍA Nocturna. POLYMER TE.; 2003. <https://slidex.tips/download/guia-de-ortoqueratologia-nocturna>. Accessed November 25, 2019.
7. Darma S, Zantvoord F, Verbraak FD. The quality and usability of smartphone and hand-held fundus photography, compared to standard fundus photography. *Acta Ophthalmol*. 2015;93(4):e310-e311.
8. Kim TN, Myers F, Reber C, et al. A smartphone-based tool for rapid, portable, and automated wide-field retinal imaging. *Transl Vis Sci Technol*. 2018;7(5):21.
9. Conóptica. Adaptador LIVE EXPERIENCE: Adaptador universal de Smartphone para lámpara de hendidura. <https://conoptica.es/es/blog/365-adaptador-live-experience-adaptador-universal-de-smartphone-para-lampara-de-hendidura-2>. Accessed March 2, 2020.
10. Gonzalez RC, Woods RE ES. *Digital Image Processing Using MATLAB*. 2nd ed. (Hill TM, ed.); 2010.
11. Bland JM, Altman DG. Measuring agreement in method comparison studies. *Stat Methods Med Res*. 1999;8(2):135-160.
12. Zhang L, Zhang Y, Liu Y, Wang K, Zhao M. A novel fitting algorithm for alignment curve radius estimation using corneal elevation data in orthokeratology lens trial. *Contact Lens Anterior Eye*. 2017;40(6):401-407.
13. Orsborn G, Zantos S, Godio L, Jones W, Barr J. Aspheric rigid gas permeable contact lenses: practitioner discrimination of base curve increments using fluorescein pattern evaluation. *Optom Vis Sci*. 1989;66(4):209-213.

9 ANEXOS

9.1 Anexo I. Informe favorable y aceptación del CEIm.



COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS ÁREA DE SALUD VALLADOLID

Valladolid a 24 de octubre de 2019

En la reunión del CEIm ÁREA DE SALUD VALLADOLID ESTE del 24 de octubre de 2019, se procedió a la evaluación de los aspectos éticos del siguiente proyecto de investigación.

| | | |
|---------------------------|---|--|
| PI 19-1503 TFG IOBA | COMPARATIVA DEL FLUOROGRAMA SIMULADO Y EL REAL EN ORTOQUERATOLOGÍA CON LA HERRAMIENTA LIVEEXPERIENCE. EXPERIENCIA PILOTO. | I.P.: RÁUL MARTÍNEZ EQUIPO: MARINA LÓPEZ, ALEJANDRO ARRANZ IOBA RECIBIDO: 15-10-2019 |
|---------------------------|---|--|

A continuación, les señalo los acuerdos tomados por el CEIm ÁREA DE SALUD VALLADOLID ESTE en relación a dicho Proyecto de Investigación:

Considerando que el Proyecto contempla los Convenios y Normas establecidos en la legislación española en el ámbito de la investigación biomédica, la protección de datos de carácter personal y la bioética, se hace constar el **informe favorable** y la **aceptación** del Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos Área de Salud Valladolid Este para que sea llevado a efecto dicho Proyecto de Investigación.

Un cordial saludo.

F. Javier Álvarez

Dr. F. Javier Álvarez.
CEIm Área de Salud Valladolid Este
Hospital Clínico Universitario de Valladolid
Farmacología, Facultad de Medicina,
Universidad de Valladolid,
c/ Ramón y Cajal 7,47005 Valladolid
alvarez@med.uva.es,
jalvarezgo@saludcastillayleon.es
tel.: 983 423077

9.2 Anexo II. Consentimiento informado.

Consentimiento informado para el estudio “Aplicación con la herramienta Live Experience para capturar imágenes de fluorogramas en ortokeratología.”

D^o/D^a _____ (nombre y apellidos) con DNI: _____, estoy de acuerdo en participar en este estudio dirigido por el profesor Dr. Raúl Martín de la Universidad de Valladolid.

Confirmando que me han entregado, he leído la hoja de información y he entendido la naturaleza del estudio y la naturaleza de mi participación así como que he tenido la oportunidad de preguntar y aclarar todas mis dudas con el equipo investigador. También entiendo que:

- Mi participación en el estudio es voluntaria y que soy libre de abandonar el estudio en cualquier momento sin necesidad de dar ninguna razón.
- Toda la información que facilite al equipo investigador será tratada confidencialmente y se almacenará de forma segura por el equipo investigador.
- Cualquier información que facilite será utilizada con fines exclusivamente investigadores del proyecto y no podrá emplearse para ningún otro propósito.

Por lo que declaro que todas mis dudas y preguntas han sido aclaradas, que he comprendido que mi participación es voluntaria y que comprendo que puedo revocar mi consentimiento para este estudio cuando quiera, sin tener que dar explicaciones y sin que esto repercuta en mis cuidados médicos. Por ello doy mi consentimiento para participar en el estudio.

En Valladolid, a ____ de _____ de 20__

Firma del sujeto Firma del Testigo Firma del Investigador

Estoy de acuerdo en que mis datos personales relativos a este trabajo sean almacenados, procesados electrónicamente y transmitidos, con propósitos de análisis de los datos derivados de este estudio. Doy mi consentimiento para que el personal autorizado del Departamento de Física Teórica Atómica y Óptica o las autoridades sanitarias revisen que el estudio se está llevando a cabo de manera correcta e inspeccionen mi historial referente a mi colaboración en el mismo.

Así mismo autorizo a mi investigador a que revele la información necesaria recogida en el estudio para que pueda ser procesada, sin que se revele mi identidad.

Fecha

9.3 Anexo III. Hoja de información para el sujeto.

HOJA DE INFORMACIÓN PARA EL SUJETO

Aplicación con la herramienta Live Experience para capturar imágenes de fluorogramas en ortoqueratología.

Antes de que decida participar en este estudio es importante que entienda lo que le solicitamos, por lo que le pedimos que por favor lea cuidadosamente la siguiente información y la comente con el equipo investigador si usted lo desea.

Estamos realizando un estudio acerca de la utilidad de la herramienta Live Experience para analizar la idoneidad de la lente a adaptar realizando la técnica denominada "fluorograma" (que simplemente consiste en instilar una gota de fluoresceína sódica durante el porte de la lente de contacto) de manera que se comparará la imagen capturada frente a la imagen simulada por un topógrafo corneal. El propósito de este estudio es, por tanto, comparar ambas imágenes mediante un análisis adecuado en el que se medirán diferentes áreas y perímetros con el objetivo de evaluar las diferencias que puedan existir entre ambos fluorogramas (real y simulado) y así valorar la aplicabilidad clínica de la herramienta Live Experience.

Durante el estudio le podremos invitar a participar en diferentes sesiones o visitas (siempre con su consentimiento) en la que realizaremos las medidas necesarias para el estudio. Se espera que en la primera visita se realice una exploración estándar que incluya una topografía corneal (pruebas no invasivas). Durante las visitas se realizarán medidas con diferentes equipos que son de carácter no invasivo por lo que no existen efectos secundarios, excepto la colocación en su ojo de la lente de contacto de geometría inversa, la cuál será manipulada cuidadosamente por uno de los miembros del equipo (previamente entrenado). Por lo general, las lentes de contacto no provocan grandes molestias. Sin embargo, existen algunas ocasiones en las que pueden provocar complicaciones, como blefaritis, conjuntivitis, úlceras corneales, infecciones, etc. que se suelen relacionar con un uso indebido. Por ello, tras la realización de las pruebas y recogida de datos necesarios, se revisará el estado de sus ojos a través de una lámpara de hendidura por un profesional cualificado (profesor de la Universidad). Las complicaciones caso de existir, serán clasificadas según los diferentes grados de las escalas de la CCLRU (Cornea and Contact Lens Research Unit) y manejadas adecuadamente.

Usted es libre de decidir dejar de formar parte de este estudio en cualquier momento, sin necesidad de justificar esta decisión y sin que esto suponga ningún problema o repercusión. La información que facilite y las medidas que se realicen (así como las imágenes capturadas) serán utilizadas en el análisis estadístico de los datos. Toda la información se almacenará informáticamente y se manejará exclusivamente por personal autorizado del equipo investigador, garantizando la confidencialidad y anonimato de sus datos en todo momento. Toda esta información y en especial sus datos personales se protegerán y ninguna información que permita su identificación será compartida con ningún tercero ajeno al equipo investigador. Ninguna referencia personal se incluirá en los informes, reportes o publicaciones finales (comunicaciones a congresos o publicaciones científicas).

Si requiere información adicional por favor siéntase libre de preguntar todas sus dudas al equipo investigador coordinado por el profesor Raúl Martín (raul@ioba.med.uva.es). Después de leer esta hoja de información, si está conforme, por favor complete el formulario de Consentimiento Informado y fírmelo. El equipo investigador le facilitará una copia y no dude en realizar cuantas preguntas considere necesarias.

Muchas gracias por su tiempo.