

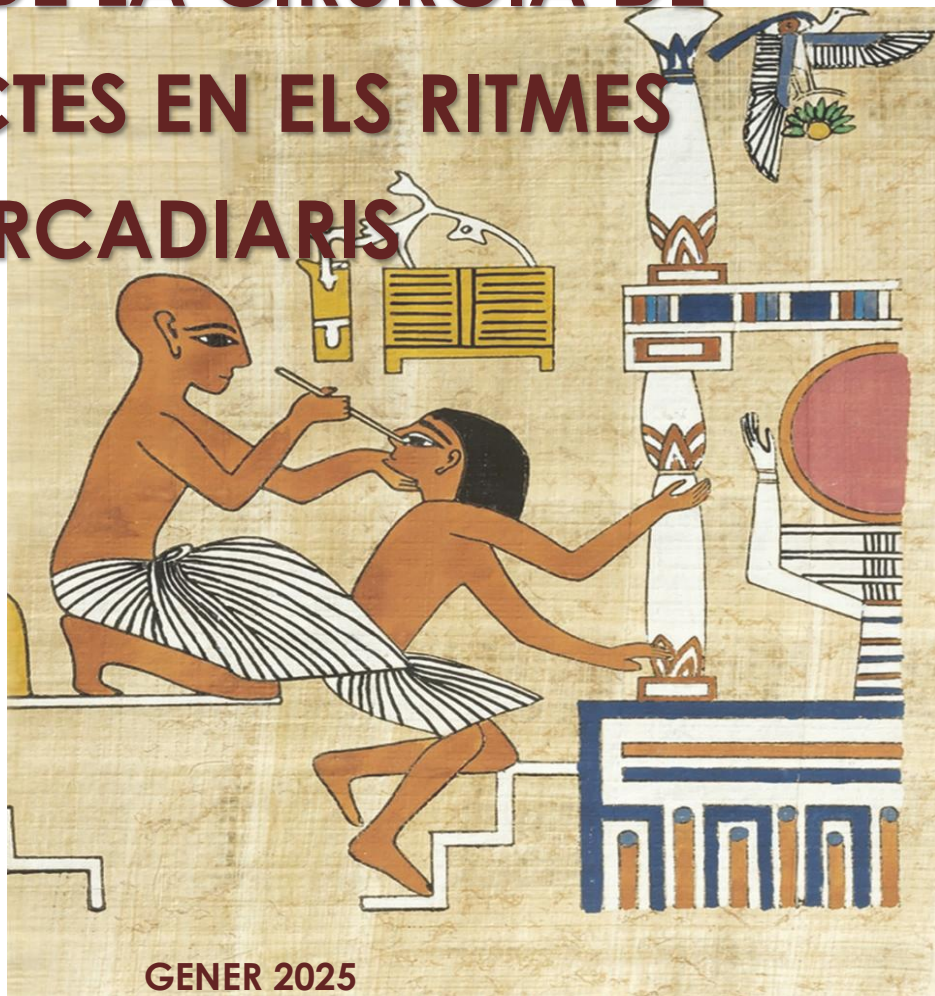


VNIVERSITAT
ID VALÈNCIA

Doctorat en Optometria i Ciències de la Visió

DEPARTAMENT D'ÒPTICA, OPTOMETRIA I CIÈNCIES
DE LA VISIÓ

EFECTE DE LA CIRURGIA DE CATARACTES EN ELS RITMES CIRCADIARIS



DOCTORANDA

GENER 2025

ISABEL FAMBUENA MUEDRA

DIRECTORS DE TESI:

DRA. M^a AMPARO DÍEZ AJENJO

DR. FCO. JAVIER PUERTAS CUESTA



VNIVERSITATIS VALÈNCIA

EFFECTE DE LA CIRURGIA DE CATARACTES EN ELS RITMES CIRCADIARIS

Tesi presentada per:

Isabel Fambuena Muedra

**PROGRAMA DE DOCTORAT
EN OPTOMETRIA I CIÈNCIES DE LA VISIÓ**

Directors:

Dra. M^a Amparo Díez Ajenjo

Dr. Fco. Javier Puertas Cuesta

València 2025

La *Dra. M.^a Amparo Díez Ajenjo*, profesora contratada a Doctor en el Departamento de Óptica, Optometría y Ciencias de la Visión de la Facultad de Física de la Universitat de València y Vicedecana de Estudios del Grado de Óptica y Optometría de la Facultad de Física, y el *Dr. Fco. Javier Puertas Cuesta*, Neurofisiólogo Clínico en el Hospital Universitario de la Ribera (Alzira) y Vicedecano de Investigación e Internalización de la Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud de la Universidad Católica de Valencia San Vicente Mártir.

CERTIFICAN: que la presente memoria **“Efecto de la Cirugía de Cataratas en los Ritmos Circadianos”**, resume el trabajo de investigación realizado, bajo su dirección, por Dña. ISABEL FAMBUENA MUEDRA y constituye su Tesis Doctoral para optar al Grado de Doctora.

Y para que conste, y en cumplimiento de la legislación vigente, firma el presente certificado en Valencia, a día 14 de enero de dos mil veinticinco.

Fdo. Dra. M.^a Amparo Díez Ajenjo

Fdo. Dr. Fco. Javier Puertas Cuesta

*Si he aconseguit veure més lluny, ha sigut perquè
he pujat a muscles de gegants.*

Isaac Newton

A Mafalda.
el far de la meua vida

Agraïments

Aquesta Tesi Doctoral arriba en una etapa de maduresa personal i intel·lectual després d'un llarg recorregut, perquè ningú va dir que fora fàcil treballar, criar, estudiar, conciliar-ho tot junt..., en definitiva, viure.

Però com diu la saviesa popular, el més important és arribar, encara que siga l'últim, perquè sempre hi haurà per darrere aquells que no es van atrevir a intentar-ho. Ho he intentat, he decaigut, he pensat a abandonar en molts moments de debilitat, m'he sacsejat la pols i m'he tornat a alçar..., de tot ha hagut en aquests anys. Però el propòsit mai va deixar d'estar, perquè no concep la ciència sense ajuntar la clínica, la docència i la investigació. I afortunadament, de tot he tingut.

En primer lloc voldria agrair als meus Directors, Mara i Javier, per ser presents sense exigències, amb respecte, empatia, i al temps disponibles i animant-me a seguir quan pensava a abandonar. Heu posat al meu abast tots els vostres coneixements, que m'han permès descobrir que la visió no comença i acaba en els ulls, i que les cataractes, amaguen molts secrets. Gràcies per la vostra paciència, humanitat i consideració.

A l'equip de Cronobiologia de la Universitat de Múrcia, per la seua inestimable col·laboració prestant-me els dispositius per a dur a terme part d'aquest estudi. I sobretot, a Juan Antonio Madrid per creure en el projecte i per obrir-me la porta a un món desconegut en l'Optometria i fer la ciència de la Cronobiologia tan accessible als profans com jo.

Als membres del tribunal, que gustosament han acceptat la invitació i han emprat part del seu valuós temps a llegir aquest manuscrit.

A la FOM, per ser la meua casa durant aquests anys. A aquells qui l'habiten, que són companys/es i amics/es. A la Dra. Peris per confiar en mi i

encoratjar-me a seguir en els moments de descoratjament. Gràcies Cristina per ser un exemple de saviesa i resiliència!

Als companys/es auxiliars, infermeres, metges, i sobretot, les optometristes, pel vostre suport i alè. Un agraïment especial a Marisa, per la teua ajuda desinteressada, per la teua gestió eficient i facilitar-me la vida. A Eva, per la teua predisposició i resolució d'imprevistos. A Maite i Brenda, les meues xiques del taulell, per arreplegar i custodiar els "Apple".

A Neus i Celeste, per compartir vaixell i entendre'm. Per la vostra ajuda, per escoltar-me, per intentar donar llum als moments difícils.

A les "chicas de Cuenca", Susana i María, les meues companyes de carrera, amigues i ja família, per estar sempre, en els bons i no tant bons moments, pel vostre suport i confiança incondicional. Gràcies xiques!

A Enrique Ordiñaga, perquè vas ser el major suport i impulsor d'aquest projecte. Vas arribar a la meua vida per a quedar-te i encara que no puguem veure'ns ni parlar tant com ens agradaria, sé que estàs sempre, a només un missatge o cridada de qualsevol cosa que et propose. Gràcies Quique!!

A Elsa i Yolanda Chover per totes les vesprades compartides i ajudar-me amb els qüestionaris i els pacients quan anava desbordada. ¡Gràcies pel suport xiques!

I especialment, a Salva, el meu company, amic i confident. Ens vam conèixer amb 18 i la vida ens va tornar a retrobar. Hem compartit estudis, feina i cotxe durant tantes hores...La llista de motius pels quals em sent tan agraïda amb tu, podria ser interminable. Gràcies pel teu suport permanent, i per ficar-me els peus en terra quan ha sigut necessari. Comptes amb tota la meua admiració per la teua decència professional i per ser un company de treball infatigable. ¡Gràcies!

De tot cor, gràcies companyes i companys.

Als meus pares, als qui tant els dec. M'heu donat l'oportunitat de créixer intel·lectualment amb la vostra confiança cega en mi i els meus projectes, pel vostre suport incondicional. Hi ha qui mai ha tingut l'oportunitat d'anar a la universitat ni una vegada i jo he pogut anar fins i tot, dues vegades. Perquè la primera pedra d'aquest projecte es va posar quan vaig tornar a viure a la vostra casa per a poder tornar a estudiar i que cuidàreu de la meua filla. Gràcies i mil gràcies!

A la meua filla, Mafalda, per la seua capacitat per a comprendre, empatitzar, acceptar, respectar i estimar, malgrat les moltes hores que no he pogut dedicar-te. Amb tu he après més que amb tots els llibres que he llegit! No imagines el que significa per a mi que hages participat i m'hages ajudat en aquest projecte. Gràcies per la teua inestimable ajuda, per ser i estar i no oblidés mai que l'educació és l'arma més poderosa que pots tenir per a canviar el món. Et vull!

I com no, a Ilde, el meu company de vida, sempre present en la llum i en l'ombra, sense qüestionar ni jutjar cap de les decisions que he pres. Al contrari, ballant amb mi, sense agradar-li ballar, i obrint-me les ales per a fer-me volar i esperant-me a casa amb el menjar fet, sempre port segur on tornar. Gràcies per la teua generositat, la teua paciència, el teu suport sense condicions i per respectar i encoratjar la meua cerca de coneixement.

La vida cobra sentit en la vostra companyia.

Aquest treball no és només un títol acadèmic, és un símbol de totes les vegades que vaig triar seguir avant malgrat les dificultats, un recordatori que la perseverança i la resiliència acaben donant satisfaccions.

Gràcies per acompanyar-me en aquest viatge que arriba a la seua fi! Em sent honrada i agraïda.

Isabella

ÍNDIX

ÍNDIX D'ABREVIATURES	i
ÍNDIX DE FIGURES	vi
ÍNDIX DE TAULES	xiii
0. ESTAT DE L'ART	2
I. INTRODUCCIÓ I	10
1.1 Sistema Visual	10
1.1.1 Anatomia de l'ull	11
1.1.2 Anatomia del cristal·lí	12
1.2 Canvis en el sistema visual i el cristal·lí a causa de l'edat. Etiologia de les cataractes	17
1.2.1 Augment de la grandària i la duresa	18
1.2.2 Canvis anatòmics a la càpsula	18
1.2.3 Canvis de transparència i coloració	19
1.2.4 Canvis dinàmics en les funcions fisiològiques del cristal·lí: refracció i acomodació	21
1.2.5 Manifestacions clíniques	22
1.3 Cataractes	22
1.3.1 Tipus de cataractes	24
1.3.2 Classificació de las cataractes	25
1.3.3 Sistema de classificació de las cataractes	29
1.3.4 Epidemiologia de les cataractes: incidència i prevalença a nivell mundial	31
1.4 Tractament Optomètric i Oftalmològic de les cataractes	35
1.4.1 Maneig optomètric i compensació òptica	35
1.4.2 Cirurgia de les cataractes	36
1.4.2.1 Recorregut històric fins a l'actualitat	37
1.4.2.2 Biometria Ocular	41
1.4.2.3 Càlcul de la LIO	41

1.4.2.4 Tipus de LIOs	43
I. INTRODUCCIÓ II	50
2.1 Ritmes Biològics i Cronobiologia	50
2.1.1 Definició i recorregut històric	50
2.1.2 Paràmetres dels Ritmes Biològics	52
2.2 Sistema Circadiari i Sistema Visual	56
2.2.1 La retina des de Cajal fins a l'actualitat.....	57
2.2.1.1 Estructura de la retina.....	58
2.2.1.2 Fotorreceptors retinians	62
2.2.1.3 Opsines i visió	63
2.3. Via Visual i Via RetinoHipotalèmica	68
2.3.1 Rellotge Intern i Sincronitzadors	71
2.3.2 Ritme Circadiari i Cronotip.....	73
2.3.3 Cicle Son-Vigília	75
2.3.3.1 Base Anatomofisiològica	76
2.3.3.1.1 Sistema Glimfàtic.....	77
2.3.3.2 Fases del son	78
2.3.3.3 Trastorns del son.....	81
2.4 Alteració-Disrupció dels Ritmes Circadiaris	84
2.4.1 Causes	86
2.4.1.1 Edat.....	87
2.4.1.2 Gènere	87
2.4.1.3 Patologies sistèmiques	88
2.4.1.4 Patologies del Sistema Visual associades als Ritmes Circadiaris	90
2.4.2 Conseqüències.....	92
2.4.2.1 Patologies Derivades dels Trastorns del Son i dels Ritmes Circadiaris	93
2.5 Eines de Valoració dels Ritmes Circadiaris	94
2.5.1 Mètodes Objectius.....	95
2.5.1.1 Polisomnografia.....	95

2.5.1.2 Actigrafia	96
2.5.2 Mètodes Subjectius. Qüestionaris Psicomètrics	96
2.5.2.1 Qüestionari de Pittsburgh de Qualitat de Son	97
2.5.2.2 Qüestionari de Cronotip de Munich.....	98
2.6 Tractaments i Teràpies dels Trastorns del Son i dels Ritmes Circadianis.....	99
II. JUSTIFICACIÓ, HIPÒTESIS I OBJECTIUS	105
2.1 Estat actual. Justificació.....	105
2.2 Hipòtesis	108
2.3. Objectius	109
2.3.1 Objectius principals	109
2.3.2 Objectius secundaris	109
III. METODOLOGIA.....	113
3.1 Avaluació de la Qualitat del Son i la Funció del Rellotge Biològic en una població amb cataractes	114
3.1.1 Consideracions Ètiques.....	114
3.1.2 Mostra i Selecció de pacients	114
3.1.3 Criteris d'Inclusió i Exclusió	115
3.1.4 Entorn i Material utilitzat	116
3.1.5 Cirurgia de cataractes	118
3.1.5.1 Informació i consentiment per a la cirurgia de cataractes.....	118
3.1.5.2 Procediment Quirúrgic.....	118
3.1.5.3 Control d'Efectes Adversos	119
3.1.6 Informació al Pacient i Consentiment Informat.....	119
3.1.7 Càlcul de la grandària mostral	120
3.2. Disseny dels Estudis.....	120
3.2.1. Estudi 1. Qualitat del son.....	120
3.2.1.1 Grandària Mostral.....	121

3.2.1.2 Avaluació Optomètrica i Oftalmològica. Proves a realitzar	122
3.2.2 Avaluació Circadiària. Proves a realitzar	130
3.2.3 Estudi 1. Avaluació de l'ndiex de Qualitat del Son de Pittsburgh (PSQI)	131
3.2.4. Estudi 2. Cronotip	138
3.2.4.1 Grandària Mostral	139
3.2.4.1.1 Avaluació Optomètrica i Oftalmològica. Proves a realitzar	139
3.2.4.1.2 Avaluació Circadiària. Proves a realitzar	139
3.2.5 Estudi 3. Monitoratge Circadari	142
3.2.5.1 Grandària Mostral	142
3.2.5.2 Avaluació Optomètrica i Oftalmològica. Proves a realitzar	143
3.2.5.3 Monitoratge Circadari. Proves a realitzar	143
3.3. Caracterització Òptica de les LIO	148
3.3.1 Procediment experimental i processat de dades	149
3.3.1.1 Transmissió de les LIO	149
3.4. Recollida i Tractament de Dades	152
3.4.1 Recollida de dades. Protecció i tractament de les dades. Confidencialitat	152
3.5. Anàlisi Estadístic	153
3.5.1 Anàlisi Descriptiu	154
3.5.2 Anàlisi Inferencial	154
IV. RESULTATS	160
4.1. Caracterització de la mostra de pacients. Dades demogràfiques	160
4.2. Estudi 1	162
4.2.1 Dades optomètriques i oftalmològiques	162
4.2.2 Qualitat del son	173
4.2.2.1 Dades relatives als costums de son	173
4.2.2.2 Dades relatives al Qüestionari de Pittsburgh	178

4.2.3 Caracterització Òptica de les LIO	185
4.3. Estudi 2	192
4.3.1 Dades optomètriques i oftalmològiques	192
4.3.2 Cronotip.....	192
4.4 Estudi 3. Monitoratge Circadiari Ambulatori.	198
4.4.1 Caracterització de la mostra de pacients. Dades demogràfiques	198
4.4.2 Monitoratge Circadiari Ambulatori (MCA).....	199
V. DISCUSSIÓ	205
5.1. Dades demogràfiques i classificació de les cataractes.....	206
5.2. Qualitat del son en pacients amb cataractes mitjançant el mètode de mesura subjectiu: Test PSQI	208
5.3 Tipus de LIOs i transmissió de les mateixes.....	213
5.4 Cronotip en pacients amb cataractes mitjançant el mètode de mesura subjectiu: Test Munich	215
Variacions del cronotip en funció del tipus de cataractes.....	217
5.5 Monitoratge mitjançant mètode objectiu de mesura.....	217
Variables per a l'estimació del son	217
Factors circadianis i la seua variació abans i després de la cirurgia de les cataractes	219
VI. LIMITACIONS I LÍNIES FUTURES	224
6.1. Limitacions dels estudis	224
6.2. Línies futures	226
VII. CONCLUSIONS	230
VIII. REFERÈNCIES	234
ANNEXOS	288
Annex I. Contribucions Científiques de la Tesi Doctoral	288
Annex II. Aprobació Comité Ètic d'Investigació.....	290
II.I Aprobació Comité Ètic d'Investigació Hospital Universitari de La Ribera (Alzira)	290

II.II Aprobació Comité Ètic d'Investigació Universitat de València.....	291
II.III Aprobació Comité Ètic d'Investigació Fisabio Oftalmologia Mèdica (FOM)	292
Annex III. Quadern de Recollida de Dades.....	294
Annex IV. Fulla Informació al Pacient i Consentiment Informat per a la cirurgia de cataractes i l'anestèsia	306
Annex V. Fulla Informació al Pacient i Consentiment Informat per a l'estudi.....	310
Annex VI. Versió en castellà del Qüestionari de Qualitat de Son de Pittsburgh.....	314
Annex VII. Versió en castellà del Qüestionari de Munich	317

ÍNDEX D'ABREVIATURES

A: Acceleració o intensitat del moviment (activitat motora)

AASM: Academia Americana de Medicina del Son (de l'anglès, *American Academy of Sleep Medicine*)

AV: Agudesa visual

AL: Longitud axial (de l'anglès, *axial length*)

AN: Amplitud Normalitzada (contrast entre el dia i la nit)

AU: Tots dos ulls

BCVA: Millor Agudesa Visual Corregida en visió de lluny (de l'anglès, *Best Corrected Visual Acuity*)

C: Cataracta Cortical

CCT: Espessor Central Cornial (de l'anglès, *central corneal thickness*)

CEI: Comitè Ètic d'Investigació

CFI: Índex de Funcionament Circadiari

CSS: Qualitat Subjectiva del Son

D: Diòptries

DD: Disfunció del Son durant el Dia

DI: Desincronització Interna

DMAE: Degeneració Macular Associada a l'Edat

DS: Duració del Son

EEG: Electroencefalograma

EHS: Eficiència Habitual del Son

ELP: Posició Efectiva de la Lent (de l'anglès, *Effective Lens Position*)

ETDRS: Estudi Primerenc de la Retinopatia Diabètica (de l'anglès, *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*)

FOM: Fundació d'Oftalmologia Mèdica de la *Comunitat Valenciana*

GCB: Grup cataractes bilaterals

GCU: Grupo cataractes unilaterals

GMCA: Grup de monitoratge circadiari ambulatori

h: Hores

H₀: Hipòtesi nul·la

H₁: Hipòtesi alternativa

HL5: Hora on es troba el valor d'L5

HL10: Hora on es troba el valor d'L10

HM5: Hora on es troba el valor d'M5

HM10: Hora on es troba el valor d'M10

ICS: Índex de Qualitat del Son

ICSD: Classificació Internacional de Desordres del Son (de l'anglès *International Classification of Sleep Disorders*)

IEFC: Índex d'Envelliment i Fragilitat Circadiària

ipRGC o pRGC: Cèl·lules ganglionars retinianes intrínsecament fotosensibles (de l'anglès, *Intrinsically photosensitive Retinal Ganglion Cells*)

INE: Institut Nacional d'Estadística

JLS: *Jetlag* Social

K: Queratometria

L: Exposició a la llum visible

LH: Làmpada de Fenedura

LIO: Lent Intraocular

LIO FUV: Lent intraocular amb filtre ultraviolat

LIO FA: Lent intraocular amb filtre groc per a la llum blava

LogMAR: unitats logarítmiques

LS: Latència del Son

M: Utilització de Medicació per a Dormir

MCC: Marcador de Cronodisrupció Circadiari

MCTQ: Qüestionari del Cronotip de Munich (de l'anglès *Munich ChronoType Questionnaire*)

MTF: Funció de Transferència de Modulació (de l'anglès *Modular Transfer Function*)

mRGC: Cèl·lules Ganglionars melanopsíniques (de l'anglès, *melanopsin-containing Retinal Ganglion Cells*)

N: Cataracta Nuclear

NC: Color del Nucli del cristal·lí

NGL: Nucli Geniculat Lateral

nm: Nanòmetre

NO: Opalescència del Nucli del cristal·lí

NSQ: Nucli Supraquiasmàtic

OCP: Opacitat Capsular Posterior

OCT: Tomografia de Coherència Òptica (de l'anglès *Optical Coherence Tomography*)

P*: Posició corporal

P: Cataracta Subcapsular Posterior

PIO: Pressió Intraocular

PROM: Mesures de resultats comunicades pels pacients (de l'anglès, *patient-reported outcome measures*)

PS: Pertorbacions del Son

PSF: Funció extensió d'un punt (de l'anglès, *Point Spread Function*)

PSQI: Índex de Qualitat del Son de Pittsburgh (de l'anglès, *Pittsburgh Sleep Quality Index*)

RF: Indicador de la qualitat del son

RGC: Cèl·lules Ganglionares Retinianes (de l'anglès, *Retinal Ganglion Cell*)

SA: Sincronització Ambiental

SC: Sensibilitat al Contrast

SD: Desviació estàndard (de l'anglès, *Standard Deviation*)

SL: Durada de la mitjana del son dels dies laborals

SNL: Durada de la mitjana del son dels dies no laborals

SS: Sistema Sanitari públic espanyol, Seguretat Social

T: Temperatura

T_{mov}: Temps en moviment

TAP: Variable que integra el nivell d'activació general a partir de les variables T, A, P*

TCGC: Teràpia Cognitiva Conductual

UD: Ull dret

UE: Ull esquerre

UV: Ultraviolat

V_c: V de Cramer

VL5: Valor mitjà de les 5 hores consecutives de mínims valors

VL10: Valor mitjà de les 10 hores consecutives de mínims valors

VM5: Valor mitjà de les 5 hores consecutives de màxims valors

VM10: Valor mitjà de les 10 hores consecutives de màxims valors

TV: Tracte Visual

TRH: Tracte RetinoHipotalèmic

λ : Longitud d'ona

μm : Micres

ÍNDEX DE FIGURES

Figura 1. Esquema de la secció transversal d'un ull humà en el qual s'observen els principals components i estructura. Imatge extreta de Netter Fh (1).

Figura 2. Esquema de la secció transversal del pol anterior de l'ull on s'observa l'anatomia del cristal·lí. Imatge extreta de Netter, Fh (1).

Figura 3. Esquema de totes dues superfícies del cristal·lí i les seues dimensions. Imatge extreta d'Ansari i col. (62)

Figura 4. Esquema de la secció transversal del cristal·lí en el qual s'observa la seua estructura: (A) Imatge gràfica de LF indicant les seues parts, (B) Imatge teòrica similar modificada de Donaldson i col. (70)

Figura 5. Morfometria del cristal·lí humà per a diferents rangs d'edat (Superior: jove; Intermedi: edat mitjana; Inferior: ancià). Imatge extreta d'Al-Ghoul i col. (90)

Figura 6. Esquema dels canvis de coloració del cristal·lí humà per a diferents rangs d'edat. Imatge extreta de Lerman i col. (93)

Figura 7. Coordenades cromàtiques de 9 cristal·lins humans baix il·luminant D65. Les coordenades de tres LIOs, transparent (T), Groga (Y) i Taronja (N), també estan incloses. Imatge extreta d'Artigas i col. (43)

Figura 8. Corba de transmissió espectral del cristal·lí humà per rangs d'edat. Imatge extreta de Fandiño i col. (104)

Figura 9. Cataracta nuclear.

Figura 10. Cataracta subcapsular.

Figura 11. Cataracta cortical.

Figura 12. Canvis en la transparència del cristal·lí induïts per l'homeòstasi del Ca^{2+} i el procés de formació de cataractes corticals. (A) cristal·lí d'un donant de 16 anys incubat en una

concentració baixa de Ca^{2+} . En (B i C) cristal·lí d'un donant de 30 anys, incubat amb concentracions distintes de Ca^{2+} . Totes les imatges s'han pres a 1, 3 i 7 dies. Imatge extreta de Sanderson i col. (112)

Figura 13. Sistema de Classificació Internacional de les Cataractes LOCS III. Imatge extreta de Chylack i col. (123)

Figura 14. Intervencions de cataractes l'any 2021 en els diferents països d'Europa. Imatge extreta de la pàgina web d' Eurostat (133).

Figura 15. Comparativa del percentatge de pacients intervinguts de cataractes l'any 2011 i 2021 que han hagut de romandre hospitalitzats després de la cirurgia en els diferents països d'Europa. Imatge extreta de la web d'Eurostat (133).

Figura 16. Percentatge de persones intervingudes de cataractes a Espanya en 2019. Imatge extreta del Llibre blanc de la Salut Visual a Espanya 2019 (138).

Figura 17. Estàtua del sacerdot Ka-aper on s'observa el reflex pupil·lar blanc en l'OE que indica una cataracta madura (Egyptian Museum, Cairo, Egypt) (143)

Figura 18. Còpia moderna de la pintura en el Banc de Còrnia a l'Hospital Universitari Ain Sham, Cairo, Egypt (97).

Figura 19. Cirurgia de cataractes amb implant de la LIO en el sac capsular del cristal·lí. Imatge extreta de Touma i col. (152)

Figura 20. Primera LIO dissenyada per Ridley i fabricada per Rayner. Imatge extreta de la pàgina web de Rayner (166).

Figura 21. Estructura d'una LIO estàndard.

Figura 22. Característiques d'un ritme biològic pres com una ona sinusoidal Imatge extreta de Martínez-Carpio i col. (193).

Figura 23. Esquema de l'organització funcional del sistema circadiari estructurat en tres parts: rellotges, entrades sincronitzadores i ritmes d'eixida. Imatge extreta de Pérez i col. (202).

Figura 24. Esquema de la xarxa de comunicació dels rellotges circadianis del cos. Els rellotges reben senyals d'entrada i les converteixen

en eixides que, al mateix temps, actuen com a entrades i connecten la xarxa. Imatge extreta de Koronowski i col. (200)

Figura 25. A. Model conceptual del sistema circadiari a principis del segle XX. **B.** Model actual del sistema circadiari. A més del nucli supraquiasmàtic (NSQ), existeixen altres rellotges hipotalèmics distints que participen en l'homeòstasi energètica diària. Tots els rellotges estan connectats a través del sistema circulatori. Imatge extreta de Koronowski i col. (200)

Figura 26. Esquema de l'estructura de la retina dels mamífers. Oli sobre tela elaborat amb finalitats didàctics per Santiago Ramón y Cajal juntament amb Ramón Padró i Pedret, pintor de la cort d'Alfons XII. En ell s'esquemmatitza l'estructura de la retina dels mamífers a partir dels estudis que Santiago Ramón y Cajal va realitzar amb el mètode de Golgi. Imatge extreta del Centre d'Art d'Universitat Complutense de Madrid. Col·lecció Saviesa i Esplendor. Obra Núm. 40 (205).

Figura 27. Estructura macroscòpica de la retina amb les seues diferents parts. Imatge extreta de Netter (1).

Figura 28. Dibuix esquemàtic i tall histològic de l'estructura microscòpica de la retina amb els seus diferents tipus i distribució de neurones per capes. Imatge extreta de Lang (206).

Figura 29. Densitat de fotoreceptors, cons (en taronja) i bastons (en gris), en l'eix horitzontal de la retina.

Figura 30. Sensibilitats espectrals dels fotoreceptors de la retina i de les cèl·lules melanopsíniques. Imatge extreta de Blume i col. (211)

Figura 31. Diagrama de la localització i estratificació dels subtipus morfològics de cèl·lules ganglionars de la retina (M1-M3). GCL, capa de cèl·lules ganglionars; INL, capa nuclear interna; S1-S5, estrats 1 a 5 de la capa plexiforme interna. Imatge extreta d'Esquiva i col. (219)

Figura 32. Tall transversal de les cèl·lules de la retina. La llum travessa el sistema des de l'esquerre. Els cons i els bastons transmeten, a través de les cèl·lules bipolars, amacrines i ganglionars al nervi òptic. Les mRGC poden induir senyals per si mateixes, ja

que posseeixen el seu propi fotopigment, melanopsina. Imatge extreta de Wahl i col. (35)

Figura 33. Diagrama de la via visual i la VRH. En color blau s'observa la via visual que porta la informació des dels fotoreceptors de la retina a través del nervi òptic, fins al còrtex visual per a la formació de les imatges. És la via clàssicament coneguda. En color roig està la VRH. La informació ix de les mRGC de la retina a través del nervi òptic, però es dirigeix cap al NSQ de l'hipotàlem. Des d'ací, a través del gangli cervical superior, arriba a la glàndula pineal, per a controlar la secreció de melatonina.

Figura 34. Organització general del sistema circadiari. Imatge extreta de Madrid Pérez i Rol de Lama (235)

Figura 35. Cronotips segons les corbes de melatonina en plasma en funció de l'hora del dia. Imatge extreta de la web de l'Institut Internacional de la Melatonina (246)

Figura 36. Augment de la funció del sistema glimfàtic durant el son en comparació amb la vigília. Imatge extreta de Massey i col. (261)

Figura 37. Les etapes del son i la seua duració. Extreta de Carrillo-Mora i col. (267)

Figura 38. Esquema de les causes de la cronodisrupció. Extreta de Fishbein i col. (295)

Figura 39. Esquema de les conseqüències que es produïsquen alteracions o desajustaments en els ritmes biològics. Imatge extreta de Finger i col. (367)

Figura 40. Esquema dels enfocaments diagnòstics actuals. Imatge extreta de Fishbein i col. (295)

Figura 41. Projeccions de la població a Espanya 2020-2070. (26)

Figura 42. Projecció de la població mundial major de 65 anys en les últimes dècades. (402)

Figura 43. Test d'optotips logarítmics d'alt contrast emprat per a mesurar l'AV.

Figura 44. Solix OCT (A) i imatge OCT de la retina visualitzant les diferents capes (B).

Figura 45. Biòmetre òptic IOL Màster 700 (A) i informe del conjunt de paràmetres proporcionats pel dispositiu, on es pot veure el B-scan des del vèrtex corneal fins a la fòvea (B).

Figura 46. Microscopi especular (A) i informe del conjunt de paràmetres proporcionats pel dispositiu, on es poden veure les principals variables de l'endoteli (B).

Figura 47. Sistema de Classificació Internacional de les Cataractes LOCS III. Imatge extreta de Chylack i col. (123)

Figura 48. Dispositiu Kronowise.

Figura 49. Variables temperatura (T), acceleració (A) i posició corporal (P*), que integren la variable TAP. Imatge extreta d'Ortiz-Tudela i col. (449)

Figura 50. Espectrofotòmetre Perkin-Elmer Lambda 800 (UV/VIS).

Figura 51. Representació de l'espectre electromagnètic amb una ampliació de l'espectre de llum visible. Imatge extreta del Departament d'Electricitat i Electrònica, CIFP Número 1 Santander (452)

Figura 52. Taula de dades i corba de transmissió obtinguda per a cada λ d'una LIO de la nostra mostra.

Figura 53. Valors de transmissió de dues LIOs analitzades de la nostra mostra en funció de λ .

Figura 54. Tipus de cataractes bilaterals més prevalents en grup total (GT).

Figura 55. Grau d'opacitat més prevalent de les cataractes en el grup de cataractes bilaterals (GCB).

Figura 56. Tipus i Grau d'opacitat més prevalent de les cataractes UD en GT.

Figura 57. Tipus i Grau d'opacitat més prevalent de les cataractes UE en GT.

Figura 58. Variació de l'AV en funció dels factors tipus i grau de les cataractes de l'UD en grup total (GT). Les mitjanes no estimables no s'han representat.

Figura 59. Variació de l'AV en funció dels factors tipus i grau de les cataractes de l'UE en grup total (GT). Les mitjanes no estimables no s'han representat.

Figura 60. Tipus de cataractes en UD en funció de l'edat agrupades per gènere en grup total (GT).

Figura 61. Tipus de cataractes en UE en funció de l'edat agrupades per gènere en grup total (GT).

Figura 62. Gràfiques que mostren la relació entre l'hora de gitar-se al llit i diferents factors. Dalt-dreta, hora més usual de gitar-se al llit en GT. Dalt-esquerra hora de gitar-se al llit segons si les cataractes són o no bilaterals. Baix-dreta hora de gitar-se al llit en funció del gènere i baix-esquerra hora de gitar-se al llit i la seua relació amb els diferents rangs d'edat.

Figura 63. Correlació entre l'Índex de Massa Corporal (IMC) i l'Índex de Qualitat de Son (ICS).

Figura 64. Relació de l'Índex de Qualitat de Son (ICS) amb els factors tipus i grau de cataracta de l'UD. Les mitjanes no estimables no s'han representat.

Figura 65. Relació de l'Índex de Qualitat de Son (ICS) amb els factors tipus i grau de cataracta de l'UE. Les mitjanes no estimables no s'han representat.

Figura 66. Anàlisi de l'Índex de Qualitat de Son (ICS) agrupat per gènere segons els pacients pertanyen al grup amb cataractes bilaterals (GCB) vs al grup amb cataractes unilaterals (GCU).

Figura 67. Índex de Qualitat de Son (ICS) agrupat per gènere segons els diferents tipus de cataractes en UD.

Figura 68. Índex de Qualitat de Son (ICS) agrupat per gènere segons els diferents tipus de cataractes en UE.

Figura 69. Corbes de transmitància de les LIOs utilitzades en aquesta Tesi Doctoral.

Figura 70. Corbes de transmitància de les LIOs més implantades.

Figura 71. Índex de Qualitat de Son (ICS) postquirúrgic segons el tipus de LIO de l'UD.

Figura 72. Índex de Qualitat de Son (ICS) postquirúrgic segons el tipus de LIO de l'UE.

Figura 73. Representació de les hores de son en dies laborables i no laborables amb un IC 95%.

Figura 74. Mitjana de son agrupada per gènere per a diferents franges d'edat.

Figura 75. Centre de Son en funció de l'edat.

Figura 76. Relació entre l'Índex de Qualitat de Son (ICS) i el tipus de Cronotip.

Figura 77. Relació entre el tipus de cataracta en UD i el tipus de cronotip.

Figura 78. Relació entre el tipus de cataracta en UE i el tipus de cronotip.

ÍNDEX DE TAULES

- Taula 1.** Classificació i exemples de ritmes biològics segons la seua freqüència.
- Taula 2.** Classes de medicaments que poden causar alteracions del son. Adaptada de Davis i col. (324)
- Taula 3.** Causes, Conseqüències i mecanismes de disrupció dels ritmes circadianis. Adaptada de Potter i col. (365)
- Taula 4.** Recomanacions sobre el diagnòstic i el tractament dels trastorns del ritme circadiari del son en la pràctica clínica. Adaptada de Morgenthaler, i col. (395)
- Taula 5.** Classificació del cronotip segons valors originals establits per al qüestionari en base a població alemanya (248).
- Taula 6.** Classificació del cronotip reajustat per a població espanyola.
- Taula 7.** Característiques demogràfiques segons el grup de pacients.
- Taula 8.** Millor agudesa visual corregida (BCVA) d'AO PRE i POST cirurgia segons el grup de pacients.
- Taula 9.** Classificació de les cataractes amb LOCS III i la segmentació del grau d'opacitat de cada tipus per a GT.
- Taula 10.** Anàlisi de l'AV per a cada tipus i grau de cataractes en AO.
- Taula 11.** Associació i grandària de l'efecte entre Tipus i Grau d'opacitat per Franges d'Edat.
- Taula 12.** Variables relacionades amb els costums de son.
- Taula 13.** Tipus de medicació prescrita per ordre mèdica.
- Taula 14.** Medicació en funció del gènere i les cataractes bilaterals o unilaterals.
- Taula 15.** Ítems del qüestionari PSQI per a GT, GCB i GCU i diferències entre els valors PRE i POST.

- Taula 16.** Ítems del qüestionari PSQI i la seua associació amb el gènere i edat dels pacients.
- Taula 17.** Tipus de LIOs utilitzades en el grup total (GT) i els seus principals característiques.
- Taula 18.** Tipus de LIOs i potències mitjanes utilitzades en el grup total (GT).
- Taula 19.** Ítems del qüestionari PSQI i la seua associació amb els diferents tipus de LIOs utilitzades separant les LIO FA en tres tipus.
- Taula 20.** Resum descriptiu de les variables relacionades amb el cronotip.
- Taula 21.** Tipus de cronotip i la seua associació amb el gènere i edat dels pacients.
- Taula 22.** Tipus de cronotip i la seua associació amb l'hora de gitar-se dels pacients.
- Taula 23.** Característiques demogràfiques segons el grup de pacients. GMCA: grup de monitoratge circadiari ambulatori.
- Taula 24.** Valors descriptius del valor de la mitjana setmanal de cada variable abans i després de la cirurgia de les cataractes.
- Taula 25.** Valors descriptius del valor de la mitjana setmanal dels índexs de sincronització i robustesa del sistema circadiari abans i després de la cirurgia de les cataractes.

Capítol 0

Estat de l'Art

0. ESTAT DE L'ART

El rellotge circadiari ha permès als organismes anticipar-se als cicles ambientals diaris, utilitzant la informació del cicle llum-foscor per a sincronitzar totes les funcions corporals amb les 24 hores (h) del dia. No obstant això, l'entorn en el qual el rellotge biològic ha evolucionat durant milions d'anys, dista molt de l'entorn urbà en el qual viu actualment la major part de la població mundial. El descobriment de la bombeta i l'aparició de la llum artificial, va produir un gran impacte en la vigília de les persones, provocant un canvi en l'estil de vida en les societats industrialitzades (1,2) que ha afectat negativament les conductes per a dormir. El cicle llum-foscor s'ha convertit en un sincronitzador menys robust, mentre que altres factors, com l'alimentació (3), les obligacions laborals i els horaris socials (3–5), l'exercici físic (6) i l'estrès (7), han anat establint-se com a moduladors circadiaris addicionals. Com a conseqüència, el ritme circadiari de les persones també s'ha tornat menys robust i per tant, més desincronitzat i variable entre individus. Les condicions del món avui dia, han forçat als ritmes circadiaris a desacoblar-se del cicle de 24h (8).

Una de les conseqüències d'aquests canvis, és que en la societat actual, cada vegada hi ha més persones que presenten alteracions del son, ja siga en el seu patró o en la seua qualitat (9-11). El resultat ha sigut una disminució en el temps total de son en el cicle de 24h. (12) Amplis sectors de la població estan afectats d'una privació crònica de son que s'expressa durant el dia amb somnolència (13,14).

Encara que el rellotge biològic ha demostrat mostrar una enorme plasticitat per a anar acoblant-se i mantenint les seues funcions en condicions ambientals i socials cada vegada més adverses, està ben documentat que dormir de manera inadequada o insuficient, té

conseqüències negatives en l'estat de salut en estar relacionat, entre altres, amb un major risc de malalties cardiovasculars (15,16) o un pitjor rendiment motor (17), cognitiu i anímic (18–20). La qualitat de vida de les persones, depèn en gran manera, del nombre d'hores que s'adorm i de la qualitat del son (21).

Les implicacions del son sobre la salut física i mental de la persona (22,23) representa un important problema de salut pública. Això ha fet que siga un tema d'interès en investigació.

D'altra banda, en les últimes dècades, la creixent prevalença del envelliment de la població als països desenvolupats s'ha convertit en un altre tema d'atenció permanent. Més enllà de la seua dimensió estrictament demogràfica, l'envelliment preocupa pels seus efectes socials, polítics i econòmics. Segons la projecció demogràfica de l'INE (2024-2074) (24,25), Espanya podria albergar a més de 14 milions de persones majors, la qual cosa representaria el 29,4% del total de la població en 2068. El canvi demogràfic al qual s'enfronta Espanya en les pròximes dècades implicarà una transformació profunda que canviarà aspectes essencials de l'organització de la societat, tal com la coneixem avui, i dels costos sanitaris.

Diversos estudis (26–29) recolzen la idea que l'envelliment s'associa amb temps de son més curts, cansament diürn, disminució del temps en el son profund, disminució de l'eficiència del son i, per tant, alteració global d'aquest, entre altres indicadors. De tal manera que els problemes del son poden incidir en el desenvolupament i la progressió de la fragilitat en els adults majors, a causa de la seua associació amb malalties sistèmiques i amb un major risc d'hospitalització, institucionalització i mortalitat general (30–32).

Tal com hem explicat, la llum i la foscor (com a absència de la mateixa) és el principal sincronitzador dels ritmes circadianis. Ostrin i col.

(33) van demostrar en models animals que quan augmenten els nivells i intensitat de llum, es redueixen els nivells de melatonina. Per contra, conforme disminueix la quantitat de llum ambiental, els nivells de melatonina augmenten. El ritme circadiari es regula en el nucli supraquiasmàtic (NSQ) (34), que està en l'hipotàlem i és concretament la retina, l'òrgan que ha de processar la llum que arriba de l'entorn i transformar-la en un estímul nerviós que arriba, a través de la via retino-hipotalèmica, principalment al NSQ. Una altra part d'aquest estímul arriba al nucli pretectal olivar, que s'encarrega de regular la resposta de les nostres pupil·les a la llum (35). Per a això, la retina compta amb un fotoreceptor específic, la cèl·lula ganglionar intrínsecament fotosensible (ipRGC) que posseeix un pigment especial, la melanopsina (36).

Per tot l'anterior exposat, es posa de manifest que la retina no sols té implicacions biològiques més enllà de la formació i processament de les imatges a través de la via visual, sinó que també ofereix informació lluminosa al rellotge biològic d'un organisme, la qual cosa la converteix, al costat del sistema visual en el seu conjunt, en una diana d'estudi en la investigació de trastorns del son i dels ritmes circadianis.

No obstant això, i malgrat el gran nombre de publicacions científiques sobre els problemes de son i la seua relació amb l'envelliment de la població, molt pocs estudis (37–39) han analitzat altres possibles determinants de la qualitat del son, com l'envelliment del sistema visual, en l'etiopatogènesi de la disrupció dels ritmes circadianis en el conjunt de la població adulta.

Tenint en compte els canvis morfològics i de transparència que pateix el cristal·lí amb l'edat quan es formen les cataractes (40–42), amb aquesta patologia tan comuna en la població major, es reduirà la quantitat de llum que arriba fins la retina. Això provocarà no sols la borrositat de les imatges i la reducció de l'agudesia visual (AV) (43,44), la sensibilitat al

contrast (SC) (45) i l'alteració dels colors (46–48) principalment, sinó també canvis en el son.

Es dedueix doncs, la necessitat d'establir patrons de son i avaluar els canvis en la transparència i en la quantitat de llum que activa el sistema circadiari abans i després de la cirurgia de les mateixes (49–54), ja que aquests pacients patiran canvis bruscos en la quantitat i tipus de llum que arribarà a la retina amb la substitució del cristal·lí translúcid i groguenc per una lent intraocular (LIO), que habitualment és transparent i deixa passar una gran quantitat de llum a la retina després de la cirurgia de les cataractes. Això farà que passen d'un estat de baixa transmitància de llum per la cataracta a un estat d'alta transmitància de llum per la transparència de la LIO.

D'ací la importància d'aquesta Tesi Doctoral, ja que estudiarem els efectes dels tres factors de manera conjunta: l'envelliment de la població, l'envelliment del sistema visual i la influència de la il·luminació i els horaris socials, en la disrupció dels ritmes circadianis i del son.

Estudiarem aquests canvis a través de la cirurgia de les cataractes, ja que és una de les intervencions quirúrgiques més realitzades i senzilles de dur a terme en la població major, i valorarem si funciona com a possible coadjuvant en la teràpia cognitiva conductual que millori la regulació del sistema circadiari i per tant, el cicle de son-vigília.

En el **Capítol I** d'aquest treball s'ha realitzat una revisió bibliogràfica, **Introducció I**, on s'explicarà detalladament el cristal·lí, la seua anatomofisiologia, les causes de risc associades a la patologia de les cataractes. Coneixerem la seua prevalença i incidència a nivell mundial, com ha evolucionat el diagnòstic, la classificació del seu grau de severitat, i el maneig de la patologia des del punt de vista quirúrgic i no quirúrgic.

La segona part de la revisió de la literatura, **Introducció II**, se centrarà en la Cronobiologia i es detallarà el funcionament del sistema circadiari i la seua relació amb el sistema visual, els mecanismes implicats en la seua regulació, les seues alteracions i la repercussió en altres aspectes de l'organisme.

Amb això es pretén fer un recorregut pel sistema visual i el sistema circadiari, i incidir en la interrelació que existeix entre tots dos, per a caracteritzar com es veuen afectats tots dos per l'envelliment i altres factors externs, i les seues repercussions en la salut i la qualitat de vida de les persones.

Després d'aquesta revisió introductòria, en el **Capítol II**, s'establirà la justificació d'aquest estudi, la hipòtesi general plantejada i els objectius, principals i secundaris, que ens proposem abordar.

En el **Capítol III** es descriurà la metodologia aplicada que explicarà els aspectes ètics, es definirà el càlcul de la grandària mostral indispensable per a obtenir una potència estadística adequada i els criteris d'inclusió i exclusió que havien de complir els subjectes per a poder ser inclosos en l'estudi. S'explicaran detalladament els dispositius emprats i la descripció del procediment clínic i el processament i anàlisi estadística de les dades.

A continuació, en el **Capítol IV**, se sintetitzaran els resultats obtinguts de les dades demogràfiques i oculars dels subjectes participants. Es caracteritzarà el cronotip i el patró de son d'una població adulta major amb cataractes de manera objectiva, mitjançant l'ús d'un dispositiu ambulatori i de manera subjectiva, mitjançant l'ús de qüestionaris de respostes dels pacients (PROM). A més, es valorarà si es produeixen canvis en els mateixos després del tractament quirúrgic de les cataractes, i si hi ha variacions o no en el patró postquirúrgic en funció

del tipus de LIO i, per tant, de les seues característiques de transmissió i qualitat òptica.

En el **Capítol V**, seran discutits tots els resultats obtinguts sobre la base de l'evidència científica publicada sobre aquest tema, al voltant dels canvis observats en els ritmes circadianis després de la cirurgia de les cataractes i de les diferents LIOs implantades.

Posteriorment, en el **Capítol VI**, s'enumeraran les limitacions de l'estudi, i es plantejaran les perspectives futures per a millorar la qualitat del son, i per tant, l'envelliment actiu i la millora de la qualitat de vida dels adults majors analitzats en aquest estudi.

Finalment, en el **Capítol VII**, se sintetitzaran les conclusions obtingudes d'aquesta Tesi Doctoral.

Al final del document, en **Annexos**, es troben els documents complementaris.

Capítol I

Introducció

I. INTRODUCCIÓ I

En aquest primer capítol introductori establim dos blocs de coneixements per a entendre l'objectiu d'aquesta Tesi Doctoral.

En la primera part ens centrarem en el sistema visual ja que la llum que arriba a través dels ulls és el principal sincronitzador del ritme circadiari, perquè és en la retina on tenim les neurones encarregades de captar la informació lumínica que activarà una cascada d'efectes en els ritmes circadianis. Per a això, es descriurà molt breument l'anatomia de l'ull, per a centrar-nos en el cristal·lí, explicant la seua estructura interna i els canvis que es produeixen a causa de l'edat i que acaben provocant les cataractes. A continuació, es parlarà dels tipus de cataractes que podem trobar-nos i els sistemes de classificació d'aquestes. S'exposaran les dades de prevalença de les cataractes a nivell mundial i l'abordatge per al seu tractament a nivell optomètric i oftalmològic.

En l'última part d'aquest bloc ens centrarem en descriure el tractament quirúrgic de les cataractes, les proves preoperatòries necessàries per a substituir el cristal·lí per una LIO, com calcular la seua potència, i els tipus, dissenys i materials de les LIOs que hi ha actualment en el mercat.

1.1 Sistema Visual

En la reunió anual de l'Associació Mèdica Americana en 1895, James Lydston (55) va descriure una *“relació íntima entre els ulls i el cervell”*, possiblement la primera referència publicada del nervi òptic com a possible via de connexió amb el sistema nerviós central (SNC). Des d'aleshores múltiples evidències han recolzat el concepte que el nervi òptic és, en termes biològics, no sols la part posterior de l'ull, sinó també la part frontal del cervell, ja que està cobert de mielina (56). L'ull té estructures físiques úniques i

alberga respostes immunitàries especialitzades similars a les del cervell i la medul·la espinal. Diverses malalties neurodegeneratives que afecten el cervell i la medul·la espinal tenen manifestacions en l'ull, i els símptomes oculars solen precedir al diagnòstic convencional d'aquests trastorns del SNC (57–59). A més, diverses patologies específiques de l'ull comparteixen característiques amb altres patologies del SNC (60).

1.1.1 Anatomia de l'ull

Per tot l'anteriorment descrit, podem dir que el sistema visual és una finestra al que ocorre en el nostre cervell, en el SNC. L'ull és un sistema òptic molt especialitzat. La còrnia, l'humor aquós, el cristal·lí i l'humor vitri, són els principals elements òptics que contribueixen al fet que la llum enfocament en la retina (61). La llum arriba als nostres ulls, travessant totes les estructures fins a aconseguir la retina, la capa més interna de l'ull. Presenta dos tipus de fotoreceptors, els cons i els bastons que converteixen la llum en impulsos elèctrics que van fins al cervell i formen així les imatges que veiem (**Figura 1**).

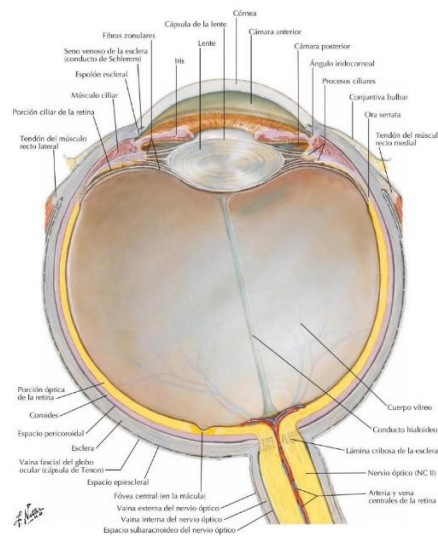


Figura 1. Esquema de la secció transversal d'un ull humà en el qual s'observa els principals components i estructura. Imatge extreta de Netter Fh. (62)

1.1.2 Anatomia del cristal·lí

El cristal·lí és, juntament amb la còrnia, una de les dues lents encarregades d'enfocar la llum en la retina. Com a component de la via òptica de l'ull, el cristal·lí no sols contribueix de manera decisiva al poder d'enfocament global i dinàmic de l'ull, sinó que també corregeix els errors òptics inherents introduïts per la còrnia (63).

El cristal·lí és una lent biconvexa, transparent, flexible, avascular, mancada d'innervació i amb forma el·líptica, embolicada per un sac capsular. Està situat en el segment anterior de l'ull, entre l'iris i el vitri. Es manté suspès en aquesta posició perquè es troba subjecte al múscul ciliar mitjançant fibrilles, distribuïdes en els 360 graus de la circumferència del cristal·lí i que s'uneixen a ell en el seu equador, denominades zònules de Zinn (64) (**Figura 2**).

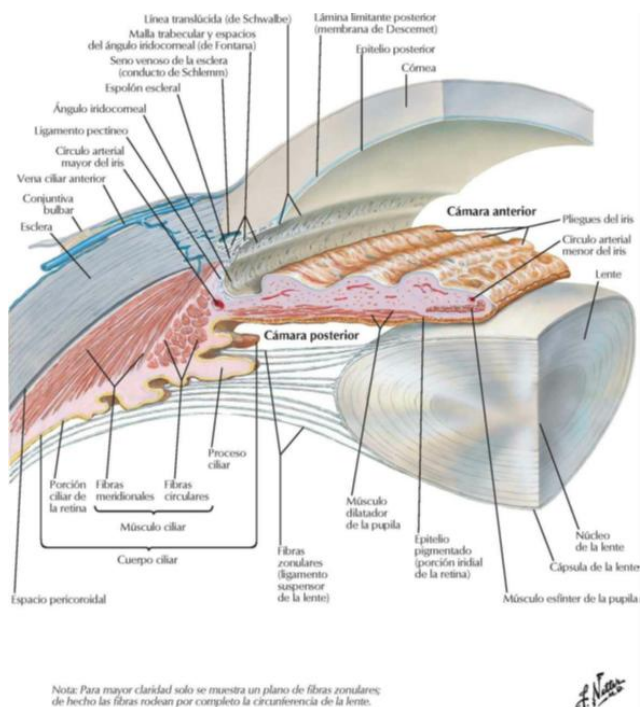


Figura 2. Esquema de la secció transversal del pol anterior de l'ull on s'observa l'anatomia del cristal·lí. Imatge extreta de Netter, Fh (1).

Aquestes estructures li permeten realitzar la seua principal funció, que consisteix a enfocar objectes situats a diferents distàncies, mitjançant un augment o disminució de la seua curvatura i de la seua grossària, i es denomina acomodació(65).

Anatòmicament, el cristal·lí té un origen embrionari de l'ectoderma superficial. Després del desenvolupament fetal, no disposa d'irrigació sanguínia ni innervació, per tant, és totalment dependent de l'humor aquós per a cobrir els seus requeriments metabòlics i eliminar les deixalles. La nutrició del cristal·lí es produeix per difusió de la glucosa des de l'humor aquós i l'humor vitri (66).

La curvatura de la cara posterior és major que la de la cara anterior. Als centres d'aquestes cares se'ls coneix, respectivament, com a pol anterior i pol posterior, mentre que la línia que uneix eixos punts centrals es diu eix

del cristal·lí. A l'amplària entre les cares anterior i posterior se'l denomina grossària del cristal·lí. A la línia imaginària que delimita totes dues cares del cristal·lí se'n diu equador (67) (**Figura 3**).

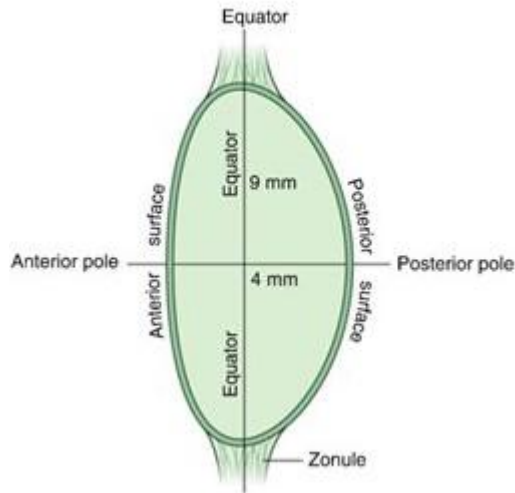


Figura 3. Esquema de totes dues superfícies del cristal·lí i les seues dimensions.
Imatge extreta d'Ansari i col. (62)

El cristal·lí està format per la càpsula, l'epiteli, l'escorça i el nucli (67,68).

Descriurem amb més detall les diferents parts que ho formen (69) (**Figura 4**):

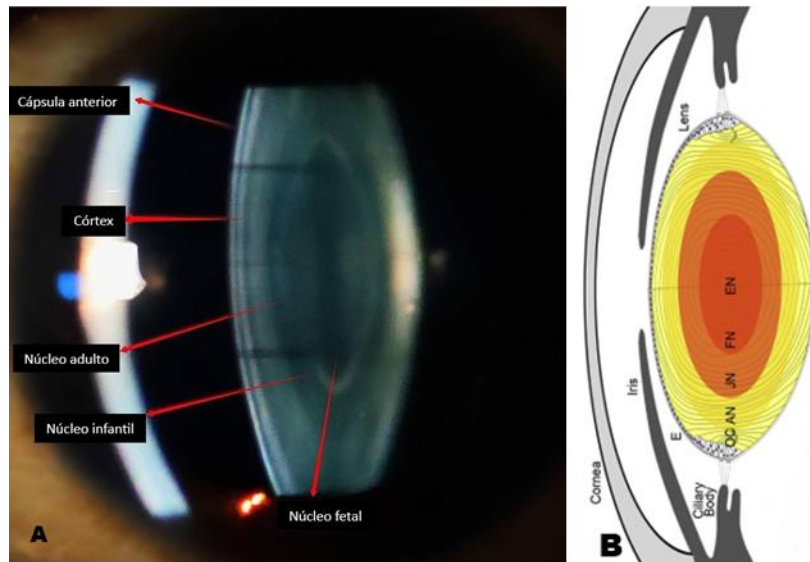


Figura 4. Esquema de la secció transversal del cristal·lí en el qual s'observa la seua estructura: (A) Imatge gràfica de LF indicant les seues parts, (B) Imatge teòrica similar modificada de Donaldson i col. (70)

- Zònules de Zinn

El cristal·lí es connecta al múscul ciliar a través d'unes fibres denominades zònules de Zinn que s'insereixen en l'equador de la càpsula exterior de la lent, la qual cosa li permet modificar la seua curvatura a través de l'acció del múscul ciliar. Amb l'envelliment, les fibres zonulars equatorials involucionen deixant unes capes anterior i posterior separades.

- Càpsula exterior

El cristal·lí està recobert per una càpsula transparent, elàstica i acel·lular composta per col·lagen tipus IV, denominada cristal·loide encara que més coneguda com a càpsula. És la membrana basal de l'epiteli cristal·linià que embolica tot el cristal·lí. El gruix de la càpsula presenta un gruix relatiu: mentre que la síntesi de la càpsula anterior continua durant tota la vida, de manera que el seu gruix augmenta, el de la càpsula posterior roman bastant constant.

- Epiteli

És localitza davall de la càpsula anterior del cristal·lí i a dalt fins a la zona equatorial. Està format per els cèl·lules epitelials cuboides unides entre si, sense deixar cap espai intercel·lular. La zona central està formada per una població estable de cèl·lules, encara que va disminuint amb l'edat. En la zona intermèdia els cèl·lules presenten mitosi ocasionals. I en la zona perifèrica on hi ha fileres de cèl·lules que formen la zona germinativa del cristal·lí.

- Estructura interna

El cristal·lí s'estructura en una zona més externa, l'escorça o còrtex, i el nucli que és la zona més interna (71).

L'epiteli que recobreix la superfície anterior de l'escorça, és l'únic teixit del cristal·lí capaç de regenerar-se. L'escorça es forma a mesura que s'afigen noves fibres després del naixement. El nucli embrionari està format per les fibres primàries del cristal·lí. Posteriorment, a partir de les cèl·lules epitelials del cristal·lí, les fibres secundàries del cristal·lí comencen a elongar-se formant el nucli fetal durant el període de gestació, creixent en moltes capes. A mesura que les fibres secundàries del cristal·lí s'allarguen des de l'equador, creen sutures en forma d'I en unir-se anterior i posteriorment durant el període fetal. El nucli és la part de la massa de fibres que està formada en al naixement. Les fibres secundàries creixen, per a donar lloc al nucli adult. Les zones nuclears es generen a partir de l'estratificació de cèl·lules epitelials en períodes específics de la vida. En conjunt, representen el 60-70% del gruix sagital del cristal·lí adult. Les fibres externes són les de formació més recent i constitueixen l'escorça del cristal·lí (72).

El cristal·lí és una estructura que creix durant tota la vida, perquè el seu epiteli no s'elimina, sinó que es transforma en fibres i es desplaça cap a dins, creant noves capes en el seu interior i compactant-se (73). La grandària del mateix augmenta des dels 3'5mm de grossària en un nounat fins als 4,5mm en un adult ancià i des dels 6mm de diàmetre fins als 9,5mm en l'edat

anciana, i el seu pes augmenta de manera lineal al llarg de tota la vida (71,74).

Es caracteritza per la seua alta concentració en proteïnes, que li confereixen un índex de refracció més elevat que els fluids que l'envolten. Aquest fet és el que li atorga la seua capacitat per a refractar la llum, ajudant la còrnia a formar les imatges sobre la retina. Presenta una potència diòptrica mitjana d'unes +21 diòptres (D) (75).

1.2 Canvis en el sistema visual i el cristal·lí a causa de l'edat. Etiologia de les cataractes

Les principals causes dels canvis en la funció visual a causa de l'envelliment són causades per canvis anatomofisiològics (76):

- Miosi (77) i engruiximent del cristal·lí (78,79), que causa una disminució de la llum que aconsegueix la retina.
- Terbolesa o opacitats dels mitjans, que comporta un augment de la dispersió de la llum intraocular (80,81).
- Canvis en la transmitància espectral del cristal·lí, que altera la percepció del color i bloqueja el pas de les longituds d'ona curta (47,82).
- Canvis en las propietats refractives de l'ull (83).
- Disminució de l'agudesia visual (AV) i de la sensibilitat al contrast (SC) (45).

Els principals canvis en el cristal·lí són (84):

1.2.1 Augment de la grandària i la duresa

El cristal·lí té una consistència viscosa i elàstica en subjectes joves que va endurint-se, des del nucli cap a la perifèria, i perdent l'elasticitat des de la infància, segons avança l'edat, arribant a quadruplicar la seua duresa. L'augment progressiu de la duresa és inversament proporcional a l'amplitud d'acomodació del cristal·lí. Fins i tot quan els individus han perdut per complet la capacitat acomodativa, l'enduriment es continua incrementant.

El seu gruix continua creixent i augmentant al llarg de la vida, la qual cosa fa que augmenten les curvatures anterior i posterior conforme ho fa l'edat, principalment fins als 40-50 anys (78,79). Aquests canvis en el seu volum fan que la cara anterior es desplaça cap avant, la qual cosa provoca que disminuïska la profunditat de la cambra anterior. La superfície posterior no es veu afectada (74).

Des de fa diverses dècades, els canvis produïts en el gruix del cristal·lí en funció de la formació de cataractes, ha sigut un tema rellevant d'estudi, ja que és rellevant per al disseny noves de LIOs. No obstant això, els resultats d'aquests estudis són contradictoris. Mentre que com hem dit anteriorment, alguns asseguren que el gruix del cristal·lí augmenta a causa de l'edat, estudis molt recents indiquen que en el cas de les cataractes senils no es produeix un efecte clínic en el gruix del cristal·lí (85).

1.2.2 Canvis anatòmics en la càpsula

El gruix de la càpsula del cristal·lí augmenta des del naixement fins als 75 anys, aproximadament (74). A més, amb l'edat perd la seua capacitat de distensió i es torna més fràgil, la qual cosa pot deure's a les variacions en el volum de la lent. Això provoca que el cristal·lí perdi la seua capacitat per a acomodar (per a canviar la seua potència òptica)(86).

1.2.3 Canvis de transparència i coloració

La transparència del cristal·lí permet la transmissió de llum de longitud d'ona de fins a 1200nm i això es deu a la disposició atapeïda i ordenada de les fibres del cristal·lí i l'alta solubilitat de les seues proteïnes. Els canvis en l'estructura i funció d'aquestes proteïnes perquè s'agreguen, i la desestructuració de les membranes de les fibres perquè comencen a hidratar-se, provoquen la seua pèrdua de transparència(35,36). Tal com s'observa en la **Figura 5**, la desestructuració de les diferents capes anatòmiques del cristal·lí, des de la fase embrionària fins a l'adult, poden ser una de les causes de l'augment de la dispersió de la llum en l'ull conforme avança l'edat (89).

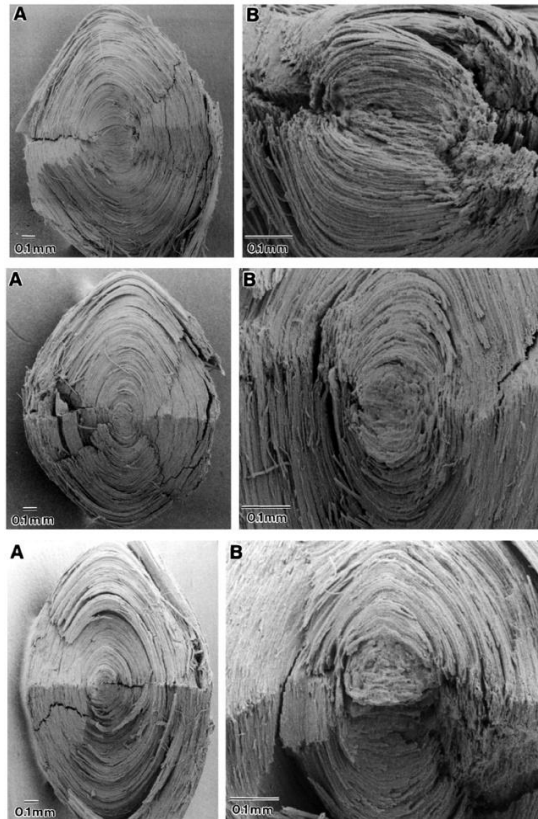


Figura 5. Morfometria del cristal·lí humà per a diferents rangs d'edat (Superior: jove; Intermedi: edat mitjana; Inferior: ancià). Imatge extreta d'Al-Ghoul y col. (90)

Al mateix temps, i segons avança l'edat, es produeix un canvi en la densitometria i coloració del cristal·lí, que evoluciona des del groc clar del cristal·lí jove cap a l'ambre i d'ací al marró en edat avançada (91,92) (**Figura 6**).

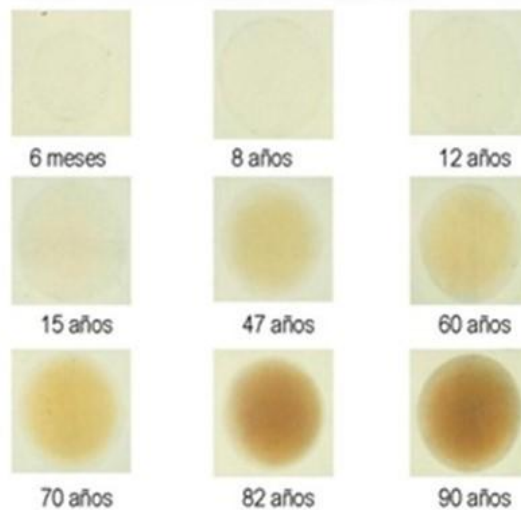


Figura 6. Esquema dels canvis de coloració del cristal·lí humà per a diferents rangs d'edat. Imatge extreta de Lerman i col. (93)

1.2.4 Canvis dinàmics en les funcions fisiològiques del cristal·lí: refracció i acomodació

Les cèl·lules epitelials de la part equatorial del cristal·lí continuen diferenciant-se i creixent al llarg de la vida, per la qual cosa la forma, el pes i el volum del cristal·lí canvien constantment. L'índex de refracció del nucli del cristal·lí disminueix significativament amb l'edat, mentre que l'índex de refracció de l'escorça del cristal·lí roman invariable. Per tant, a major edat, l'índex de refracció global del cristal·lí disminueix, la qual cosa es tradueix en una disminució del poder de refracció del cristal·lí (70,94). No obstant això, encara que la latència acomodativa augmenta gradualment, la biomecànica general del cristal·lí no es veu afectada (95).

En resum, amb l'edat, augmenta la grossària relativa de l'escorça, al mateix temps que el cristal·lí adopta major curvatura, per ho augmenta la potència refractiva en els cristal·lins més ancians. Per contra, i tal vegada a causa de l'augment de proteïnes insolubles, l'índex de refracció disminueix

amb l'edat. Així doncs, en funció de l'equilibri entre aquests canvis antagònics l'ull pot fer-se més hipermetrop o miop a causa de l'edat.

Un cert grau d'esclerosi i engrogiment del cristal·lí, es considera fisiològic amb l'edat. No obstant això, una alta esclerosi, enduriment, pèrdua de transparència i engrogiment que compromet l'AV, es considera una cataracta (96).

1.2.5 Manifestacions clíniques

La manifestació més important referida pels subjectes és l'empitjorament de la visió, el qual generalment progressa lentament. L'impediment no es limita a l'AV, sinó que afecta el contrast, la saturació de color i l'enlluernament de les imatges. El pacient presenta problemes quan canvia de zones amb un grau d'il·luminació diferent o problemes a l'hora de conduir de nit, a causa de les llums dels cotxes que van en sentit contrari. També pot tenir dificultat en la lectura amb il·luminació habitual i presentar halos al voltant de les llums.

1.3 Cataractes

El terme cataracta és conegut des de l'antiguitat i prové del grec *υπόχυσις* (*kataráktēs*), que significa caiguda d'aigua. La paraula posseeix dos significats, ja que significa d'una banda opacitat del cristal·lí i també trencada d'aigua, perquè els llatins que ho cridaven *suffusio*, ho definien com una extravasació i coagulació dels humors que es trobaven darrere de l'iris. Els àrabs ho deien *aigua blanca* (97).

Es diu cataracta a la pèrdua de transparència i opacificació del cristal·lí, que pot deure's a diverses causes.

Les cataractes incrementen la dispersió de la llum dins de l'ull (98–100), la qual cosa no permet l'enfocament nítid de la imatge de l'objecte en la retina, i fa que es perceben difuses. Es produeix un augment de l'enlluernament (101,102) i també un canvi en el contrast (45) i en la visió cromàtica (43) (**Figura 7**).

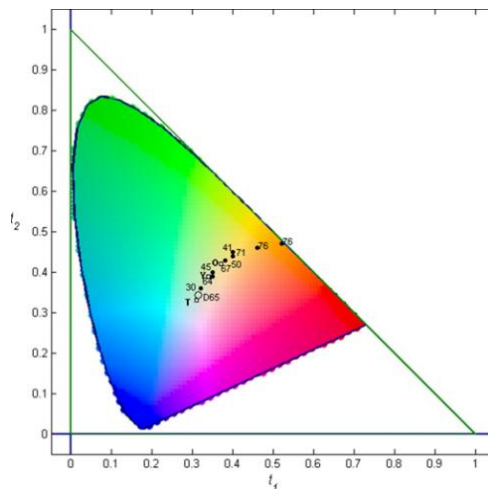


Figura 7. Coordenades cromàtiques de 9 cristalls humans baix il·luminant D65. Les coordenades de tres LIOs, Transparent (T), Groga (Y) i Taronja (N), també estan incloses. Imatge extreta d'Artigas i col. (43)

Les cataractes influeixen en la transmissió de la llum a la retina (103), per la qual cosa com més gran siga la densitat de la cataracta menys llum arribarà a la retina i es veuran afectats tant la visió, com els mecanismes de regulació dels ritmes biològics com veurem en aquesta Tesi Doctoral. En la **Figura 8** podem observar les corbes de transmissió espectral del cristallí humà per rangs d'edat (43,104).

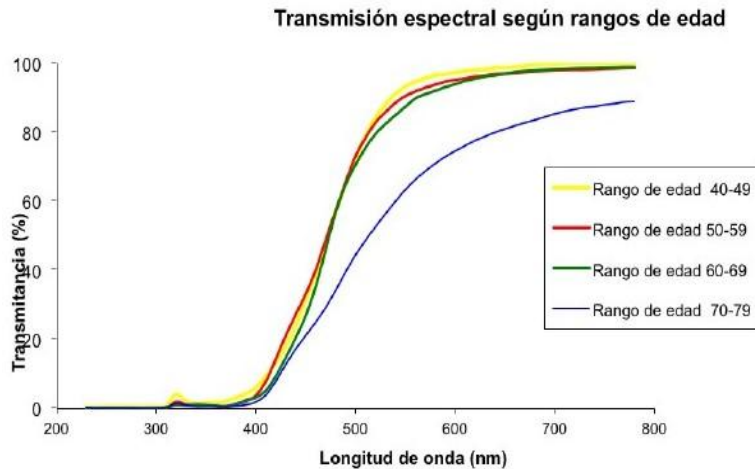


Figura 8. Corba de transmissió espectral del cristal·lí humà per rangs d'edat. Imatge extreta de Fandiño i col. (104)

1.3.1 Tipus de cataractes

- **Cataracta senil:** relacionada amb l'envelliment natural de l'ull a causa de l'edat.
- **Cataracta metabòlica:** relacionada amb una malaltia sistèmica (diabetis, distròfia miotònica, etc.).
- **Cataracta secundària:** produïdes a conseqüència de cirurgies o altres patologies (uveïtis, glaucoma agut, miopia magna).
- **Cataracta tòxica:** induïda per fàrmacs (corticoides) o altres substàncies.
- **Cataracta traumàtica:** a causa d'un traumatisme ocular, un xoc elèctric o l'exposició a radiacions.

- **Cataracta congènita:** aquella que es pateix des del naixement, bé siga per cromosomopatia, infeccions durant l'embaràs o causes congènites.

La causa més comuna que provoca la formació de cataractes(1) és l'envelliment degut a l'edat, per tant, la més prevalent és la cataracta senil i és la que estudiarem en aquesta Tesi Doctoral.

1.3.2 Classificació de las cataractes

Amb l'edat, les proteïnes cristal·lines solubles s'agreguen constituint grans compostos que filtren i distorsionen els raigs lluminosos. És el que es denomina esclerosi del cristal·lí (106).

Per tant, atesa aquesta premissa la cataracta senil pot classificar-se:

- **Segons el grau d'evolució de la cataracta** (107) (densitat de l'opalescència del nucli, concretament el sulcus):
 - Immadura: opacitat parcial del cristal·lí.
 - Madura: opacitat completa del cristal·lí.
 - Hipermadura: opacitat completa del cristal·lí amb arrugues en la càpsula per contracció de la cataracta.
 - Morganiana: l'estadi més avançat de la hipermadura.
- **Segons la localització de l'opacitat en les diferents superfícies del cristal·lí** (108):
 - **Cataracta nuclear (N):** Es deu a l'esclerosi o opacitat progressiva del nucli del cristal·lí, el qual es torna més dens i groguenc degut principalment a l'oxidació i la desnaturalització de les proteïnes

(109). La cataracta avança lentament, adquirint el cristal·lí un to amarronat. És la que més freqüent (110) (**Figura 9**).



Figura 9. Cataracta nuclear.

- **Cataracta subcapsular posterior (SCP):** comença com una xicoteta àrea opaca que normalment es forma en la càpsula posterior del cristal·lí, just en el pas de la llum. Sol afectar la visió pròxima a causa de la miosis per acomodació, redueix la visió amb llum brillant i provoca resplendor o halos al voltant de les llums de nit. Aquesta cataracta tendeix a avançar més ràpid que altres tipus (111) (**Figura 10**).

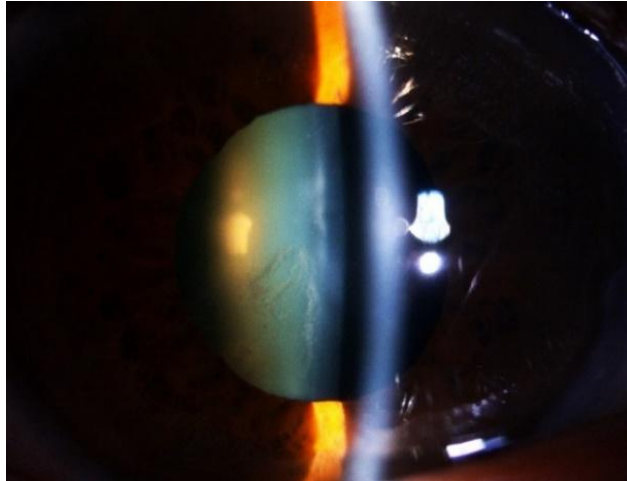


Figura 10. Cataracta subcapsular.

- **Cataracta cortical (C):** les fibres es desestructuren i es formen espais quístics entre elles a causa de l'homeòstasi del calci (112,113), originant l'aparició de tascons blanquinosos en la vora exterior de l'escorça del cristal·lí (**Figura 11**). Se sap que aquestes alteracions del cristal·lí es deuen a un excés del Ca^{2+} en el còrtex (114,115). La seua disposició és radial i les estries van avançant lentament fins al centre, afectant la llum que passa a través del cristal·lí i disminuint la seua transparència (**Figura 12**).



Figura 11. Cataracta cortical.

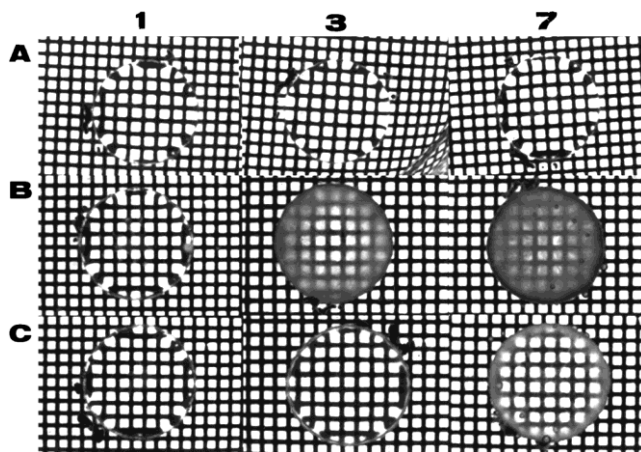


Figura 12. Canvis en la transparència del cristal·lí induïts per l'homeòstasi del Ca^{2+} i el procés de formació de cataractes corticals. (A) cristal·lí d'un donant de 16 anys incubat en una concentració baixa de Ca^{2+} . En (B i C) cristal·lí d'un donant de 30 anys, incubat amb concentracions distintes de Ca^{2+} . Totes les imatges s'han pres a 1, 3 i 7 dies. Imatge extreta de Sanderson i col. (112)

1.3.3 Sistema de classificació de les cataractes

Al llarg dels anys, han sorgit diversos mètodes per a classificar les cataractes mitjançant la làmpada de fenedura (LF) (116). Aquests sistemes de gradació han de contemplar no sols la localització sinó també el grau d'opacitat del cristal·lí.

Les diferències entre els índexs de refracció de les capes del cristal·lí produeixen una sèrie de franges fosques i clares visibles amb LF. Per a classificar les cataractes, s'ha d'avaluar, principalment, la densitat òptica del nucli, especialment el sulcus i la definició de les estructures, valorant el contrast entre les diferents superfícies (117).

La classificació adequada de les cataractes és de gran importància per a fer estudis epidemiològics, la valoració de la tècnica de facoemulsificació més idònia segons cada cas, així com per a anticipar-nos a les possibles complicacions que pugui haver-hi durant la cirurgia (118).

El primer sistema clínic per a la classificació de cataractes es va establir en 1988 i va ser el Lens Opacities Classification System (LOCS). El sistema LOCS I (119) s'usava per a classificar les cataractes senils en corticals, subcapsulars posteriors i nuclears. Aquestes últimes les subdividia segons el color i l'opacitat del nucli.

Va aparèixer també l'Oxford Clinical Cataract Classification and Grading System (120), que divideix el cristal·lí en zona nuclear i cortical i aquesta, en zones concèntriques al voltant del nucli.

En 1989 apareix una nova versió del LOCS, el LOCS II (121) la principal diferència del qual amb LOCS I era que augmentava el nombre d'imatges de referència per a gradar amb més precisió el tipus i grau de l'opacitat.

El Beaver Dam Eye Study (122) classificava l'esclerosi nuclear en 5 nivells i les còrticals sobre la base de l'àrea afectada.

El LOCS III (123) (**Figura 13**), publicat en 1993, millorat a partir de LOCS II per superar les limitacions que hi havia en l'anterior: intervals desiguals entre els patrons i només un patró per a avaluar el color. Aquest sistema de classificació es va compondre a partir d'una gran base de patrons seleccionats de la Longitudinal Study of Cataract Slide Library en el Center for Clinical Cataract Research, Boston, Massachusetts. Consisteix en:

- Sis imatges de LF per a avaluar el color del nucli (NC) i l'opalescència (NO)
- Cinc imatges retro il·luminades per a avaluar la cataracta C
- Cinc imatges retro il·luminades per a avaluar la cataracta subcapsular posterior P.

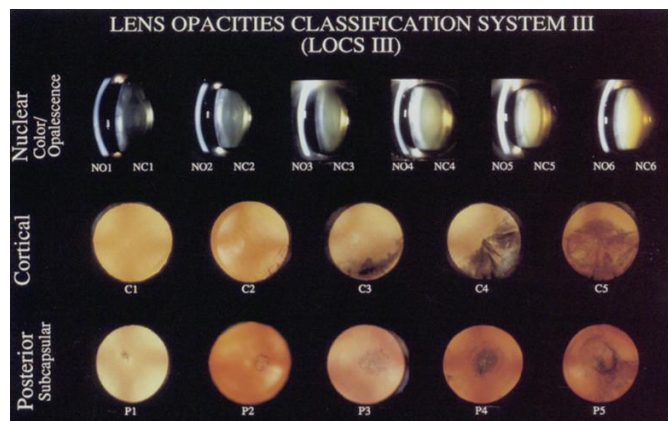


Figura 13. Sistema de Classificació Internacional de les Cataractes LOCS III. Imatge extreta de Chylack i col. (123)

La severitat de la cataracta es classifica en una escala decimal, i els patrons tenen intervals separats regularment en aquesta escala. En ella, s'estableixen graus intermedis entre LOCS I i LOCS II, augmentant la gradació d'opacitats nuclears i avaluant graus més precoços d'opacitats

subcapsulars, ja que es defineix el tipus i el grau de la cataracta. Es redueixen els límits de tolerància del 95%, des d'una desviació estàndard de ± 2.0 en l'escala LOCS II per a cada cas, fins a ± 0.7 en l'opalescència nuclear, ± 0.7 per al color, ± 0.5 per a la cataracta cortical i ± 1.0 per a la subcapsular posterior en el LOCS III.

En 2001 sorgeix l'Age-Related Eye Disease Study (AREDS) (124) que diferencia en opacitats nuclears, corticals i subcapsulars posteriors amb escala numèrica del 0.9 al 7.1.

En el 2003 sorgeix l'avaluació de la densitometria del cristal·lí mitjançant sistema basat en imatges de Scheimpflug mitjançant el dispositiu Pentacam® (125).

En el 2007 Barraquer (126) desenvolupa la seua pròpia classificació molt similar al LOCS III, determinant la densitat de la cataracta i classificant-la en nuclear, cortical i subcapsular posterior.

En els últims anys, s'està intentant l'anàlisi i la classificació de les cataractes de manera objectiva, per diferents mètodes, aplicant les noves tecnologies (81,127,128).

Actualment, el sistema més utilitzat per a gradar les cataractes és el LOCS III, i fins i tot, ha sigut implementat en sistemes informatitzats per a realitzar una classificació automàtica de les imatges.

Malgrat la seua reproductibilitat del 95% i que és un mètode senzill, és qualitatiu i està influenciat per l'experiència de l'avaluador i pels ajustos de la LF.

1.3.4 Epidemiologia de les cataractes: incidència i prevalença a nivell mundial

Les cataractes es consideren la principal causa de ceguesa evitable en el món (129). La majoria de les cataractes estan relacionades amb

l'envelliment. El 36% de la població mundial pateix cataractes a partir dels 50 anys, percentatge que ascendeix al 49% en la franja d'entre 60 i 70 anys, i a un 71% si es tracta de persones d'entre 70 i 80 anys. Segons l'últim estudi realitzat per Kisa i col. (130), sobre la salut global en el món, 94 milions de persones en tot el planeta pateixen una deterioració de la visió a causa de les cataractes i això porta associat una incapacitat visual que impedeix als subjectes poder desembolcar-se en les habilitats de la vida diària (44).

A Europa, la cirurgia de cataractes és la més comuna (132), segons un estudi recent del principal òrgan estadístic de la Unió Europea, Eurostat (131). Durant 2021 es van realitzar, en 12 dels països del continent, 4,3 milions d'operacions, superant les 1.000 intervencions per cada 100.000 habitants. A causa de la pandèmia de la COVID es van observar retards generals en totes les especialitats mèdiques, incloses les cirurgies, la qual cosa va comportar una disminució del 4% respecte a l'any 2019 (133), tal com podem veure en la **Figura 14**.

Respecte a la mena de procediment seguit en les cirurgies de cataractes, les dades reflecteixen que en l'actualitat, a penes en un 10% d'aquestes cirurgies, els pacients operats havien de quedar-se ingressats a l'hospital, a causa dels avanços que s'han anat produint (134-136).

Cataract surgery, 2021
(per 100 000 inhabitants)

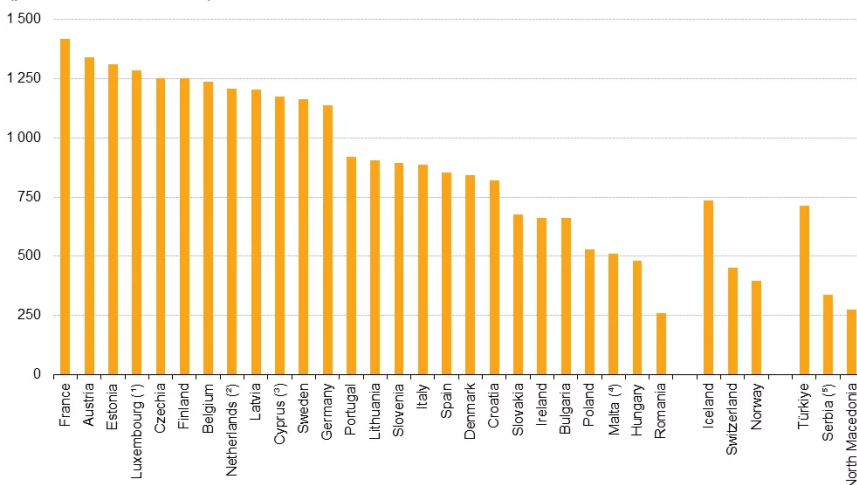


Figura 14. Intervencions de cataractes l'any 2021 en els diferents països d'Europa. Imatge extreta de la pàgina web d'Eurostat (133).

Espanya presenta una de les taxes més baixes. De les cirurgies de cataractes que es van produir en 2021, només en el 0,7% dels casos, el pacient va haver de quedar-se almenys una nit a l'hospital. Com pot veure's en la **Figura 15**, aquestes dades són molt similars als de països com Xipre (0,2%), Eslovènia (0,4%) i Dinamarca (0,9%) (133). De fet, un total de 16 països europeus van reduir a més de la meitat els pacients que van haver de ser hospitalitzats, respecte a les xifres de l'any 2011.

A Espanya, durant 2011, la ràtio de cirurgies de cataractes va ser de 717,5, mentre que en 2021 es va produir un augment moderat fins als 854 per cada 100.000 habitants. Això suposa que es van realitzar al voltant de 1.300 operacions cada dia (unes 500.000 persones en 2021), encara que a causa de l'increment de l'envelliment de la població està xifra anirà en augment (137).

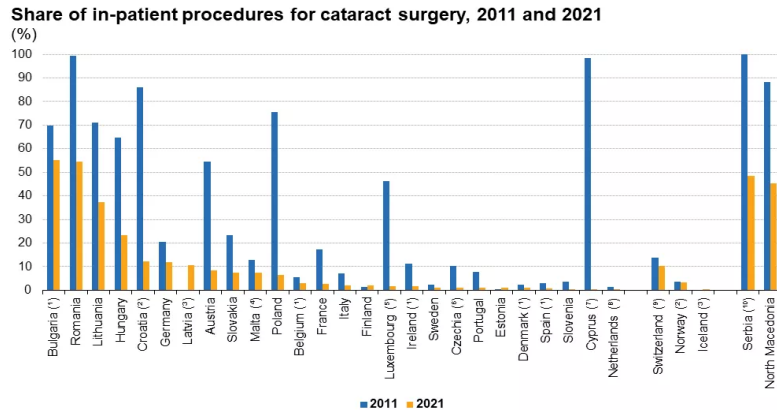


Figura 15. Comparativa del percentatge de pacients intervinguts de cataractes l'any 2011 i 2021 que han hagut de romandre hospitalitzats després de la cirurgia en els diferents països d'Europa. Imatge extreta de la web d'Eurostat (133).

Segons dades extretes del Llibre blanc de la Salut Visual a Espanya en el 2019 (138), el 4% dels subjectes enquestats van referir que presentaven cataractes i un 28% d'aqueixa xifra, indicava que havia sigut intervingut de cataractes. Les xifres de cirurgia es disparen a partir dels 60 anys, amb un 58% de persones intervingudes (**Figura 16**). Això representa quasi mig milió de persones a l'any, és a dir, més de 1300 operacions diàries.

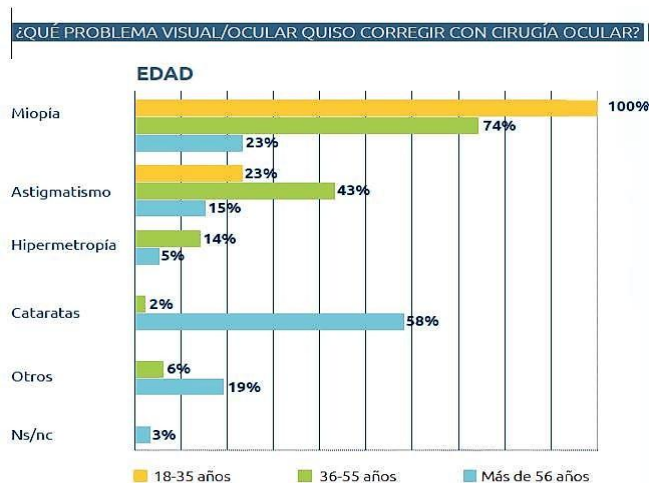


Figura 16. Percentatge de persones intervingudes de cataractes a Espanya en 2019. Imatge extreta del Llibre blanc de la Salut Visual a Espanya 2019 (138).

1.4 Tractament Optomètric i Oftalmològic de les cataractes

Una vegada coneguda la patologia de les cataractes, plantegem quin és l'abordatge més adequat en funció de l'estadi i tipus de les mateixes (139).

1.4.1 Maneig optomètric i compensació òptica

Atès que tota la llum que entra en l'ull passa pel cristal·lí, l'opacificació progressiva del cristal·lí va bloquejant i dispersant la llum, la qual cosa provoca que el pacient present una pèrdua gradual de visió que es fa evident en aspectes quotidians. Encara que els símptomes de les cataractes varien segons la seua tipologia (44), existeixen alguns símptomes comuns que ens refereixen els pacients:

- Visió borrosa amb imatges que semblen difuminades
- Visió d'halos i lluentors en les llums, la qual cosa els impossibilita conduir
- Fotofòbia
- Dificultat per a llegir i/o veure de prop, ja que disminueix el contrast entre el fons i les lletres impreses en la pàgina, per tant, necessiten més llum per a veure bé
- Problemes per a distingir els colors, principalment aquells que són semblants. Els colors semblen més groguencs i menys vívids
- Amb menor freqüència, visió doble.

Els canvis que una cataracta produeix en la visió depenen de la intensitat de la llum que arriba a l'ull i del tipus i grau de l'opacitat.

Amb una cataracta N, la visió des de lluny empitjora, perquè l'ull es gira més miop (83,140) i el pacient ens refereix que ha millorat la seua visió de prop i que pot llegir sense ulleres. També es produeixen canvis en l'eix de l'astigmatisme.

Amb una cataracta P, el pacient refereix que durant el dia amb llum brillant, presenta fotofòbia i enlluernament i de nit, tampoc perquè veu halos al voltant de les llums, encara que la visió millora en ambients poc lluminosos. Aquesta cataracta tendeix a avançar més ràpid que altres tipus i a produir canvis miòpics i en l'eix de l'astigmatisme (83,140).

En les cataractes C les opacitats es concentren en les vores del cristal·lí, produint canvis refractius en l'astigmatisme (83,140).

En la majoria dels pacients, en els estadis més primerencs, es produeix una millora de l'AV i de la incomoditat produïda per les cataractes, amb un canvi en la refracció respecte a la de les seues ulleres. Les millores amb la correcció òptica seran menors com més gran siga el grau de la cataracta.

Per tant, i fins que la visió no es troba significativament afectada per les cataractes, les ulleres i les lents de contacte poden millorar la visió. Usar ulleres de sol en exposar-se a la llum intensa i utilitzar fonts de llum que il·luminen per damunt del muscle, ajuda a reduir les lluentors i millorar l'AV en determinades tasques.

1.4.2 Cirurgia de les cataractes

L'únic tractament que permet curar la patologia de les cataractes és la cirurgia. No existeixen fàrmacs que puguin curar-les. Aquesta cirurgia pot realitzar-se a qualsevol edat i sol ser una intervenció segura (135). En el sistema sanitari públic espanyol (SS), la cirurgia es duu a terme quan les

cataractes limiten la visió del pacient fins al punt de sentir-se insegurs, incòmodes o incapaços de realitzar les seues activitats de la vida diària (141).

L'objectiu final de la cirurgia de cataractes ha evolucionat al llarg de la història (142). A l'objectiu original de millora del rendiment visual per l'augment de transparència en extraure un mitjà parcialment opac, se li afegí, a causa de les necessitats i exigències dels pacients en l'època actual, l'aconseguir aquest mateix objectiu, però sense la necessitat de precisar cap compensació òptica.

1.4.2.1 Recorregut històric fins a l'actualitat

El cas de cataracta documentat més antic és conegut pel descobriment d'una estàtua egípcia en fusta de la V dinastia (2457-2467 a. C.), en la qual es representa al sacerdot Ka-àper que presenta un reflex pupil·lar blanc en l'ull esquerre (OI) (**Figura 17**) (143). Aquest fet confirma que els antics egipcis coneixien la patologia (144).



Figura 17. Estàtua del sacerdot Ka-aper on s'observa el reflex pupil·lar blanc en l'UE que indica una cataracta madura (Egyptian Museum, Cairo, Egypt) (143)

En una pintura mural del 1200 a. C., *El mestre constructor Ipwy* a Tebes, es veu a un oculista que tracta l'ull d'un artesà. L'escena podria

interpretar-se com la primera cirurgia de cataractes datada (**Figura 18**) (144,145). El mètode més antic conegut per a la cirurgia de cataractes es diu *couching* o abatiment del cristal·lí cap a la cavitat vítria, on la lent s'espenta fora de la línia de visió directa però no s'extrau completament (97).



Figura 18. Còpia moderna de la pintura mural *El maestro constructor Ipwy en Tebas* en el Banc de Còrnia de l'Hospital Universitari Ain Sham, Cairo, Egipte (97).

La relativa senzillesa d'aquesta tècnica va ser probablement, la raó principal per la qual es va realitzar des de l'Índia a Alexandria, i d'ací a Grècia i Roma durant milers d'anys fins al segle XVIII, quan aquesta tècnica va ser substituïda per l'extracció de la cataracta mitjançant cirurgia.

En 1747 el metge francès Daviel va realitzar la primera extracció extracapsular de la cataracta que consistia en una gran incisió en la còrnia inferior; després, s'esquinçava la càpsula anterior del cristal·lí a través de la pupila i, mitjançant pressió amb els dits, s'extreia el cristal·lí. La seua tècnica va marcar l'inici de l'era moderna en la cirurgia de les cataractes (146).

En els seus començaments, la cirurgia de cataractes consistia, bàsicament, en l'extracció del cristal·lí, deixant al pacient afàquic. Era necessària una compensació òptica elevada per a poder desenvolupar les diferents activitats diàries. En 1949, es produeix un gran avanç en el

desenvolupament d'aquesta tècnica quirúrgica amb la implantació de la primera LIO a càrrec de Harold Ridley (147).

En 1967, el Dr. Charles D. Kelman (148), va introduir la tècnica de la facoemulsificació inspirat per la sonda d'ultrasons que emprava el seu dentista per a fer les neteges dentals. Aquest mètode consisteix a emulsionar el nucli del cristal·lí mitjançant una sonda d'ultrasons, per a poder aspirar-ho a través d'una xicoteta incisió i així eliminar les cataractes. Aquest procediment disminueix el temps d'hospitalització, té una recuperació visual més ràpida i la cirurgia és menys dolorosa.

Fins a 1970, la tècnica utilitzada era implantar una LIO d'aproximadament +19 D, amb la finalitat de deixar el poder refractiu de l'ull en la mateixa situació que es trobava abans de la cirurgia. No obstant això, es va observar que, encara que en gran nombre de la població operada sí que es mantenia estable la refracció, en un menor, però significatiu percentatge, hi havia grans diferències (149).

Aquest fet, al costat de l'aplicació de la ultrasonografia en les mesures de les diferents estructures oculars, a mitjan setanta, va propiciar que començaren a desenvolupar-se fórmules biomètriques basades principalment en la longitud axial (AL) i en la queratometria del pacient per a calcular la potència de la LIO a implantar.

En els últims anys, hi ha hagut una ràpida evolució (150) a conseqüència de la millora tecnològica en els dispositius de caracterització dels paràmetres oculars, del perfeccionament de la tècnica quirúrgica i de l'evolució dels materials i dissenys de les LIO a implantar, que intenten minimitzar la dependència del pacient de compensació òptica després de la cirurgia. S'utilitzen lents plegables que poden implantar-se a través d'una incisió de tan sols 2mm. La cirurgia és ambulatoria i la recuperació quasi immediata, amb una taxa d'èxit superior al 90% (151).

Com ja hem vist, la cirurgia de les cataractes i la substitució del cristal·lí opacificado per una LIO, és un procediment quirúrgic ambulatori (136) i el més freqüent en les persones a partir d'una edat avançada. Està indicada per a restaurar la visió i millorar la transmissió de llum, especialment la blava, que és la més bloquejada a causa de l'engrogiment del cristal·lí.

La cirurgia consisteix en els següents passos bàsics (**Figura 19**) (152):

- Es fa una incisió principal des de 1.5mm a 3.2mm.
- Es realitza una capsulorrexí circular sobre la càpsula anterior del cristal·lí. Es preserva el sac capsular per a col·locar en el seu interior la LIO que substitueix el cristal·lí.
- A continuació, es fa una hidrodissecció per a separar el nucli i l'escorça de la càpsula. Es realitza una facoemulsificació (fragmentació i aspiració) del cristal·lí.
- Una vegada està el sac capsular buit, s'introdueix una LIO plegable mitjançant un injector.

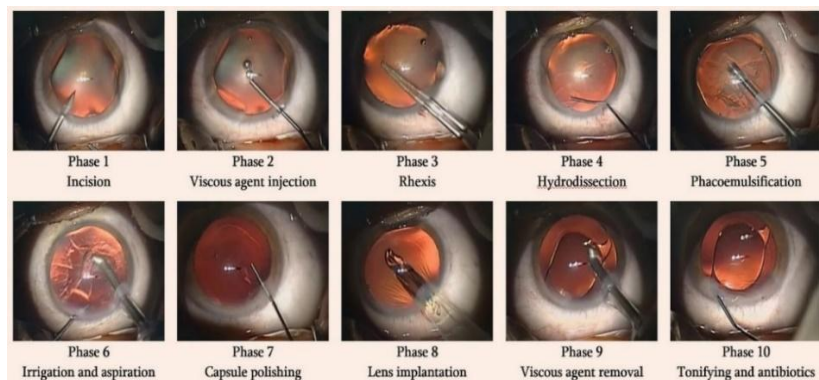


Figura 19. Cirurgia de cataractes amb implant de la LIO en el sac capsular del cristal·lí. Imatge extreta de Touma i coi. (152)

Abans de realitzar la cirurgia, han de realitzar-se unes proves que veurem a continuació.

1.4.2.2 Biometria Ocular

Tècnica de mesura que permet conèixer les dimensions d'algunes parts del globus ocular (153). El biòmetre ocular mesura la queratometria, el diàmetre corneal horitzontal (blanc-blanc) i les distàncies entre les superfícies oculars internes: distància entre còrnia i cristal·lí (profunditat de la cambra anterior), grossària del cristal·lí, l'amplitud de cambra vítria i l'AL. Aquestes distàncies poden mesurar-se mitjançant ultrasons, amb el biòmetre ultrasònic, o amb llum, amb el biòmetre òptic, que treballa en la part infraroja de l'espectre electromagnètic.

El procediment de mesura és molt simple: coneixent el temps que tarda l'ona ultrasònica o infraroja (depenent de la mena de biòmetre) a reflectir-se en cadascuna de les superfícies oculars, i coneixent la velocitat a la qual es propaguen en cadascun dels mitjans oculars, es pot calcular la distància des del vèrtex de la primera cara de la còrnia a qualsevol de les superfícies oculars.

Una vegada s'han obtingut aquestes mesures, es procedeix a calcular la potència de la LIO que substituirà al cristal·lí (154).

1.4.2.3 Càlcul de la LIO

Perquè el pacient tinga el millor resultat possible després de la cirurgia de les cataractes i quede amb la refracció postoperatòria desitjada, és necessari realitzar correctament el càlcul de la LIO a implantar perquè, juntament amb el procés quirúrgic, el resultat siga reeixit (155). Per a això,

les mesures preoperatòries han de ser exactes i la fórmula triada per al càlcul de la potència de la LIO ha de ser els més precisa possible.

Per al càlcul de la LIO, aplicarem les mesures preoperatòries obtingudes mitjançant biometria ocular en les fórmules de càlcul biomètric, per a evitar el que ocorria en els inicis de la implantologia, en les quals hi havia una diferència entre la refracció final esperada i la que realment tenien. És el que es coneix com a sorpresa refractiva. La mesura incorrecta d'AL i la queratometria, és la causa de la majoria dels errors refractius després de la cirurgia de cataractes (156).

Existeixen dos tipus de fórmules teòriques i empíriques, que han anat evolucionant al llarg de diverses generacions (157). A la fi dels anys 60, en 1967, Fyodorov (158) va ser el primer a desenvolupar la primera fórmula teòrica per al càlcul de la potència de la LIO. En la dècada dels 80, va nàixer una nova generació de fórmules de regressió empíriques, basades en l'anàlisi retrospectiva dels resultats. Van ser tot un èxit ja que obtenien millors resultats que les fórmules teòriques anteriors i, a més, eren més simples. En la dècada dels 90 van començar a desenvolupar-se fórmules teòric-empíriques on es calcula la posició efectiva de la lent (ELP), és a dir, la posició que ocupa la LIO respecte a la còrnia. És l'única variable que no és possible mesurar prequirúrgicament, i que ha d'estimar-se amb la fórmula (159). A la fi del segle XX, Holladay va desenvolupar una fórmula que combinava 7 variables per a donar una solució més precisa als casos amb ulls amb AL més curtes o més llargues (160,161). Actualment, encara es continuen fent modificacions de les fórmules per a millorar la precisió de la potència de la LIO. El mètode més nou per a fer el càlcul, utilitza intel·ligència artificial i big data (162). I també s'estan estudiant les fórmules basades en el traçat de raigs, com l'Olsen (163) que té en compte les asfericitats i altres aberracions de la còrnia i que auguren resultats molt prometedors.

1.4.2.4 Tipus de LIOs

La idea de substituir el cristal·lí opacificado per una pròtesi semblant en pes, grandària i poder refractiu, es remunta a quasi dos segles previs a l'era moderna de l'Oftalmologia. A la Itàlia del segle XVIII existeix l'esment d'algun oftalmòleg que el va intentar, però va fracassar perquè les xicotetes esferes de cristall s'anaven al fons de l'ull. Això no es va fer realitat fins a la segona meitat del segle XX, quan el Dr. Harold Ridley va aconseguir implantar una lent dissenyada pel mateix i fabricada per Rayner (164) (**Figura 20**) donant així comence l'era moderna, convertint-se les LIO i les tècniques per a la seua implantació, en una disciplina dins de l'Oftalmologia, la Implantologia (165).



Figura 20. Primera LIO dissenyada per Ridley i fabricada per Rayner.
Imatge extreta de la pàgina de la pàgina web de Rayner (166).

Cronològicament, les diferents generacions de LIOs han sigut (167,168):

- **Primera Generació de LIO 1949-52:** Original de Ridley de cambra posterior.

- **Segona Generació de LIO 1953:** S'abandonen les de cambra posterior per a situar-les en cambra anterior. Model de Strampelli i Binkhorst.
- **Tercera generació de LIO 1954:** Es milloren els dissenys de cambra anterior i es fabriquen els de suport iridianos. Shearing a partir de les modificacions fetes per Barraquer del model concebut per Danheim fa el pas final en direcció a les LIO que avui coneixem.
- **Quarta generació de LIO 1970:** Es torna a les de cambra posterior i es milloren les de cambra anterior quedant no recomanats les de suport iridianas. La implantació de la lent en el sulcus ciliars va ser quasi accidental i es deu a Shearing en 1977.
- **Cinquena generació de LIO 1980:** Han anat sorgint gran varietat de dissenys i s'han incorporat nous materials. Apareixen les LIOs plegables i universals.

Per tant, en l'actualitat, podem definir la LIO com una lent artificial que s'implanta quirúrgicament dins de l'ull amb la finalitat de corregir o millorar l'enfocament afectat per l'extracció del cristal·lí. En l'actualitat, la majoria de les LIO tenen la mateixa estructura (**Figura 21**) encara que podem trobar una àmplia varietat de formes:

- Òptica: una lent redona central per a corregir la visió.
- Hàptics: braços per a mantenir la lent en posició dins de l'ull. El número d'hàptics pot variar.

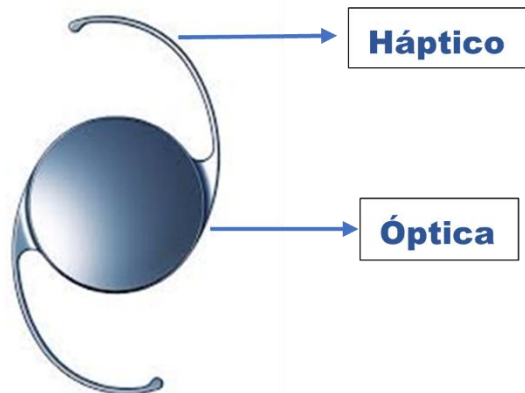


Figura 21. Estructura d'una LIO estàndard.

Per a classificar les LIOs, s'ha de tenir en compte el material amb el qual estan fabricades. Aquest li proporciona unes característiques pròpies amb gran repercussió en com es fa la cirurgia, en la recuperació postoperatòria dels pacients i en la millora de la seua qualitat visual (169). Els materials són polímers que es poden classificar segons les diverses propietats que posseeixen com són el número d'Abbe, la biocompatibilitat, la hidrofobicitat, la higroscopia, la temperatura de transició vítria i l'índex de refracció (170,171). Poden ser:

- **Rígid**

- Polimetil metacrilat (PMMA): material hidròfob, rígid i no plegable, que impedeix que es doblegue per a entrar en la xicoteta incisió de 2 mm realitzada per a la facoemulsificació. Es requereix una incisió més àmplia d'aproximadament 5,5 mm a 6 mm per a la implantació, la qual cosa provoca un retard en la cicatrització, pressions intraoculars alterades i astigmatisme postoperatori. S'associen amb taxes més altes

d'opacitat capsular posterior (OCP) en comparació amb les LIO d'acrílic plegables i les de silicona (172).

- **Acrílics Plegables.** Segons la quantitat d'aigua poden ser (173):
 - Hidrofòbics: presenten millor bioadhesivitat i una millor biocompatibilitat capsular, pel seu contingut d'aigua inferior al 0,5%. Això redueix la possibilitat de desenvolupar una opacificació capsular, encara que alguns models han desenvolupat amb el temps l'aparició de glistening (174).
 - Hidrofílics: presenten més flexibilitat i millor qualitat òptica amb un contingut d'aigua entre el 18% i el 38%.
 - El material colàmer utilitzat en algunes LIO (175), està compost per un copolímer patentat d'un material acrílic hidròfil i col·lagen porcí, amb un contingut d'aigua del 34%.
- **Silicona:** material hidròfob amb bones propietats en general, però no s'utilitza àmpliament com a biomaterial degut a la seua susceptibilitat a l'adherència de bacteris, cèl·lules i olis de silicona. Això pot provocar endoftalmitis, OCP, descentrat de la LIO i contracció capsular, afectant així l'AV postoperatòria dels pacients (176).

Segons el disseny de la seua òptica es poden classificar en esfèriques o asfèriques i a més:

- **Monofocals:** aquesta lent corregeix a una única distància, perquè tenen un únic focus d'enfocament nítid. Poden ser tòriques.
- **Acomodatives:** poden corregir diverses distàncies perquè utilitzen el principi de la refracció per a enfocar en un únic punt de la retina i tracten d'aconseguir l'acomodació mitjançant el moviment de la lent per la flexibilitat de les seues hàptics i el funcionament dels músculs ciliars.
- **Multifocals Bifocals:** proporcionen bona visió en diversos focus. Les més comunes són les bifocals, que permeten bona visió des de lluny i de prop. Existeixen diversos tipus de LIOs bifocals segons el disseny de la zona òptica, unes basades en el fenomen de la refracció i una altra en el de la difracció
 - **Refractives:** presenten en la superfície anterior dues o més zones esfèriques de diferents radis i índexs de refracció, aconseguint corregir la visió des de lluny i la de prop. Són pupil·la dependents i el major inconvenient que produeixen és la presència d'halos i l'enlluernament quan hi ha llums puntuals en ambients foscos. També experimenten menys contrast en la visió quan la il·luminació ambiental és baixa (177).
 - **Difractives:** utilitzen escalons en l'òptica per a dividir el feix de llum que incideix en elles en diversos focus. Com més gran siga l'altura de l'escaló, major serà la diferència de potència entre els focus. A més, poden classificar-se en apoditzades i no apoditzades. En les apoditzades hi ha un descens gradual de l'altura dels escalons des del centre cap a la perifèria, per a crear una transició més suau. Són pupil·la dependents. En

les no apoditzades, els escalons tenen una altura uniforme des del centre cap a la perifèria, per la qual cosa la llum es distribueix per igual en tots dos punts focals. No són pupil·la dependents. Les LIO amb profunditat de focus estès són un tipus de difractives, i proporcionen visió pròxima mitjançant la correcció de les aberracions acromàtiques i esfèriques.

- **Multifocals Trifocals:** corregeixen visió llunyana, intermèdia i pròxima. Empren el disseny difractiu en la seua fabricació amb un disseny d'escalons concèntrics, però aquests escalons alternen diferents altures, donant lloc al fet que la llum difracte en diverses direccions generant punts focals en distància des de lluny, a prop i intermèdia. Tenen el mateix inconvenient que les bifocals que permeten una menor sensibilitat al contrast i majors discromatòpsies (178).

En l'actualitat, la investigació se centra principalment, a dissenyar LIOs i triar un material que reduïska la incidència d'OCP (172).

A més, amb independència del material, també s'inclouen diferents filtres per a protegir els ulls dels raigs nocius del sol per a la salut ocular, com els ultraviolats (UV). Però el rang de filtrat i protecció enfront d'UV, dependrà del material de les LIO (179,180), la seua potència (180) i el seu disseny (181,182), principalment.

Algunes, a més, poden presentar filtre groc o taronja amb la finalitat, controvertida, d'un efecte fotoprotector a la retina enfront de la llum blava, per a evitar la Degeneració Macular Associada a l'Edat (DMAE) (183–185).

Com hem vist, existeix una àmplia gamma de LIO, encara que en el SS s'utilitzen habitualment dos tipus de LIO per a la seua implantació en pacients amb cataractes: la LIO convencional amb filtre UV (LIO FUV) i la LIO amb filtre groc per a la llum blava (LIO FA).

Les LIOs empleades en les cirurgies de cataractes estudiades en aquesta Tesi Doctoral, són del tipus monofocals LIO FUV. En algun dels pacients, a més, aquestes LIOs són LIO FA.

I. INTRODUCCIÓ II

Tal com hem explicat a l'inici de la introducció, hem establert dos blocs de coneixements. En aquesta segona part passarem a descriure el sistema circadiari, completant així els coneixements teòrics necessaris per a contextualitzar l'objectiu d'aquesta Tesi Doctoral.

Inicialment ens centrarem en el sistema circadiari humà, ja que està estretament relacionat amb el sistema visual. Per a això, ens endinsarem en la ciència de la Cronobiologia, descrivint breument els ritmes biològics de l'organisme i els paràmetres que els caracteritzen. Focalitzarem en els Ritmes Circadianis, la seua estructura interna i quins són els principals sincronitzadors del rellotge intern, que són inherents al cicle son-vigília dels humans, explicant les fases del son i els principals trastorns d'aquest. A continuació, parlarem de les principals causes que provoquen la disrupció o alteració dels ritmes circadianis i les conseqüències que es deriven d'aquestes.

En l'última part d'aquest bloc descriurem les tècniques i mètodes que disposem per a fer una valoració global del sistema circadiari i explicarem de manera breu els tractaments mèdics més prescrits actualment.

2.1 Ritmes Biològics i Cronobiologia

2.1.1 Definició i recorregut històric

Des de l'antiguitat es coneix la naturalesa rítmica dels fenòmens biològics. Durant l'època grega, ja se sabia que les fulles d'unes certes plantes canviaven de posició durant el dia i la nit. Altres fenòmens rítmics, que determinaven l'activitat de tots els éssers vius, eren considerats una

conseqüència de factors ambientals i astronòmics. Eren coneguts la hibernació en algunes espècies animals la migració dels ocells o l'estacionalitat reproductora, entre altres.

En 1729 Jean Jacques d'Ortous de Mairan (186), va demostrar que la rotació diària de les fulles de l'heliotropi (*Mimosa pudica*), com una resposta als canvis en la llum solar, persistia tot i que se situava a les plantes lluny de la llum del sol, a l'interior d'una caixa. Va proposar l'existència d'una mena de “rellotge intern” en la planta, capaç de regular, amb independència dels canvis de la llum solar, la rotació diària de les seues fulles (187). Però les seues conclusions no van ser acceptades per la comunitat científica de l'època. No va ser fins a la dècada dels trenta (segle XX), que va ser universalment acceptada la naturalesa endògena dels ritmes biològics (188). La ritmicitat biològica no és un simple reflex dels canvis que experimenta el mitjà extern, sinó que depèn de l'existència de “rellotges” interns que la marquen (189). La cronobiologia (190,191) va sorgir com una nova branca de la biologia per a estudiar les dades destacades en relació amb els ritmes biològics.

El desenvolupament d'assajos precisos i sensibles per a mesurar la melatonina en plasma i saliva ha permès avançar en el coneixement de la cronobiologia humana i del sistema circadiari (192).

La cronobiologia (de kronos = temps, bios = vida, logos = tractat) és l'estudi de l'adaptació dels éssers vius a les variacions cícliques de l'ambient que ocorren a conseqüència dels moviments del nostre planeta. Així, el moviment de rotació de la Terra produeix variacions en la il·luminació i en la temperatura ambiental cada 24 hores (dia/nit). Durant el dia augmenta la il·luminació i la temperatura ambiental, mentre que, a la nit, aquestes disminueixen. A més, el moviment de translació de la terra al voltant del sol produeix alteracions en l'ambient que es manifesten com les estacions de l'any (primavera, estiu, tardor i hivern), fent que els dies siguin més o menys llargs i hi haja canvis en la temperatura.

2.1.2 Paràmetres dels Ritmes Biològics

Els ritmes biològics es classifiquen atenent diferents paràmetres (193,194), encara que els més importants són el seu període i la freqüència (Figura 22).

- **Període:** duració de l'ona o interval de temps necessari perquè una variable descriga un cicle complet.
- **Freqüència:** nombre de cicles per unitat de temps.
- **Mesor:** valor mitjà dels registres que formen un cicle complet.
- **Amplitud:** es refereix a la intensitat de la variable que registrem, és a dir, la distància que existeix entre el valor mitjà i el valor més alt de l'ona. Pot anar canviant en cada individu amb els anys i amb les malalties.
- **Fase:** moment del cicle respecte al temps extern. Pot ser:
 - Acrofase: moment del cicle amb el valor màxim de l'ona o pic que aconsegueix el ritme.
 - Batifase: moment del cicle en el qual la variable té el seu valor mínim.

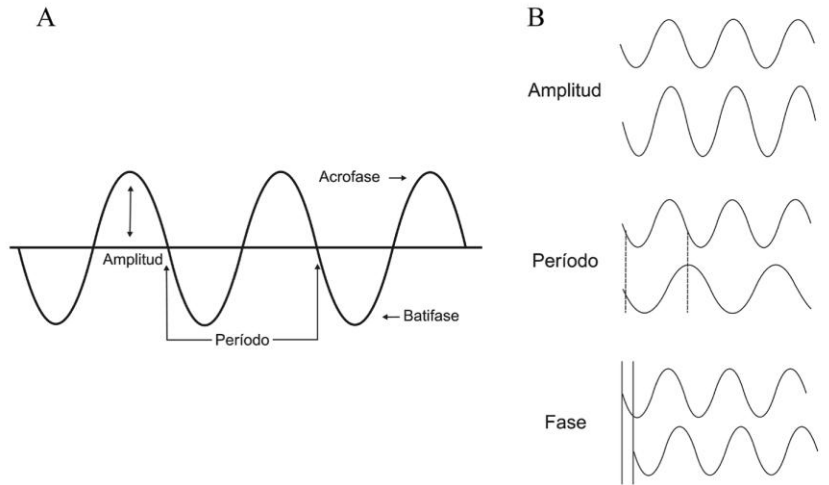


Figura 22. Característiques d'un ritme biològic pres com una ona sinusoidal como una ona sinusoidal. Imatge extreta de Martínez-Carpio i col. (193).

Dos ritmes estan **en fase** quan les seues variables evolucionen en el temps de manera sincrònica. I estan **fora de fase** quan les seues acrofases ocorren en moments diferents. És possible que els ritmes biològics presenten diferències en aquestes característiques, de tal forma que hi haja ritmes amb menor o major amplitud, amb un període més llarg o curt, o amb una fase avançada o retardada.

Aquest sistema de regulació afecta al son, a la conducta, als nivells d'hormones, a la temperatura corporal i al metabolisme, així com molts altres aspectes fonamentals de la vida. El seu comportament està marcat pel cicle llum-fosc, i és inherent en la majoria de mecanismes metabòlics de la vida. Pot veure's fàcilment afectat quan es produeix un desequilibri temporal entre el nostre rellotge biològic intern i l'ambient extern (195).

Podem classificar els ritmes en funció de la duració del període (196) en (**Taula 1**):

Taula 1. Classificació i exemples de ritmes biològics segons la seua freqüència.

TIPUS DE RITME	PERÍODE	EXEMPLE
Ultradiari	< 20h	Ritme Circadiari
		Ritme Respiratori
		Secreccions Hormonals
		Alternància Estats de Somni
Circadiari	Aprox.24h	Activitat-Descans
		Temperatura
Infradiari	>28h	Menstruació
		Hibernació

Cada ritme biològic posseeix una fase específica. El manteniment de la fase estable és essencial per a mantenir el benestar de l'organisme, mentre que la desestabilització de les mateixes produeix la disrupció circadiària (197,198).

A pesar que en nostre el dia a dia sembla suficient amb què sone el despertador per a planificar el dia, la veritat és que la nostra vida està dirigida per tres rellotges diferents i alhora complementaris que marquen diferents temps (**Figura 23**): el temps ambiental (rellotge solar) que ens informa sobre si és de dia o de nit; el temps o rellotge social que indica a quina hora anar al treball o assistir a una reunió social o familiar i el temps o rellotge biològic que regula les diferents funcions de l'organisme, i més concretament en el nostre cas, indica a una persona quan ha de dormir i quan ja no necessita dormir més (199).

La sincronització circadiària d'aquests tres rellotges és tan important per a l'homeòstasi de l'organisme (200,201) (**Figura 24**) que seran estudiats al llarg d'aquesta Tesi Doctoral.

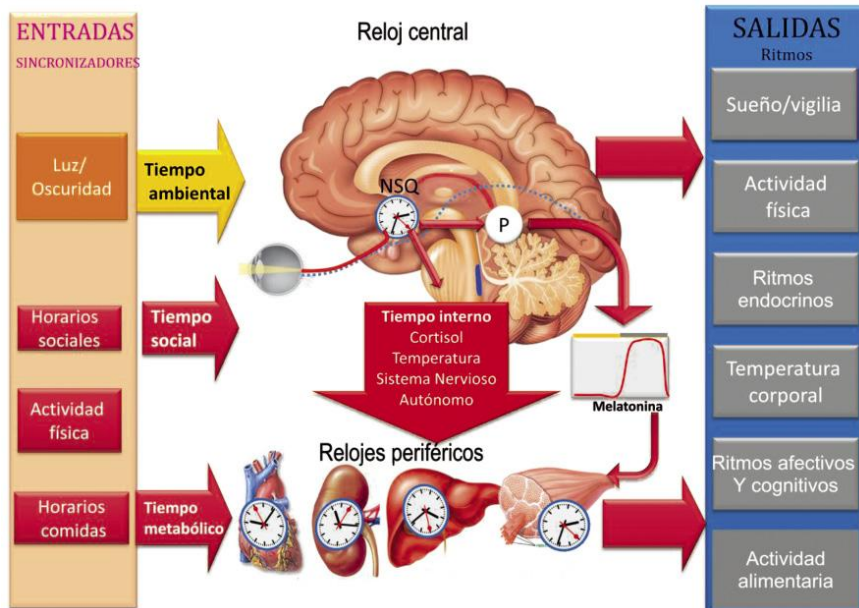


Figura 23. Esquema de l'organització funcional del sistema circadiari estructurat en tres parts: rellotges, entrades sincronitzadores i ritmes d'eixida. Imatge extreta de Pérez i col. (202).

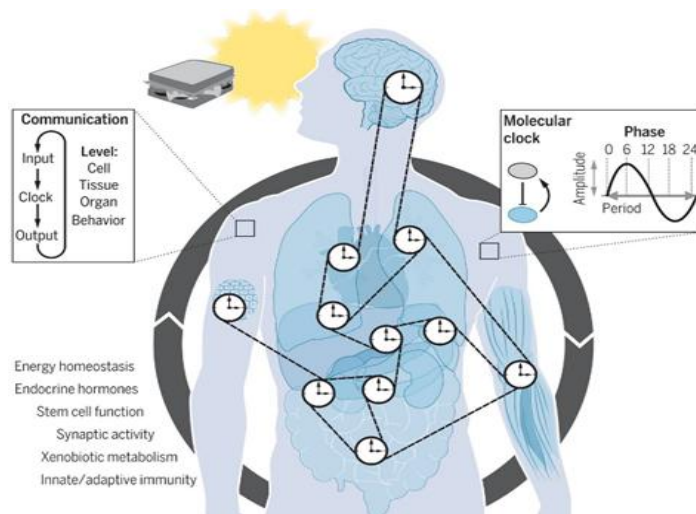


Figura 24. Esquema de la xarxa de comunicació dels rellotges circadiaris del cos. Els rellotges reben senyals d'entrada i les converteixen en eixides que, al seu torn,

actuen com a entrades i connecten la xarxa. Imatge extreta de Koronowski i col. (200).

El sistema circadiari proporciona principalment dos avantatges: d'una banda, permet als organismes anticipar-se als canvis en l'ambient, tant els periòdics com els predictibles. i, per l'altre, permet la separació temporal de processos antagònics que ocorren en un mateix lloc de l'organisme.

2.2 Sistema Circadiari y Sistema Visual

El sistema circadiari està constituït per un conjunt d'estructures que generen, coordinen i sincronitzen el ritme de son-vigília i tots els altres ritmes circadianis. Està compost per: rellotges (marcapassos centrals, oscil·ladors perifèrics, rellotges moleculars), retina, glàndula pineal i vies d'entrada i d'eixida de la informació (**Figura 25**). Tots els teixits i òrgans posseeixen el seu propi oscil·lador circadiari, coneguts com a oscil·ladors perifèrics, a més del marcapassos central.

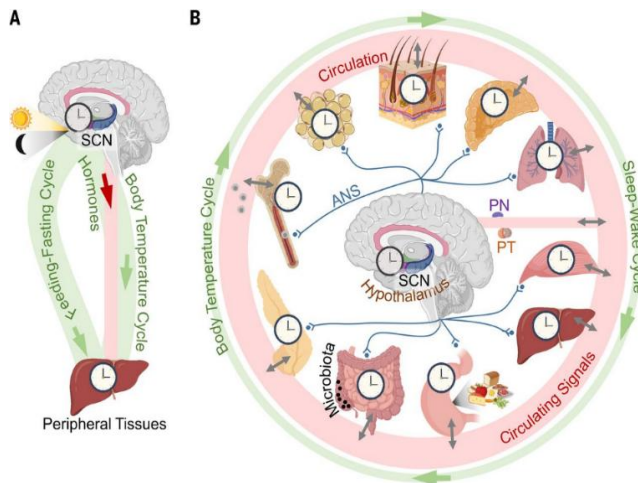


Figura 25. A. Model conceptual del sistema circadiari a principis del segle XX. **B.** Model actual del sistema circadiari. A més del nucli supraquiasmàtic (NSQ), existeixen altres rellotges hipotalèmics distints que participen en l'homeòstasi energètica diària. Tots els rellotges estan connectats a través del sistema circulatori. Imatge extreta de Koronowski i col. (200)

Anirem explicant amb més detall l'estructura del sistema circadiari.

2.2.1 La retina des de Cajal fins a l'actualitat

El sistema circadiari dels mamífers té el seu origen en la retina arribant fins al NSQ de l'hipotàlem (203).

La retina és la capa més interna del globus ocular on arriba la llum travessant les principals estructures oculars com la còrnia, la pupila i el cristal·lí. La seua funció és transformar la llum que rep, en impulsos nerviosos que viatgen a través del nervi òptic fins al cervell, i es converteix en les imatges que captem.

El nom retina, té el seu origen en el llatí “repte” que significa xarxa, ja que la primera persona que va intentar explicar-la, Herófilo de Caledònia fa més de 2000 anys, la va descriure com una xicoteta xarxa. Va ser a la fi del segle XIX, en 1888, quan Santiago Ramón y Cajal va publicar els primers estudis de la retina, on va demostrar que les neurones són cèl·lules independents, concepte que va constituir la base de la teoria neuronal.

Encara que la gran aportació de Cajal a la història de la ciència és, sens dubte, el postulat de la teoria neuronal, en la seua obra “La retina dels vertebrats”(204), s'arregla la seua gran faena dedicada a l'estudi d'aquesta estructura que, pel seu origen embriològic i organització estructural, és part del SNC (**Figura 26**). Va descriure per primera vegada l'estructura microscòpica de la retina com deu capes ben diferenciades. Segons Cajal, la retina ofereix una gran oportunitat per a entendre la morfologia general de les cèl·lules nervioses, ja que és una part del cervell, encara que amb una localització perifèrica.



Figura 26. Esquema de l'estructura de la retina dels mamífers. Oli sobre tela elaborat amb finalitats didàctics per Santiago Ramón y Cajal juntament amb Ramón Padró i Pedret, pintor de la cort d'Alfons XII. En ell s'esquematitza l'estructura de la retina dels mamífers a partir dels estudis que Santiago Ramón i Cajal va realitzar amb el mètode de Golgi. Imatge extreta del Centre d'Art d'Universitat Complutense de Madrid. Col·lecció Saviesa i Esplendor. Obra Núm. 40 (205)

2.2.1.1 Estructura de la retina

Anatòmicament, és una estructura fina i transparent que està en contacte amb la cara interna de la coroides i amb l'humor vitri. En els mamífers té un gruix d'unes 200 µm. Podem diferenciar una estructura macroscòpica (**Figura 27**) i una altra microscòpica (**Figura 28**).

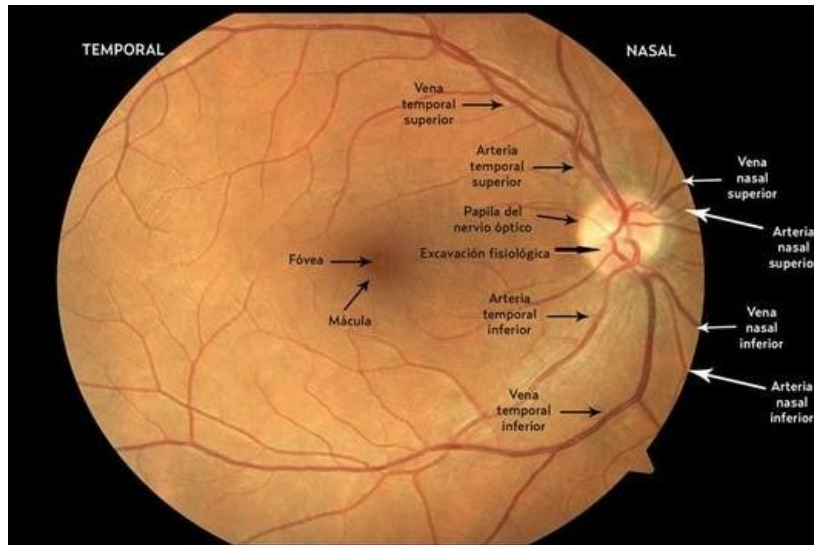


Figura 27. Estructura macroscòpica de la retina amb les seues diferents parts. Imatge extreta de Netter. (1)

- Estructura macroscòpica

En la seua superfície es poden observar diverses estructures:

- Papil·la òptica: zona per on el nervi òptic entra en el globus ocular i s'agrupen totes les prolongacions de les neurones per a portar el va imposar cap al cervell. És un disc rosat situat en la part posterior del globus ocular, conegut com a punt cec atès que no existeixen fotoreceptors.
- Artèria i vena de la retina: Són les encarregades de nodrir les capes més internes de la retina.
- Màcula: Zona de la retina encarregada de la visió central, de la visió fina dels detalls.
- Fòvea: És el centre de la visió, on s'enfoquen els raigs de llum que arriben a la retina. En el mateix centre de la fòvea, en una àrea d'uns 0,5 mm de diàmetre, no existeixen capil·lars per a augmentar al màxim la transparència.

- Retina perifèrica: Zona de la retina més externa on hi ha un nombre menor de fotoreceptors i que ens permet reconèixer la forma.
- Vitri: És el gel que ocupa la cavitat posterior del globus ocular. És transparent i està pegat a la retina.

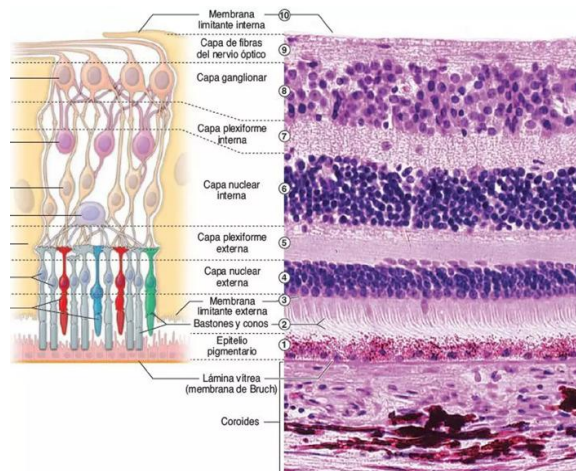


Figura 28. Dibuix esquemàtic i tall histològic de l'estructura microscòpica de la retina amb els seus diferents tipus i distribució de neurones per capes. Imatge extreta de Lang. (206)

- **Estructura microscòpica:**

La histologia de la retina mostra una distribució en deu capes que estan íntimament connectades per a anar transformant el senyal de llum que reben en l'impuls nerviós que s'envia al cervell.

De la capa més superficial a la més interna:

- **Epiteli pigmentari de la retina (EPR):** Està format per una monocapa de cèl·lules hexagonals d'epiteli cúbic carregades de grànuls de melanina. Les cèl·lules de l'EPR estan unides de manera que presenta una estabilitat funcional i manté la barrera hemato-retiniana externa. A més, contribueix al metabolisme de la

retina neurosensorial i absorbeix l'excés de llum, disminuint la seua dispersió dins del globus ocular.

- **Capa de cèl·lules fotoreceptores:** Està formada pels segments externs dels fotoreceptors que contacten amb les prolongacions apicals de l'EPR.
- **Membrana limitant externa:** No és realment una membrana. Està formada pels extrems més externs de les cèl·lules de Müller. Les cèl·lules de Müller, juntament amb els altres elements de la glia (els astròcits fibrosos i protoplasmàtics i la microglia), proporcionen suport estructural i de nutrició a la retina.
- **Capa nuclear externa:** Està formada pels nuclis dels fotoreceptors. Aquesta capa és més gruixuda a la regió macular perquè els axons dels bastons i els cons es fan més grans i més oblics en desviar-se de la fòvea. Aquesta regió es coneix com a capa de fibres d'Henle. En la vora de la fovèola està quasi paral·lela a la membrana limitant interna.
- **Capa plexiforme externa:** Formada per les sinapsis entre les cèl·lules bipolars i els fotoreceptors. Aquestes, al seu torn, sinapten amb les cèl·lules horitzontals, que estenen les seues prolongacions cel·lulars per tota aquesta capa.
- **Capa nuclear interna:** Formada pels cossos cel·lulars o nuclis de les cèl·lules bipolars, les horitzontals, les amacrines i les cèl·lules de Müller. Les cèl·lules bipolars estan orientades verticalment i les seues dendrites estableixen sinapsis amb els fotoreceptors i amb les cèl·lules ganglionars i amacrines en la capa plexiforme interna.

- **Capa plexiforme interna:** Formada pels axons de les cèl·lules bipolars i amacrines i les dendrites de les cèl·lules ganglionars i les seues sinapsis.
- **Capa de cèl·lules ganglionars:** Formada pels cossos cel·lulars de les cèl·lules ganglionars que estan prop de la superfície interna de la retina.
- **Capa de les fibres nervioses:** Formada pels axons de les cèl·lules ganglionars. Normalment aquests axons no es mielinitzen fins al cap del seu pas a través de la làmina cribrosa del nervi òptic.
- **Membrana limitant interna:** Membrana basal unida a les plaques terminals de les cèl·lules de Müller i al vitri.

2.2.1.2 Fotorreceptors retinians

En l'ull humà hi ha dos tipus bàsics de fotorreceptors, els cons i els bastons, la proporció dels quals no és homogènia. Les principals diferències entre cons i bastons són a nivell morfològic (ja que els bastons són allargats i ho cons tenen una forma cònica) i a nivell funcional.

Els bastons, amb uns 120 milions en cada ull, són els més nombrosos. Posseeixen un llindar de sensibilitat a la llum baix, però no són sensibles al color. Estan repartits per tota la retina, principalment en la perifèria. Per contra, els cons són menys nombrosos, de 6 – 7 milions. Es concentren en la fòvea i tenen un llindar de sensibilitat a la llum major que els bastons, però detecten el color (visió fotòpica) (207). La integració dels estímuls dels tres tipus de cons permet diferenciar els colors en la imatge creada pel cervell.

En la fòvea, la regió central de la retina, només hi ha cèl·lules de tipus con i és la zona on s'aconsegueix major resolució d'imatge. En la resta de la retina apareixen cons i bastons, però amb una concentració de bastons notablement major (208,209). Això produeix que la visió humana compte amb una àrea central de màxima resolució i una àrea perifèrica d'imatge més difusa, i alhora permet que es puguin diferenciar objectes en imatges de baixa resolució en condicions de baixa lluminositat. En la **Figura 29**, s'observa que és en la fòvea on predominen els cons, així com els bastons predominen en tota la perifèria. El punt cec de la retina, és el lloc on els axons neuronals convergeixen per a formar el nervi òptic (210) i ací, cons i bastons, es fan zero.

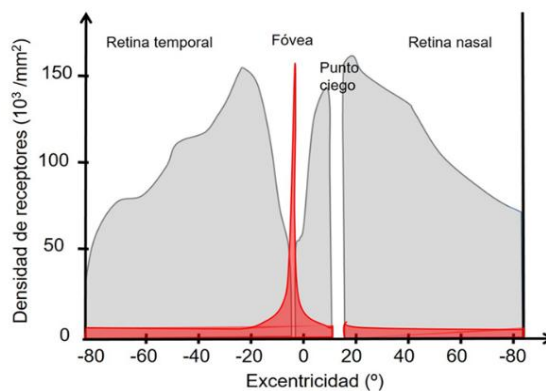


Figura 29. Densitat de fotoreceptors, cons (en taronja) i bastons (en gris), en l'eix horitzontal de la retina.

2.2.1.3 Opsines i visió

Les opsines són un grup de proteïnes fotosensibles el grup de les quals cromòfor és el retinal, un derivat del retinol o vitamina A. Cada tipus d'opsina és sensible a llum de longituds d'ona diferents, la qual cosa determina la seua funció específica en la visió i la seua distribució en la retina.

Els bastons tenen rodopsina, un tipus d'opsina sensible a longituds d'ona al voltant de 500 nm. Però més important que la longitud d'ona, és que els bastons són molt sensibles i permeten la visió en condicions de baixa intensitat lumínica (visió escotòpica). Com a desavantatge, se saturen ràpidament amb molta llum i no diferencien colors.

Els cons es classifiquen en tres tipus segons el tipus específic d'opsina que tinguen:

Tipus L o cons rojos: tenen eritropsina, sensible a longituds d'ona llargues sobre els 560 nm.

Tipus M o cons verds: tenen cloropsina, sensible a longituds d'ona mitjanes al voltant dels 530 nm.

Tipus S o cons blaus: tenen cianopsina, sensible a longituds d'ona curtes pròximes als 430 nm.

En la **Figura 30** podem observar les corbes de distribució de la sensibilitat espectral de cadascun dels fotoreceptors que hi ha en la retina.

L'impuls nerviós provinent dels cons i bastons és transferit a través de senyals sinàptiques a la següent capa de la retina, a les cèl·lules bipolars, que al seu torn la transmeten a la capa interna de la retina on estan les cèl·lules ganglionars retinianes, RGC (de les seues sigles en anglès, *retinal ganglion cell*) els axons del qual formen el nervi òptic que projecta cap a l'encèfal per a la formació d'imatges.

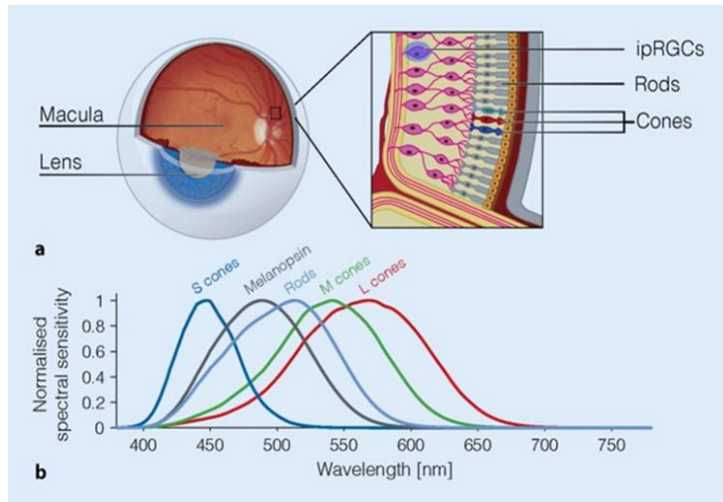


Figura 30. Sensibilitats espectrals dels fotoreceptors de la retina i de les cèl·lules melanopsíniques. Imatge extreta de Blume i col. (211)

Les RGC són un tipus de neurones d'axó mielinitzat que reben informació dels fotoreceptors mitjançant neurones intermediàries bipolars, amacrines i horitzontals, però no són en si cèl·lules fotorreceptors, sinó transmissors de la informació que prové dels cons i els bastons (212).

Fins fa uns anys, només es coneixia l'existència d'aquests dos tipus de fotoreceptors, cons i bastons. No obstant això, ja en 1993, es va suggerir que havia d'existir un tercer tipus de cèl·lules retinianes sensibles a la llum. En un estudi amb ratolins, que no tenien cons ni bastons, es va trobar que continuaven responenent a estímuls de llum (213).

En la mateixa dècada dels 90, Czeisler i col. (214), van estudiar el cas de persones cegues que no eren conscients de la percepció de llum per pèrdua greu de cons i bastons. Es va estudiar si ocorria com en l'estudi amb ratolins, i eren capaços d'emetre altres respostes a la llum. Van observar que aquestes persones, podien sincronitzar el seu sistema circadiari i inhibir la secreció de melatonina en resposta a la llum.

En el 2000, Provencio i col. (215), van identificar una nova opsina que apareixia en cèl·lules de la retina interna, i posteriorment, Berson i col. (216), van descobrir un tercer tipus de cèl·lules sensibles a la llum que van ser denominades cèl·lules ganglionars retinianes intrínsecament fotosensibles (de l'anglès *intrinsically photosensitive retinal ganglion cell*, ipRGC o pRGC). Es coneixen també com a cèl·lules ganglionars melanopsíniques (mRGC). Són unes cèl·lules típiques dels mamífers que expressen l'opsina denominada melanopsina, que és sensible a longituds onades curtes al voltant dels 480 nm, la zona del blau turquesa en l'espectre visible (217).

Aquestes cèl·lules, contràriament al que ocorre amb els fotoreceptors clàssics que coneixem, estan situades en una altra capa diferent de la retina, la capa de cèl·lules ganglionars. Segons els estudis de Pickard i Sollars (218), les mRGC són un tipus de població de les cèl·lules ganglionars i està formada al seu torn, per 4 subpoblacions (M1, M1d, M2 i M3). Aquesta població de mRGC a penes representa entre un 0.3 i el 0.8% del total de les cèl·lules ganglionars. Malgrat la seua reduïda població tenen diversos rols molt importants en el nostre organisme:

- Regulació dels ritmes circadianis: cicle son-vigília
- Activar el reflex pupil·lar a la llum
- Regulació de l'estat anímic
- Regulació de les funcions cognitives: aprenentatge, memòria

En la **Figura 31** es veuen les subpoblacions de mRGC trobades en una retina humana i la seua distribució en els diferents estrats de la capa plexiforme interna (219).

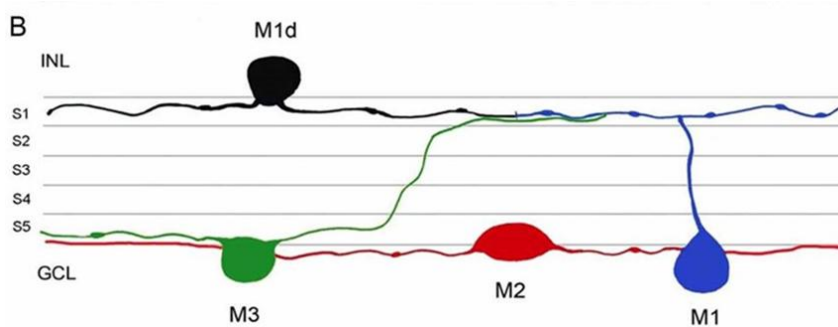


Figura 31. Diagrama de la localització i estratificació dels subtipus morfològics de cèl·lules ganglionars de la retina (M1-M3). GCL, capa de cèl·lules ganglionars; INL, capa nuclear interna; S1-S5, estrats 1 a 5 de la capa plexiforme interna. Imatge extreta d'Esquiva i col. (219)

A l'ésser unes cèl·lules bastant recents i poc conegudes, que són capaces de respondre per si mateixes a la llum, no es pensava que rebien senyals de les capes externes de la retina. No obstant això, s'han dut a terme estudis (220,221) que han demostrat que les mRGC reben informació provinent de cons i bastons (**Figura 32**).

Altres estudis (222), suggereixen que sembla que hi haja una certa implicació de les cèl·lules mRGC en la formació d'imatges i el processament visual, encara que com ja hem dit, els seus axons no vagen per la via visual.

En individus amb ceguesa total, l'absència de percepció lluminosa impedeix l'activació de les mRGC i com a conseqüència, aquestes persones desenvolupen sovint un ritme circadiari lliure. En contrast, alguns individus amb ceguesa parcial conserven cert grau de sincronització circadiària si mantenen funcionalitat de percepció lluminosa en les vies no visuals.

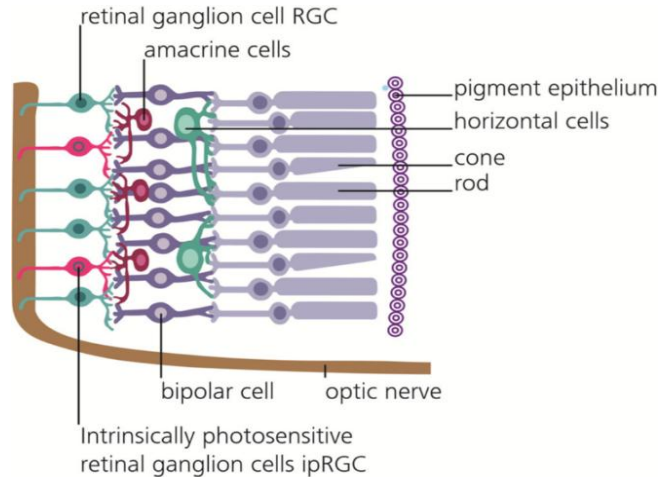


Figura 32. Tall transversal de les cèl·lules de la retina. La llum travessa el sistema des de l'esquerra. Els cons i els bastons transmeten, a través de les cèl·lules bipolars, amacrines i ganglionars al nervi òptic. Les mRGC poden induir senyals per si mateixes, ja que posseeixen el seu propi fotopigment, melanopsina. Imatge extreta de Wahl i col. (35)

2.3. Tracte Visual i Tracte RetinoHipotalèmic

Tal com acabem de veure, en la retina humana existeixen diverses poblacions de cèl·lules ganglionars que es diferencien en grandària, connexions i resposta sensorial, però totes comparteixen la característica de tenir un llarg axó que va cap al cervell, formant el nervi òptic. Aquestes cèl·lules ganglionars es poden classificar en general, en si són o no sensibles a la llum per si mateixes. En funció d'això, els seus axons es dirigiran cap a la via visual (VV) per a formar imatges o cap a la via RetinoHipotalèmica (VRH) per a regular el sistema circadiari (223,224).

- **Cèl·lules Ganglionars No Fotosensibles** (225,226): tenen funcions en el processament de la informació visual i en la direcció dels moviments oculars en resposta a pistes visuals.

- *Cèl·lules M o magnocel·lulars*: són cèl·lules grans amb gruixuts axons, que són sensibles a la profunditat i a estímuls de freqüència espacial baixa i temporal alta, però indiferents al color.
- *Cèl·lules P o parvocel·lulars*: amb camps receptius més xicotets que són més sensibles una certa gamma de colors (canal roig-verd) i a estímuls de freqüència espacial alta i temporal baixa.
- *Cèl·lules K o koniocel·lulars*: amb camps receptius de centre solament, que són sensibles una certa gamma de colors (canal blau-groc) i a estímuls de freqüència espacial alta i temporal baixa.
- **Cèl·lules Ganglionars Fotosensibles**: tenen funcions com els ritmes circadianis, les respostes pupil·lars i la regulació del son.
 - *Cèl·lules mRGC*: població que és intrínsecament fotosensible. Comprenen una proporció molt xicoteta de les RGC en els mamífers.

Els axons de les cèl·lules M, P i K són els que conformen el nervi òptic cap a la via visual. En realitat, són tres vies visuals paral·leles que passen pel nucli geniculat lateral (NGL). Aquestes tres vies solen denominar-se sistema Parvocel·lular, Koniocel·lular i Magnocel·lular, segons la capa del NGL sobre la qual sinapten els seus axons. A partir del NGL, cada camí visual viatja de manera paral·lela i sense entrecreuar informació entre ells fins a l'escorça cerebral i en concret, fins al còrtex visual primari V1 on projecten sobre diferents zones cerebrals. La zona de l'escorça visual V1, està organitzada en capes i subcapes (227,228).

La Via No Visual o VRH, és la que segueixen els axons de la població mRGC que projecten la informació nerviosa en el NSQ de l'hipotàlem per a dur a terme funcions no visuals, com és sincronitzar els ritmes circadianis. En menor escala, aquestes cèl·lules també projecten directament al nucli olivar pretectal, determinant el reflex fotomotor de la pupil·la (35,229,230) i cap a

regions del cervell implicades en la regulació de l'estat d'ànim i de les funcions cognitives com l'aprenentatge i la memòria (231,232). El NSQ envia, a través de diferents mediadors, el senyal fòtic a altres zones del cervell i de la resta de l'organisme, i principalment a la Glàndula Pineal a través del Gangli Cervical Superior, per a regular l'hormona melatonina que es produeix rítmicament. Aquesta té un pic de producció a la nit, descendant durant el dia fins a nivells quasi indetectables, per a regular els cicles de son-vigília (233)

Existeix, a més, una tercera via, que s'encarrega de regular el reflex pupil·lar fotomotor. La informació arriba al nucli geniculat lateral (NGL) i des d'ací cap al nucli olivar pretectal, que projecta les seues fibres als nuclis d'Edinger -Westphal. D'ací, connectarà amb el gangli ciliar i aquest, al seu torn amb els músculs constrictors de la pupil·la (**Figura 33**).

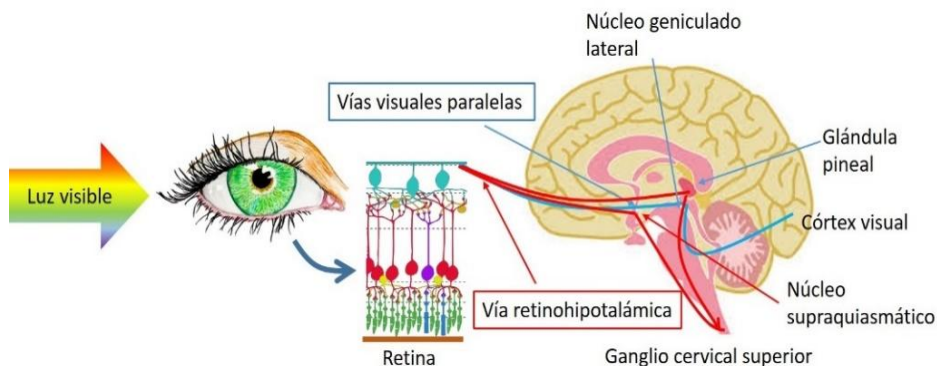


Figura 33. Diagrama de la via visual i la VRH. En color blau s'observa la via visual que porta la informació des dels fotorreceptors de la retina a través del nervi òptic, fins al còrtex visual per a la formació de les imatges. És la via clàssicament coneguda. En color roig està la VRH. La informació ix de les cèl·lules ganglionars melanopsíniques de la retina (mRGC) a través del nervi òptic, però es dirigeix cap al nucli supraquiasmàtic (NSQ) de l'hipotàlem. Des d'ací, a través del gangli cervical superior, arriba a la glàndula pineal, per a controlar la secreció de melatonina.

2.3.1 Rellotge Intern i Sincronitzadors

Com ja s'ha dit anteriorment, la llum que rebem a través dels ulls és el principal estímul a l'hora de regular el ritme circadiari. El sistema circadiari dels mamífers es compon de tres elements principals: les vies d'entrada, els rellotges i les vies d'eixida que transmeten els senyals temporals a la resta dels efectors (234) (**Figura 34**).

- **Vies d'Entrada:** implicades en la sincronització amb l'ambient. La principal via d'entrada de la informació fòtica és la VRH. Però perquè els ritmes biològics estiguen sincronitzats amb els cicles ambientals, existeixen uns sincronitzadors o zeitgebers, que oscil·len rítmicament i que en conjunt constitueixen les vies d'entrada i posen en hora el rellotge central. El més important d'aquests sincronitzadors és el cicle llum-fosc, encara que l'horari dels menjars, l'exercici físic, el patró de son o les relacions socials, també poden actuar com a tal.
- **Rellotges Circadiaris:** el rellotge principal es localitza en el NSQ de l'hipotàlem. Està format per dos xicotets nuclis que posseeixen uns pocs milers de neurones, i estan situats a banda i banda del tercer ventricle i en posició dorsal al quiasma òptic. A més d'aquest, el sistema circadiari està compost de nombrosos oscil·ladors perifèrics, que es troben sota el control del NSQ, encara que poden generar oscil·lacions de manera autònoma durant diversos dies (en el propi cervell (el còrtex cerebral) o en altres òrgans o teixits (fetge, renyó, teixit adipós...)).

- **Vies d'Eixida:** transmeten informació des del NSQ cap a les zones del cervell que intervenen en la regulació de la temperatura corporal, el son-vigília o els patrons de comportament. També transmeten senyals físics com els ritmes de temperatura central, mediadors humorals, com la melatonina o el cortisol, o mitjançant projeccions nervioses, als centres neuroendocrins i als òrgans perifèrics. L'hormona melatonina, és potser el mediador més conegut ja que està implicada en la regulació del son i en la ritmicitat circadiària. Presenta una resposta a l'estimulació noradrenèrgica del NSQ i per un altre, a l'acció inhibidòria directa de la llum. La seua producció presenta un ritme circadiari amb nivells màxims durant la nit i nivells baixos durant el dia.

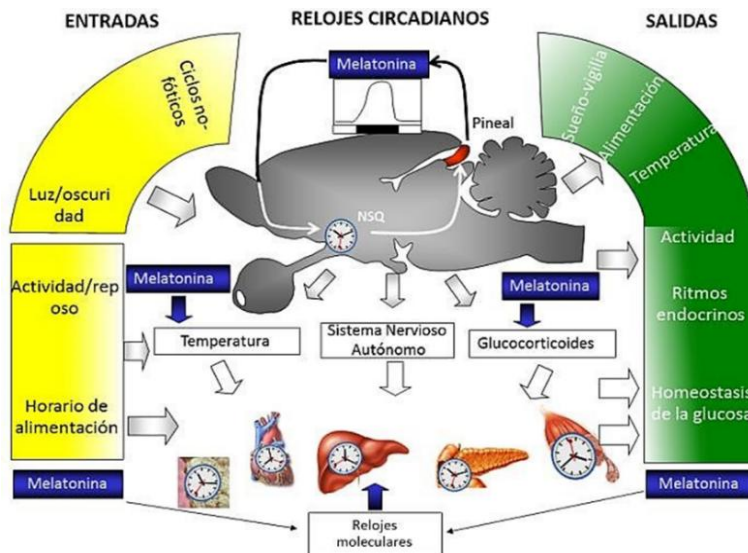


Figura 34. Organització general del sistema circadiari. Imatge extreta de Madrid Pérez i Rol de Lama (235).

2.3.2 Ritme Circadiari i Cronotip

El sistema circadiari permet als organismes anticipar-se als canvis periòdics. Els canvis circadiaris en els neurotransmissors i l'activitat cerebral es reflecteixen en la capacitat d'adaptació dels éssers vius al medi ambient. Aquest tipus d'adaptació es reflecteix en el que es denomina cronotip, que és la sincronització dels ritmes circadiaris de melatonina.

El cronotip es refereix també a les preferències dels individus quant als horaris de son i vigília (236), reflectint les diferències individuals en els ritmes circadiaris (237), encara que cada vegada hi ha més proves que el cronotip té un fort component genètic i està condicionat per factors com l'edat i el gènere principalment (238).

Alguns investigadors postulen que la variació en el cronotip podria haver sigut una tècnica de supervivència que va evolucionar en els caçadors-recol·lectors. La teoria és que, alternant-se per a dormir, sempre hi hauria algú despert per a vigilar (239).

Determinar el cronotip és important perquè afecta molts aspectes del comportament i la salut, com la duració del son (240), el rendiment cognitiu (241) i la psicopatologia (242) i és fonamental per a l'adequat diagnòstic de patologies associades a l'alteració dels ritmes circadiaris del son-vigília i el seu tractament més adequat (243).

En l'espècie humana existeixen 3 tipologies circadiàries i en població espanyola s'han trobat les següents proporcions de cadascuna d'elles (244,245):

- *Matutí*: les funcions cognitives d'aquestes persones són màximes al matí i comencen a minvar a la vesprada, la qual cosa els porta a gitar-se prompte i matinar. Representen el 13% de la població.

- *Vespertí*: correspon a les persones les funcions cognitives superiors de les quals són més altes a la vesprada i nit, per la qual cosa són propenses a gitar-se tard i, per tant, també a alçar-se tard. Representen el 27% de la població.
- *Intermedi*: correspon a les persones les funcions cognitives de les quals es troben entre els dos grups anteriors. Representen el 60% de la població.

En la **Figura 35**, es pot veure de manera gràfica com els subjectes amb un cronotip matutí tenen una fase avançada respecte als subjectes amb el cronotip intermedi, mentre que els vespertins presenten un retard de fase. Aquest avançament o retard de la fase implica que la producció de melatonina per a induir el son també s'avance o retarde unes hores respecte al cronotip intermedi.

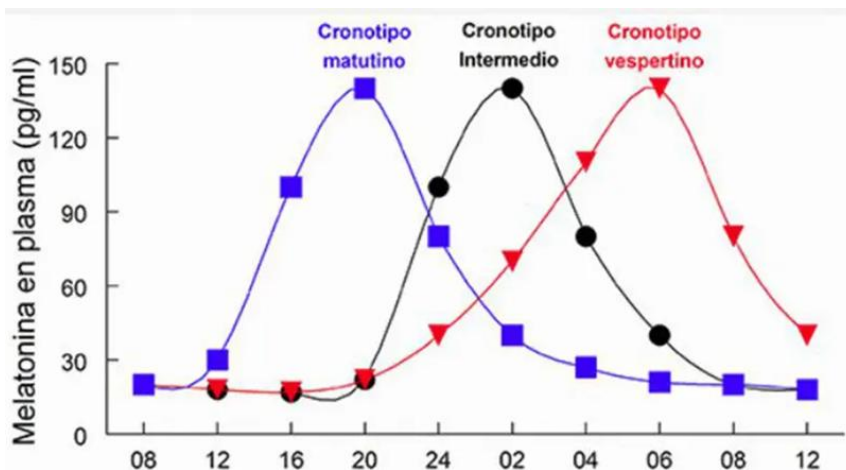


Figura 35. Cronotips segons les corbes de melatonina en plasma en funció de l'hora del dia. Imatge extreta de la web de l'Institut Internacional de la Melatonina.

(246)

Els individus matutins es desperten i es fiquen al llit a una hora primerenca, tenint la seua hora central del son abans de les 02:00h de la matinada i mostrant el màxim nivell de rendiment en les primeres hores del

dia (08:00h-10:00h), mentre que els vespertins es desperten i es fiquen al llit a una hora tardana resultant-los costós alçar-se primerenc i tenint una hora central del son després de les 05:00h amb un màxim rendiment a la fi de la vesprada (19:00h-21.00 h) o a la nit (235). La majoria de la població es troba en el cronotip intermedi, denominant-se així per no pertànyer a cap d'ells o estar entre tots dos extrems.

Quan el cronotip natural d'una persona entra en conflicte amb les exigències del seu horari, es parla de jetlag social (JLS) (247,248). Les persones que tenen un cronotip més tardà poden patir aquest desfasament entre el seu temps intern i el temps social i sentir-se permanentment cansades si han d'alçar-se d'hora per a anar al treball o a l'escola. De la mateixa manera, hi ha els qui en gitar-se abans poden no portar bé les activitats socials o culturals que es programen a la nit.

2.3.3 Cicle Son-Vigília

El ritme son-vigília és la via d'eixida més evident del sistema circadiari. En aquest cicle la temperatura corporal central (TCC) és un dels paràmetres que millor defineix els períodes de son i de vigília (249). La TCC disminueix durant el període de son i comença a augmentar amb l'inici de la vigília, constituint així un dels principals marcadors cronobiològics del cicle son-vigília. Alguns estudis (250,251) han demostrat que la temperatura perifèrica (TP) era més ben indicador per a l'inici del període de son que la TCC, donat el seu factor anticipador en forma de somnolència que cursa amb un increment de la temperatura de la pell. D'altra banda, el període de son es relaciona amb un estat d'immobilitat, a diferència del que habitualment ocorre en la vigília, per la qual cosa també és un bon indicador del cicle son-vigília (252).

2.3.3.1 Base Anatomofisiològica

El son com a funció biològica, permet restaurar les funcions físiques i psicològiques fonamentals. La seua alternança amb l'estat de vigília és rítmica i circadiària, és a dir, es correspon amb un cicle diari i respon, principalment, a la llum i la foscor. Diversos estudis sobre el son i la seua fisiologia (253–255), han demostrat que durant aquest, es desencadenen molts processos biològics rellevants, com la regulació metabòlica, l'activació del sistema immune, l'eliminació de substàncies de deixalla cerebrals i la consolidació de la memòria, així com també la conservació de l'energia, principalment.

En la regulació global del son participen tres subsistemes anatòmic-funcionals (256):

- Un sistema que regula la duració, la quantitat, duració i la profunditat del son: el sistema homeostàtic, en el qual s'ha involucrat especialment l'àrea preòptica d'hipotàlem
- Un sistema en el qual s'ha involucrat primordialment a la tija cerebral rostral, responsable de l'alternança cíclica entre la son REM i no REM que ocorre en cada episodi de son.
- Un sistema circadiari en el qual s'ha involucrat l'hipotàlem anterior. Permet regular el moment en el qual ocorre el son i l'estat d'alerta.

De manera simultània a la participació de diferents estructures cerebrals, s'ha demostrat que també hi ha diferents neurotransmissors que participen en les fases del son i vigília (257).

2.3.3.1.1 Sistema Glimfàtic

Es pensava que l'SNC no comptava amb sistema limfàtic. L'any 2012 el grup liderat per Maiken Nedergaard (258) va demostrar que una proporció substancial del líquid cefalorraquidi circula dins de l'espai intersticial cerebral, la qual cosa va revelar l'existència d'un autèntic sistema limfàtic cerebral, denominat sistema glimfàtic, constituït pels espais paravasculars arterials i venosos i limfàtics durals, encarregat de netejar l'espai intersticial cerebral.

En la biologia de l'espai intersticial com a component fonamental del sistema glimfàtic influeixen decisivament diverses situacions. Una de les més importants és el son. Sabem (259) que és durant el son, i sobretot durant el son d'ones lentes, quan el sistema glimfàtic funciona més activament. Es calcula, per exemple, que el volum de l'espai intersticial es duplica durant el son i que el ritme d'evacuació del sistema glimfàtic es redueix un 90% durant la vigília (260) (**Figura36**).

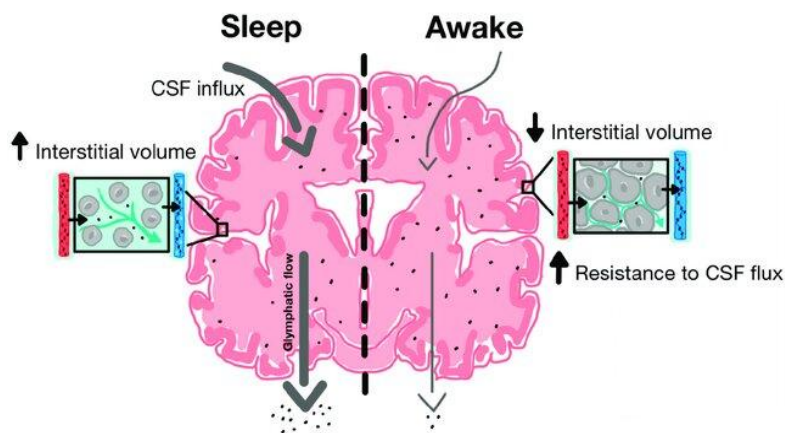


Figura 36. Augment de la funció del sistema glimfàtic durant el son en comparació amb la vigília. Imatge extreta de Massey i col. (261)

A més, van comprovar que les molècules de deixalla cel·lular com la proteïna beta-amiloide, implicada de manera crucial en la fisiopatologia de la malaltia d'Alzheimer, era transportada per aquesta ruta (262). S'ha demostrat (263) que la privació de son de tan sols una nit condueix a un acúmul d'aquesta proteïna en àrees tan com el tàlem o l'hipocamp, molt importants per al procés cognitiu. No sols és la quantitat de son la que influeix en la biologia del sistema glimfàtic, sinó que s'ha comprovat (264) que dormir en decúbit supí redueix l'activitat del sistema mentre que el decúbit lateral la incrementa.

Existeixen diversos factors que semblen reduir l'activitat del sistema glimfàtic, com ara la vida sedentària o les temperatures elevades, però sens dubte l'edat avançada, juntament amb l'insomni, el factor que més influeix en la pèrdua d'activitat d'aquest sistema (265).

2.3.3.2 Fases del son

Aquesta funció es divideix en 2 grans fases que, ocorren sempre amb el mateix reemplaçament de manera normal: s'inicia amb l'anomenat son No MOR (sense moviments oculars ràpids), que té diverses fases, i després es passa al son MOR (amb moviments oculars ràpids).

Segons l'Acadèmia Americana de Medicina del Son, AASM, (de les seues sigles en anglès *American Academy of Sleep Medicine*) (266), el patró del son té diverses fases diferenciades (**Figura 37**) (267,268):

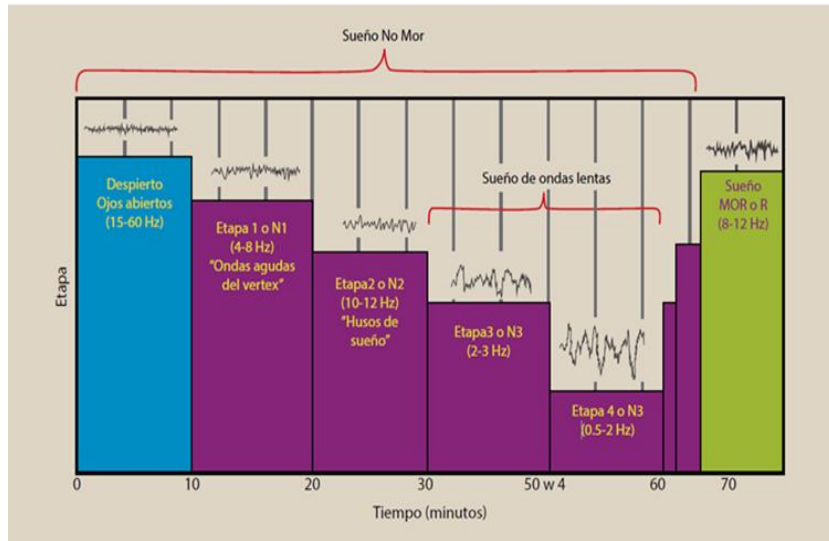


Figura 37. Les etapes del son i la seua durada. Extreta de Carrillo-Mora i col. (267)

- **Son No MOR (269):**
 - Etapa 1-N1. Es produeix l'endormiscament, la transició entre la vigília i el son. Es correspon amb l'inici del son lleuger (la somnolència), i en aquest moment es pot despertar a l'individu fàcilment. S'observen algunes breus sacsejades musculars sobtades que a vegades coincideixen amb una sensació de caiguda (mioclonias hípniques), mentre l'activitat muscular disminueix gradualment. S'observa activitat de freqüències mesclades de baix voltatge i algunes ones agudes (ones agudes del vèrtex) en l'electroencefalograma (EEG).
 - Etapa 2-N2. El son és lleuger. Disminueixen gradualment la temperatura, el ritme cardíac i el respiratori. En l'EEG apareixen els anomenats fusos de son i complexos K (patrons específics d'activitat cerebral).

- Etapa 3-N3. Aquesta és la fase No MOR de son més profunda, també coneguda com la fase del son d'ones lentes. És l'etapa de transició cap al son profund i en l'EEG s'observa activitat de freqüència lenta (< 2 Hz).
- Etapa 4-N4. El grau de profunditat és major i resulta molt difícil despertar-se. En l'EEG s'observa activitat de freqüència molt lenta (0.5 Hz).

En les etapes 3 i 4 es produeix la regeneració de les cèl·lules i és especialment important per a la recuperació física.

- **Son MOR (267):**

- Etapa REM-R. Es produeixen els moviments oculars ràpids i major activitat cerebral. En l'EEG s'observa activitat de freqüència més ràpida (8-12 Hz). Disminueix el to de tots els músculs (excepte el dels músculs respiratoris i els esfínters vesical i anal) a nivell físic. Pot incrementar-se fins i tot la freqüència cardíaca i respiratòria, tornant-se irregular. Durant aquesta etapa del son es produeixen la majoria dels ensomnis, i si desperten durant aquesta fase, molts dels pacients solen recordar amb gran realisme, el contingut dels seus somnis. Aquesta fase augmenta durant la segona meitat de la nit i és necessària per a la consolidació de la memòria emocional i la regulació de l'estat d'ànim.

Aquest cicle (son No MOR i son MOR), es repeteix cada 90 minuts, amb xicotets despertars entre un cicle i el següent. Les fases de son profund solen ser més llargues al principi de la nit i la fase REM dura més al final, abans de despertar-nos al matí. Quan el nostre son s'altera per sorolls o per la llum, eixos xicotets despertares es produeixen amb més freqüència i no aconseguim entrar en son profund.

El resultat és una deterior de la qualitat del son, que resulta menys reparador, i ens fa alçar-nos amb sensació de cansament (270).

Un adult jove es passa entre 70 i 100 min en el son no MOR per a després passar al son MOR, el qual pot durar de 5 a 30 min, i aquest cicle es repeteix cada 90 minuts durant tota la nit de son. Per tant, poden ocórrer de manera habitual entre 4 i 6 cicles de son MOR, al llarg de la nit. L'arquitectura normal del son canvia en l'adult major, especialment després dels 60 anys d'edat. Es produeix una disminució en l'eficiència del son (disminució del temps total de son), donat per una major dificultat per a conciliar i mantenir el son i un augment dels despertars nocturns. La duració percentual de les etapes N1 i N2 augmenta, però hi ha una reducció del son profund en fase N3 i, en menor grau, per una disminució gradual del son en fase R (271).

2.3.3.3 Trastorns del son

Segons dades de l'AASM (266), uns 70 milions de persones pateixen alteracions del son cada any. El concepte de qualitat de vida es refereix a moltes situacions que són desitjables per a les comunitats i per a les persones. Uns certs factors com la salut, el benestar físic i psicològic, l'edat, i l'estatus social, principalment, influeixen en la qualitat de vida. Però un dels factors que més contribueixen a aconseguir aquest estat de benestar físic i psicològic és el son, ja que és una funció biològica fonamental per a l'organisme (272,273). Quan s'analitza la qualitat del son i la qualitat de vida (274,275) s'obté que existeix una alta correlació entre tots dos factors.

En una societat en la qual vivim pendents del rellotge degut a l'actual ritme de vida, sorgeix la necessitat d'investigar com els canvis en la biologia, en la fisiologia i en la psicologia influeixen en la nostra salut i benestar. Parell això, és molt important avaluar l'impacte que té el desajustament dels 3 temps:

- Temps intern: el que marca el rellotge biològic
- Temps social: el temps al qual obliguen les obligacions laborals i socials
- Temps ambiental: el temps determinat pels cicles de llum-foscor generats pel cicle solar

La qualitat òptima del son s'aconsegueix quan el temps de son desitjat està alineat amb el temps del ritme circadiari endogen (276).

Existeix una àmplia varietat de trastorns del son (277):

- Alteracions dels Ritmes Circadiaris
- Insomni
- Hipersòmnies
- Trastorns respiratoris del son: Apnea Obstructiva del Son
- Trastorns del moviment i la conducta durant el son: Síndrome de Cames Inquietes

A més dels trastorns del son, la privació del son, el treball a torns i el treball nocturn afecten negativament la qualitat de vida, ja que impliquen una pitjor qualitat de son pel que s'altera el funcionament diürn, l'alerta i la capacitat de concentració, la qual cosa augmenta l'estrès i els accidents de trànsit i laborals (278). A més, provoquen una major incidència d'ansietat o

depressió, un augment dels trastorns metabòlics i el consum de medicació, entre altres (279).

En aquesta Tesi Doctoral ens centrarem només en les alteracions dels ritmes circadianis en les quals els cicles de son estan desajustats i no segueixen un patró normal.

La Classificació Internacional dels Trastorns de Son (ICSD), de les seues sigles en anglès (International Classification of Sleep Disorders) en la seua versió més recent de 2014, ICSD-3(280), reconeix diferents tipus de desordres circadianis del son, la característica principal del qual és que han de ser recurrents o mantenir-se en el temps, i tenen el seu origen en alteracions primàries del marcapassos circadiari (281) o en una desincronització entre el ritme endogen i els factors sincronitzadors exògens que afecten l'horari o a la duració del son.

- Retard fase

Es caracteritza per un retard en l'horari d'inici i final de son de 2-6 hores respecte als horaris de son-vigília desitjats o socialment acceptables, sense que existeixen altres alteracions en l'arquitectura o duració de son (282). Els pacients solen tenir dificultats per a agafar el son i, quan no tenen obligacions socials, com els caps de setmana i les vacances, prefereixen despertar-se avançat el matí. Una vegada s'adormen, el seu son sol ser normal, no obstant això, quan intenten dormir en un horari convencional, per a poder complir amb les obligacions escolars o laborals, no ho aconsegueixen i mostren insomni d'inici i grans dificultats per a alçar-se al matí a l'hora desitjada o imposada. Aquest horari de despertar impost comporta privació de son i per consegüent somnolència diürna, la qual cosa repercuteix en el rendiment escolar o laboral. Té major incidència en l'adolescència (283,284).

- **Avançament de fase**

Es caracteritza per un avançament en l'horari d'inici i final de son de diverses hores respecte a l'horari convencional, sense que existeixen altres alteracions en la duració del son (277,285).

És menys prevalent que el retard de fase, amb una incidència entorn de l'1% de la població, encara que semblar estar infradiagnosticat pel fet que entra menys en conflicte amb l'horari escolar/laboral, sempre que aquest no siga nocturn. La incidència no es veu afectada pel gènere, però sembla que sí per l'edat (major incidència en persones d'edat avançada) (277,286).

- **Ritme son-vigília irregular**

Es caracteritza (287) per una fragmentació completa del ritme de son, la qual cosa provoca horaris irregulars de son-vigília, amb períodes de son curts en qualsevol moment del dia o de la nit en lloc d'un període estable de son nocturn.

S'associa a processos d'envelliment patològic (demència tipus Alzheimer o malaltia de Parkinson), i a alteracions greus en la higiene del son en el cas de persones joves sense deterioració neurològica.

2.4 Alteració-Disrupció dels Ritmes Circadiaris

El desequilibri en els ritmes circadiaris, conegut com cronodisrupció (197), es relaciona amb un augment en el risc de patir unes certes malalties (288–290), però, a més, el tractament de les malalties també està influenciat pel ritme circadiari (291,292).

En els éssers humans, les mesures de l'alteració circadiària inclouen la fase (sincronització), la relació entre els ritmes interns-interns o interns-externs (alineació), el període i l'amplitud dels ritmes circadiaris. L'alteració

de l'alineació i l'amplitud de la fase circadiària, són les mesures més comunes que s'han associat amb conseqüències adverses per a la salut (293,294).

Un gran percentatge de la població mundial corre un major risc de patir alteracions del ritme circadiari i del son per causes mediambientals, i una minoria d'individus està genèticament predisposada a patir desajustaments circadiaris i trastorns del son.

Les conseqüències de l'alteració del sistema circadiari i del son són profundes i inclouen innumbrables alteracions metabòliques que ens predisposen a patir malalties (**Figura 38**). Si no s'aborden, els efectes nocius d'aquests canvis continuaran causant problemes de salut generalitzats. Per tant, és important l'aplicació d'intervencions conductuals, mèdiques i farmacèutiques que poden ajudar a restablir l'alineació del sistema circadiari i millorar el son.

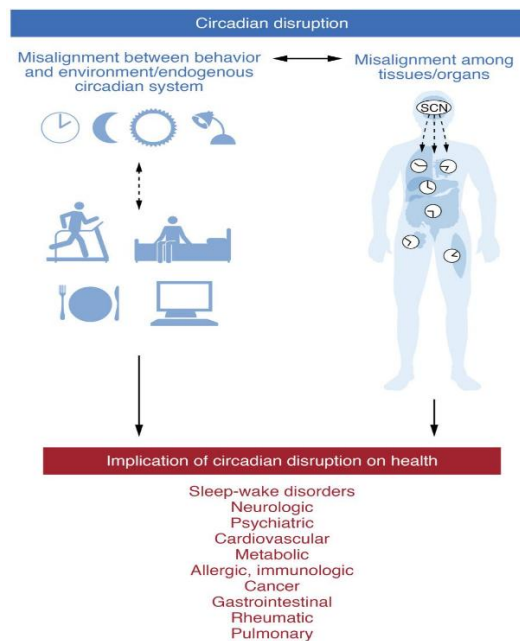


Figura 38. Esquema de les causes de la cronodisrupció. Extreta de Fishbein i col. (295)

2.4.1 Causes

Els canvis relativament recents en el nostre entorn, com la introducció de la il·luminació artificial, poden desorganitzar el sistema circadiari.

L'electricitat i la consegüent accessibilitat constant a la llum, l'energia i els aliments en la societat actual industrialitzada, així com els horaris de treball 24/7 i els desplaçaments a través de les diferents zones horàries, han creat un entorn molt diferent del de fa 200 anys.

La llum artificial ha possibilitat la sostracció de temps, antany dedicat a dormir, per a dedicar-ho a altres activitats, tant laborals com lúdiques o familiars. A nivell laboral hi ha una tendència generalitzada a aconseguir un increment de la productivitat que va lligat a un increment del treball nocturn en la mesura que la societat es fa més complexa i requereix major quantitat de serveis de primera necessitat, com l'atenció mèdica, cures hospitalàries, bombers, policies, trànsit aeri, trànsit de mercaderies..., (296) que no poden deixar de prestar-se en cap moment (297). El treball per torns dels treballadors resulta imprescindible en una societat desenvolupada per a mantenir aquests serveis, però afecta a la salut d'aquests treballadors (298,299). La conseqüència és una disminució del temps total de son en el cicle de 24 hores (300), i una pèrdua de les migdiades diürnes (301). L'ésser humà no ha tingut més remei que adaptar-se a aquests nous horaris que alteren els processos naturals (272,302).

En definitiva, no podem eliminar-la de les nostres vides, però si podem minorar l'impacte en la salut (303).

2.4.1.1 Edat

Hui dia, una de les tendències demogràfiques més prevalents és l'envelliment (304). Això es deu principalment a l'augment de l'esperança de vida (millor nutrició, atenció sanitària, educació) i a la reducció de les taxes de natalitat.

L'envelliment no sols altera el ritme, la durada i la qualitat del son, sinó que també afecta al sistema circadiari, donant lloc a diferències en la sincronització, amplituds reduïdes i fases alterades dels ritmes endògens (304,305). Aquests canvis poden deure's a canvis en l'activitat elèctrica, l'expressió de neuropèptids, l'acoblament intercel·lular dins del NSQ (306,307), o a una expressió alterada dels gens del rellotge (308).

Zhong i col. (309), han estudiat les funcions de l'envelliment i el son des de diferents perspectives a causa de la relació bidireccional entre tots dos. Amb l'edat es produeix diversos canvis de manera conjunta: una degradació de substàncies neurotòxiques que provoca un aprimament cortical, una degeneració de la substància blanca per anomalies vasculars, una desregulació dels neurotransmissors que afecta directament el sistema de modulació del son i la desorganització circadiària a causa d'una disfunció del NSQ i a la reducció de la transmissió a la llum.

En resum, l'augment de l'envelliment cel·lular i epigenètic, l'escurçament de la longitud dels telòmers, l'alteració de l'expressió de l'activitat telomerasa acceleren els danys en l'organisme que provoquen un trastorn en la regulació del son (310).

2.4.1.2 Gènere

L'existència de diferències per gènere en els ritmes circadianis (311), s'ha atribuït a vegades, a la influència sociocultural (312). No obstant això, segons els resultats obtinguts en l'estudi d'Adan i Natale (245), aquesta

hipòtesi com a causa única, no és correcta. Els homes presenten una desincronització interna més primerenca que les dones, encara que, per contra, s'adaptin a noves condicions ambientals abans que les dones.

En els últims anys, s'ha prestat cada vegada més atenció a comprendre la relació entre el gènere i la salut del son. Estudis en humans i animals (313) han demostrat que el gènere i les hormones gonadals influeixen en els processos circadianis i homeostàtics. La secreció de les hormones gonadals: estrogen, progesterona i testosterona, té efectes organitzatius i d'activació. És probable que les diferències percebudes en el son es deguen a diferències biològiques i fisiològiques (314) entre dones i homes i que tant els cromosomes sexuals com les hormones gonadals contribueixen a aquestes diferències a nivell cel·lular, orgànic i sistèmic (315).

Les diferències entre tots dos (316,317), es fan bastant evidents quan es consideren els trastorns primaris del son, dels quals els més comuns inclouen l'insomni (318), els trastorns respiratoris com l'apnea obstructiva del son (319), els trastorns del ritme circadiani, com són el trastorn de retard i el d'avançament de fase de son (277) i els trastorns del moviment relacionats amb el son com és el síndrome de les cames inquietes (320). Els trastorns primaris són freqüents i es donen tant en homes com en dones, però de nou reflecteixen que el son i la prevalença d'aquests trastorns és diferent entre tots dos sexes (321,322).

2.4.1.3 Patologies sistèmiques

Els trastorns del son conformen un grup molt heterogeni i nombrós de processos. És difícil trobar alguna malaltia que no altera en res el son nocturn o la tendència a dormir durant el dia. Hi ha moltíssimes malalties que, com un més dels seus símptomes, cursen amb algun trastorn del son (323). La comprensió de la relació entre els trastorns del son i les malalties sistèmiques té implicacions de gran abast en l'optimització de la cura del pacient.

Les principals patologies que estan relacionades amb trastorns dels patrons de son són (324):

En els trastorns endocrinològics, alteracions metabòliques, renals, cardiovasculars, pulmonars, gastrointestinals, malalties infeccioses, trastorns autoimmunes, neoplàsies i malalties críiques, s'observa una alteració dels patrons de son.

- Trastorns endocrinològics: tiroides (325), diabetis (326), canvis hormonal (327)
- Trastorns renals (328)
- Malalties reumàtiques que cursen amb dolor (329)
- Malalties infeccioses (330)
- Malalties pulmonars (331)
- Malalties cardíques (332)
- Malalties críiques (333)
- Càncer (334)
- Malalties neurològiques i neurodegeneratives (335,336)

Encara que és rar que el tractament d'un símptoma del son pugui curar la malaltia, l'atenció al son pot millorar la qualitat de vida i mitigar o millorar el trastorn subjacent.

En la medicina, els efectes farmacològics sobre el son constitueixen un aspecte important, ja que molts medicaments prescrits poden afectar el son. La **Taula 2** mostra els medicaments habituals que provoquen insomni, hipersomnolència, supressió respiratòria, síndrome de cames inquietes o parasòmies (comportaments anormals, moviments, o trastorns de la conducta que apareixen durant el son), entre d'altres.

Taula 2. Classes de medicaments que poden causar alteracions del son. Adaptada de Davis i col. (324)

Insomni	Hipersòmia	Supressió Respiratòria	Parasòmnia	Síndrome Cames Inquietes
Estimulants del SNC (metilfenidat, amfetamines, modafinil)	Benzodiazepines (alprazolam, diazepam)	Opiacis (oxicodona, morfina)	Antidepressius (clomipramina, fluoxetina, citalopram)	Inhibidors selectius de la recaptació serotoninèrgica (fluoxetina, mirtazapina)
Antidepressius: Inhibidors selectius de la recaptació serotoninèrgica (fluoxetina, sertralina)	Agonistes dels receptors no benzodiazepínic (zolpidem, eszopiclona)	Benzodiazepines (diazepam, clonazepam)	Agonistes dels receptors no benzodiazepínic (zolpidem)	
Antidepressius: Inhibidors selectius de la recaptació de norepinefrina (venlafaxina, duloxetina)	Antihistamínic H1 (difenhidramina)	Fenobarbital	Síndrome abstinència alcohòlica	
Cafeïna	Opiacis	Alcohol	Cafeïna	
Antidepressius tricíclics secundaris (desipramina, nortriptilina)	Antiepilèptics (fenitoïna, levetiracetam)			
Cardiovasculars: Beta2 agonistes (albuterol)	Antidepressius			
Cardiovasculars: Vasopressors (epinefrina, dopamina)	Inhibidors selectius de la recaptació serotoninèrgica (paroxetina, sertralina)			
Corticosteroids: Amines simpàtiques (fentermina)	Antidepressius tricíclics terciaris (amitriptilina)			
	Antipsicòtics típics i atípics (haloperidol, olanzapina)			
	Agonistes dopaminèrgics (ropinirol, carbidopa-levodopa)			
	Medicaments anticolinèrgics			

2.4.1.4 Patologies del Sistema Visual associades als Ritmes Circadianis

Tenint en compte, que la regulació de funcions de determinades estructures del segment anterior i del segment posterior del globus ocular poden estar relacionats amb el ritme circadiari (337), a continuació, es descriurà breument la relació entre ritme circadiari i algunes malalties oculars.

- **Glaucoma:** es caracteritza per l'apoptosi de cèl·lules ganglionars de la retina i alguns estudis (338) han demostrat que, en estadis primerencs, pot veure's afectada la resposta pupil·la a la llum, que en estar relacionada amb el son, podria ser un indicador per al diagnòstic precoç d'aquest. D'altra banda, alguns estudis (339) suggereixen que les fluctuacions de la PIO pot ser un factor de risc rellevant per al desenvolupament de glaucoma normotensional, depenent de l'hora i els pics de son que la persona presenta.
- **Ull sec:** Li M et al. (340), van trobar que en pacients amb ull sec poden veure's alterats el volum lacrimal, l'osmolaritat i el cicle circadiari. I que la síntesi de melatonina pot estar relacionat amb la secreció i volum de la llàgrima i per tant amb el cicle circadiari. En altres investigacions (341,342) suggereixen que la melatonina potència la secreció lacrimal i podria ser emprada en el maneig farmacoterapèutic per a l'ull sec.
- **Miopia:** la retina presenta una diversitat de molècules que regulen el creixement i síntesi de mediadors moleculars. La melanopsina, àcid retinoic i la dopamina són presents tant en la retina com en l'esclera i es relacionen amb el creixement axial de l'ull i amb les funcions del rellotge biològic (343).
- **Cataractes:** l'engroguiment del cristal·lí amb l'edat, actua com un filtre groc natural que bloqueja la llum blava, per la qual cosa és lògic considerar la seua influència en el ritme circadiari. A més, s'ha suggerit la localització del receptor MT1 en les cèl·lules epitelials del cristal·lí que són les

responsables de la regulació circadiària de la seua mitosi (344).

2.4.2 Conseqüències

El sistema circadiari és important per a la comprensió bàsica de la vida, atès que el comportament de tots els organismes està marcat pel cicle de llum-fosc i els ritmes circadianis controlen moltes funcions biològiques. Si com hem vist, aquest ritme endogen dels organismes es veu alterat en alguna de les seues fases, es produeixen una cascada de conseqüències greus amb implicacions per a la salut i el benestar humans (2,3,347,348). I això és especialment preocupant atès que l'era de la tecnologia moderna tendeix a distorsionar i fins i tot a eliminar els patrons de temps i del cicle de llum-fosc normals (349).

Les implicacions i les conseqüències per a la salut pública d'un país, que es deriven de la cronodisrupció són demolidores, a causa del nombre de persones afectades i a l'evidència, cada vegada major, de l'associació de la disrupció circadiària amb resultats adversos greus per a la salut (350,351). Entre sectors de la població en risc de patir alteracions circadianes, es troben aquells que treballen habitualment en horari no diürn (299,352), els que treballen en interiors (353), i el creixent sector de majors de 65 anys (304) principalment (**Taula 3**).

A més, la disrupció circadiària també és important per a les decisions polítiques que afecten la població en general (354), com l'horari d'estiu i els seus possibles riscos per a la salut i la seguretat (272,355). Els cronotips vespertins tenen més probabilitats de patir alteracions circadianes a causa d'un desajustament entre el seu rellotge intern i les seues responsabilitats socials o professionals, conegut com jetlag social, i per aquest motiu presenten un major risc de mortalitat en comparació amb els cronotips matutins (356). El treball per torns augmenta el risc de malalties físiques i

mentals (352,357), i això té implicacions tant per a la salut individual com per a les polítiques de salut laboral (358–362).

Davant aquestes dades, i donada la dimensió demogràfica del problema, sembla que obtenir un son suficient i adequat no és una prioritat en el nostre comportament, per la qual cosa s'ha convertit en un vertader problema econòmic de salut pública (363,364).

Taula 3. Causes, Conseqüències i mecanismes de disrupció dels ritmes circadianis. Adaptada de Potter i col. (365)

Causa	Mecanismes				
	Disrupció del Cicle Mediambiental	Comportamentals		Biològics	
		Disrupció del Cicle Alimentació-Dejuni	Disrupció del Cicle Activitat-Descans	Disrupcions Genètiques (Mutacions Rellojge central)	Disrupcions Fisiològiques (Disfuncions Retinianes)
Horaris de Treball/Estudis	✓	✓	✓	×	×
Jetlag	✓	✓	✓	×	×
Fotoperíodes inusuals (regions polars)	✓	×	×	×	×
Disrupció del Ritme Circadià del Somni-Vigília	✓	×	×	✓	✓
Senescència	×	×	×	×	✓
Enfermetats Neurodegeneratives/ Genètiques	×	×	×	✓	✓

2.4.2.1 Patologies Derivades dels Trastorns del Son i dels Ritmes Circadianis

Encara que els canvis tecnològics i en l'estil de vida tenen efectes positius en la vida quotidiana, sembla ser que aqueixos canvis ambientals externs poden contribuir significativament a la creixent prevalença de les *malalties de l'estil de vida*, com els trastorns metabòlics (17), del son,

la diabetis, les malalties autoimmunitàries, les patologies cardiovasculars, els trastorns psiquiàtrics (366) i fins i tot el càncer, s'han associat a alteracions del sistema circadiari (**Figura 39**).

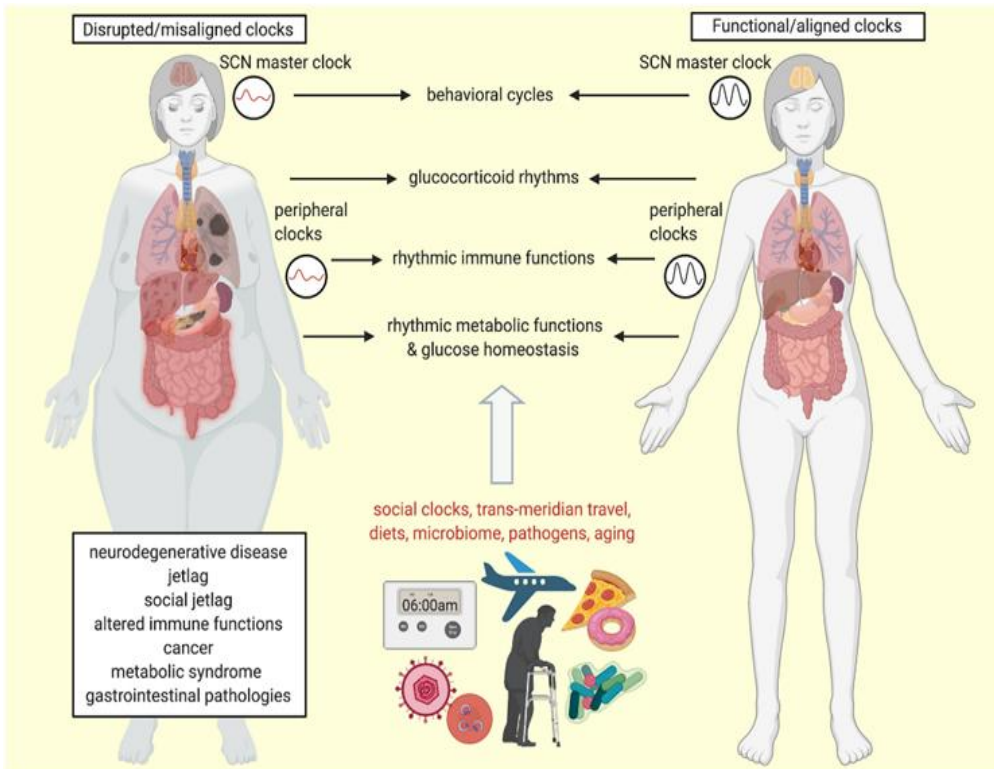


Figura 39. Esquema de les conseqüències que es produïsquen alteracions o desajustaments en els ritmes biològics. Imatge extreta de Finger i col. (367)

La privació del son o la mala qualitat d'aquest, té efectes demostrats en la funció cognitiva, cardiopulmonar i en el sistema immune (368,369). En les últimes dècades, diversos estudis han demostrat que augmenta el risc de patir diabetis, hipertensió, malalties coronàries i infart de miocardi (370–373).

2.5 Eines de Valoració dels Ritmes Circadiaris

El sistema circadiari proporciona principalment dos avantatges: permet que els organismes s'anticipen als canvis periòdics i predictibles en

l'ambient (374) i d'altra banda, permet la separació temporal de processos antagònics que ocorren en un mateix lloc de l'organisme (375,376).

A causa de la importància del sistema circadiari en el manteniment de la salut, és necessari poder realitzar una avaluació objectiva i subjectiva mitjançant qüestionaris psicomètrics, per a valorar els diferents paràmetres del sistema circadiari i del cicle son-vigília.

2.5.1 Mètodes Objectius

Nathaniel Kleitman (377) va ser un prominent científic i pioner en el camp de l'estudi del son. Va dedicar gran part de la seua carrera a investigar els patrons i la fisiologia del son humà. El seu treball revolucionari va establir les bases per al desenvolupament de la polisomnografia al costat del seu col·lega Aserinsky en la dècada de 1950, una eina fonamental en el diagnòstic i tractament dels trastorns del son.

2.5.1.1 Polisomnografia

La polisomnografia (378) consisteix en el registre de l'activitat cerebral, de la respiració, del ritme cardíac, de l'activitat muscular i dels nivells d'oxigen en la sang mentre s'adorm. És una prova indicada per a l'estudi de diferents trastorns del son i es realitza durant la nit.

Prèviament al començament de la prova és necessari la preparació del pacient per a l'estudi, per a això s'apliquen uns elèctrodes (sensors) en el cuir cabellut i en altres parts de la cara i cos, així com diferents sensors per a valorar la funció cardiorespiratòria.

La duració de l'estudi és d'unes 8-9 hores, romanent en ella des de les 21.30 hores fins a les 7.00 hores aproximadament de l'endemà. L'endemà

es retiraran tots els elèctrodes (alguns d'ells amb un dissolvent), podent després continuar amb l'activitat normal.

2.5.1.2 Actigrafia

És una avaluació que empra un dispositiu portàtil (379), habitualment col·locat en la nina (com un rellotge) d'una de les mans i que quantifica el temps d'activitat o els moviments i els períodes de repòs-son que presenta un individu al llarg de 24 h, mitjançant un acceleròmetre. Permet quantificar la latència i duració del son, la duració d'alerta i el número de despertars durant la nit, mitjançant un senzill estudi, que no substitueix a un estudi de PSG (380).

Pot resultar d'utilitat en persones que no toleren les condicions d'un laboratori de son (xiquets i ancians) (381) o en trastorns del ritme circadiari (382).

2.5.2 Mètodes Subjectius. Qüestionaris Psicomètrics

Els qüestionaris són mètodes abreujats per a fenotipar als individus i les poblacions. A més, ens permeten escalar els resultats, són barats de reproduir i no invasius.

Perquè tinguin una validesa han d'estar traduïts i validats a l'idioma en el qual seran utilitzats; en el nostre cas validats a l'espanyol. A continuació, els descriurem detalladament.

2.5.2.1 Qüestionari de Pittsburgh de Qualitat de Son

Conegut per les seues sigles en anglès PSQI (Pittsburgh Sleep Quality Index) (383), aquest instrument va ser creat per a mesurar la qualitat del son en pacients amb trastorns psiquiàtrics. Està compost per 24 ítems, encara que només es tenen en compte 19 preguntes per a la seua correcció, que són les que contesta el pacient. Els 5 restants les ha de contestar la parella o company/a d'habitació. A més, està dividit en 7 dimensions (384):

- Qualitat del son subjectiva
- Latència del son
- Duració del son
- Eficiència habitual del son
- Pertorbacions del son
- Ús de medicació
- Disfunció diürna

Es contesta amb una escala tipus Likert que va des de 0 a 4. Per a la seua correcció s'obté un perfil del son en cadascuna de les dimensions que varia entre 0 i 3 punts. En tots els casos una puntuació de 0 indica facilitat, mentre que una de 3 indica dificultat severa, dins de la seua respectiva àrea. La puntuació total de totes les dimensions del qüestionari se suma per a donar una puntuació global que oscil·la entre 0 i 21 punts. 0 indica facilitat per a dormir i 21 dificultat severa en totes les àrees. S'estima un valor de tall de 5, per a diferenciar entre una dolenta (≤ 5) o bona qualitat del son (> 5) amb un coeficient de correlació del 0,773.

Respecte a les propietats psicomètriques per a la versió espanyola (385), la consistència interna mesurada amb alpha de Cronbach va ser de 0,81, el coeficient de kappa va ser de 0,61, la sensibilitat de 88,63%, l'especificitat de 74,99% i el valor predictiu de la prova positiva de 80,66%.

2.5.2.2 Qüestionari de Cronotip de Munich

S'han desenvolupat diversos qüestionaris que classifiquen als subjectes en un rang segons les seues tendències matutines o vespertines. La majoria de les persones se situen en algun punt intermedi (240).

El Qüestionari de Cronotip de Munic, MCTQ, (de les seues sigles en anglès *Munic ChronoType Questionnaire*), va ser desenvolupat per Hasta Roenneberg i Martha Merrow (386) en la Universitat Ludwig-Maximilians de Munic. Les preguntes sobre els horaris de son dels dies laborables i dels dies lliures, els detalls del treball i l'estil de vida proporcionen dades per a ajudar a comprendre com funcionen els rellotges biològics en la vida social. El MCTQ avalua el tret biològic del cronotip pel fet que pregunta pel comportament real i no per l'hora en què l'individu triaria o preferiria per a realitzar les seues activitats, per la qual cosa quantifica el cronotip en funció de diversos paràmetres del son, com el càlcul del son mitjà en dies laborals i el del son mitjà en dies lliures i la seua correcció pel deute de son en dies laborals. A més de la tipologia circadiària, el qüestionari també permet determinar si existeix o no el JLS, que es refereix a la discrepància entre els dies de treball i els dies lliures en l'ajust entre el rellotge biològic i el rellotge social. Aquest es calcula amb la diferència absoluta entre l'inici del son en dies lliures i l'inici del son en dies laborals, considerant-se una diferència major o igual a 2 hores problemàtica per a l'individu (387).

El cronotip està estretament relacionat amb el ritme circadiari, que controla el cicle diari de son-vigília, encara que no influeix en el temps total

de son. No obstant això, mentre que el ritme circadiari pot "entrenar-se" seguint un horari estricte, el cronotip subjau de forma més permanent (388). Els científics consideren molt difícil canviar el cronotip a propòsit, encara que pot variar al llarg de la vida. En la infància el cronotip és primerenc. En l'adolescència, el cronotip es retarda, la qual cosa dona lloc al mite que els adolescents són mandrosos perquè els costa despertar-se per a anar al col·legi. A continuació, el cronotip es desplaça gradualment fent-se cada vegada més primerenc en entrar en l'edat adulta (389).

2.6 Tractaments i Teràpies dels Trastorns del Son i dels Ritmes Circadiaris

El trastorn del son més prevalent en la població és l'insomni i un dels motius de consulta més habituals en Atenció Primària (390,391). Realitzar un diagnòstic correcte per a poder proporcionar un tractament o teràpia adequat, que permeti millorar la qualitat de vida dels individus que el pateixen, és molt important.

Donat l'alt risc d'efectes secundaris per la polimedicació de les persones ancianes, els tractaments no farmacològics per al tractament dels desordres del son, han de ser la primera línia d'actuació en les consultes d'Atenció Primària, suposant un gran repte per al Sistema Sanitari públic espanyol, Seguretat Social (SS) (392).

A més, les actuals teràpies farmacològiques tracten la quantitat insuficient de son, però fallen a millorar la qualitat del son i la funcionalitat en el dia a dia. Les noves teràpies hauran de millorar la funcionalitat diària (393).

Les estratègies no farmacològiques s'han erigit com una excel·lent opció per a abordar l'insomni crònic enfront de l'ús de medicació hipnòtica sedativa (394).

Entre elles, cal destacar, d'una banda, la teràpia cognitiu conductual (TCGC), que es considera un tractament eficaç i recomanat per a l'insomni segons l'AASM (395). La TCGC està dirigida a restablir un patró de son-vigília consistent i eficient, reduir l'activació física i emocional que interfereix el son, emprant per a això una combinació d'higiene de son, control d'estímul, restricció del temps en llit, relaxació i reestructuració cognitiva. Diversos estudis clínics (396,397), han provat que la TCGC millora la qualitat de son en pacients amb dolor crònic i insomni, encara que no aconsegueix la normalització de tots els paràmetres de son i en alguns pacients només aconsegueix limitades millores.

I per un altre, la cronoteràpia que es basa augmentar el contrast entre el dia i la nit, per a enfortir els sincronitzadors del rellotge. Això pot fer-se establint horaris regulars per als menjars i per a fer exercici físic (284,398). Es pot complementar amb ajuda de luminoteràpia i de melatonina (399).

Quan les teràpies no farmacològiques hagen fracassat, és quan cal considerar els tractaments farmacològics (28).

En la **Taula 4**, queden arregats els principals trastorns del son, amb les eines d'avaluació i els mètodes terapèutics més indicats en cada cas.

Taula 4. Recomanacions sobre el diagnòstic i el tractament dels trastorns del ritme circadiari del son en la pràctica clínica. Adaptada de Morgenthaler, i col. (395)

EINES AVALUACIÓ	Disrupció per Treball a Torns	Disrupció pel Jet Lag Social	Trastorn d'Avançament de Fase	Trastorn de Retard de Fase	Trastorn de Ritme lliure	Trastorn de Ritme lliure
Polisomnografia	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Questionari del Cronotipus Munich	ⓔ	ⓔ	ⓔ	ⓔ	ⓔ	ⓔ
Marcadors Circadials de Fase	ⓔ	ⓔ	ⓔ	ⓔ	✓	ⓔ
Actigrafia per a diagnòstic	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Actigrafia per a resposta a teràpia	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Registre o Diari de Somni	✓	✓	✓	✓	✓	✓
TRACTAMENTS O TERÀPIES						
Horaris de Somni Planificats	✓	✓	✓	✓	✓	✗
Exposició a Llum temporitzada	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Administració de Melatonina temporitzada	✓	✓	✓	✓	✓ ^u	✓ ^u
Hipnòtics	✓	✓		✗		
Estimulants	✓ ^{cafe}	✓				
Alertadors	✓					
Llegenda: ✓: Indicad ✓ ^u : Indica per a vidents i invidents ✓ ^u : Indicad en determinats pacients ✓ ^{cafe} : Indicad (cafeïna) ⓔ: No recomanat de manera rutinària ✗: Indicad en modalitat mixta ⓔ: Evidència insuficient ✗: No recomanat						

Els enfocaments diagnòstics actuals (295,323) (**Figura 40**), es basen principalment en mesures acte informades i conductuals i requereixen un mostreig múltiple de biomarcadors per a obtenir un perfil de 24 hores, però que requereix molt temps. No obstant això, hi ha eines en desenvolupament que pretenen avaluar la fase circadiària utilitzant una única mostra temporal de múltiples ritmes. Les teràpies circadiàries, com l'exposició cronometrada a la llum brillant i la melatonina exògena, s'utilitzen habitualment per a alinear la fase dels ritmes conductuals amb els rellotges endògens centrals i perifèrics. A més, el dejuni controlat en l'alimentació pot millorar l'alineació entre els rellotges perifèrics i millorar la salut metabòlica.

S'estan desenvolupant enfocaments multimodals per a tractar els rellotges centrals i perifèrics amb il·luminació circadiària dinàmica, alimentació amb restricció horària (dejuni controlat) i fàrmacs per a alinear i

estabilitzar la sincronització circadiària, i cronofarmacoteràpia per a optimitzar i incrementar l'eficàcia i tolerància dels medicaments i disminuir la toxicitat.

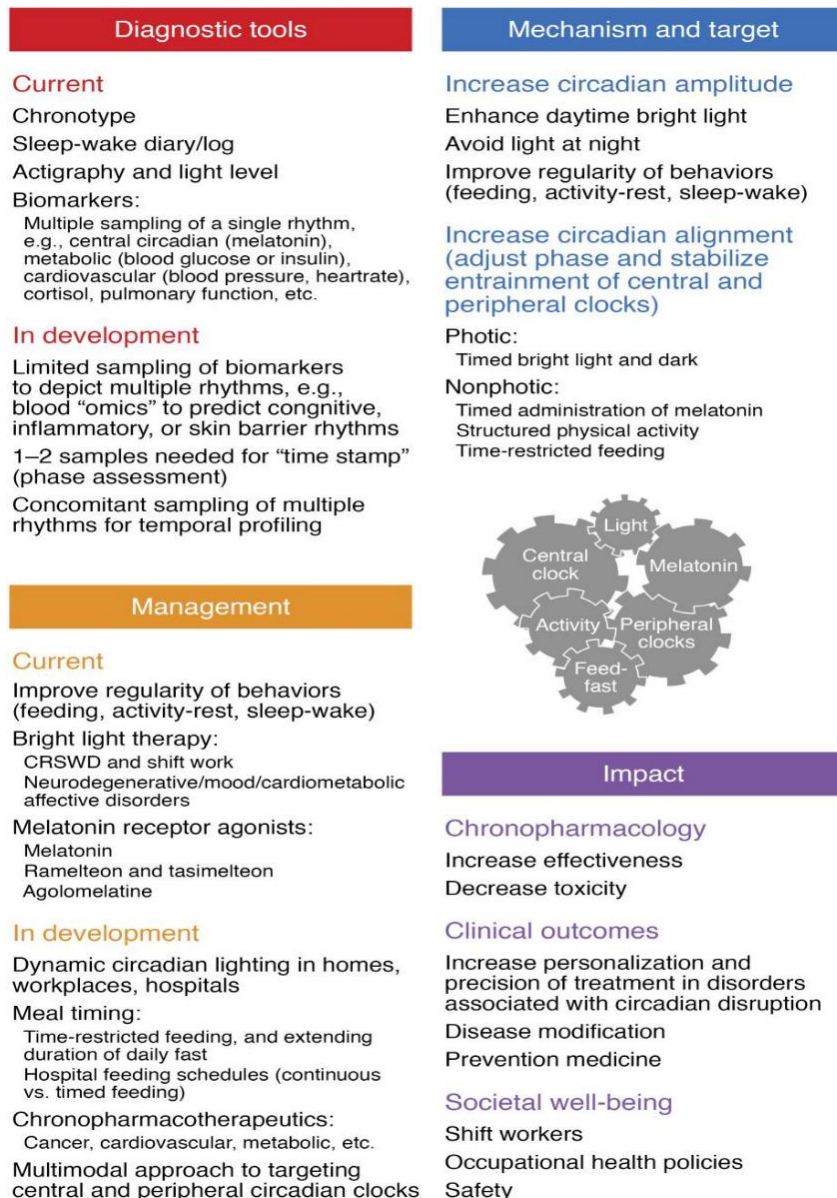


Figura 40. Esquema dels enfocaments diagnòstics actuals. Imatge extreta de Fishbein i col. (295)

Capítol II

Justificació, Hipòtesi i Objectius

II. JUSTIFICACIÓ, HIPÒTESI I OBJECTIUS

2.1 Estat actual. Justificació

Avui dia, el nostre país té una alta taxa d'envelliment de la població, a causa de la millora en les condicions de vida de les persones majors que fa que les patologies es cronifiquen i augmente l'esperança de vida. L'estudi “Proyecciones de la Población d'Espanya 2020-2070” publicat per l'INE (Institut Nacional d'Estadística) al setembre de 2020(26), estableix que el percentatge de població a Espanya major de 65 anys era del 19.6%; a mitjà termini (en el 2035) suposaria un 26.5% del total i s'estima que augmentarà al 31.4% en 2050, descendant lleugerament al 28.6% en 2070 (**Figura 41**).

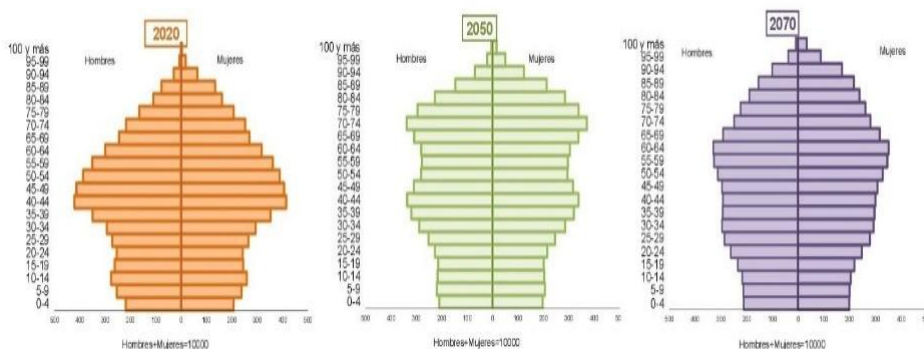


Figura 41. Proyecciones de la població a Espanya 2020-2070. (26)

A nivell mundial, la tendència és similar. El món creix a un ritme desaccelerat i envelleix amb passes de gegant (**Figura 42**).

En els pròxims anys hem de plantejar-nos actuacions de prevenció per a enfrontar-nos a aquest canvi de paradigma, principalment

canvis socials i a l'augment dels costos sanitaris (400,401).

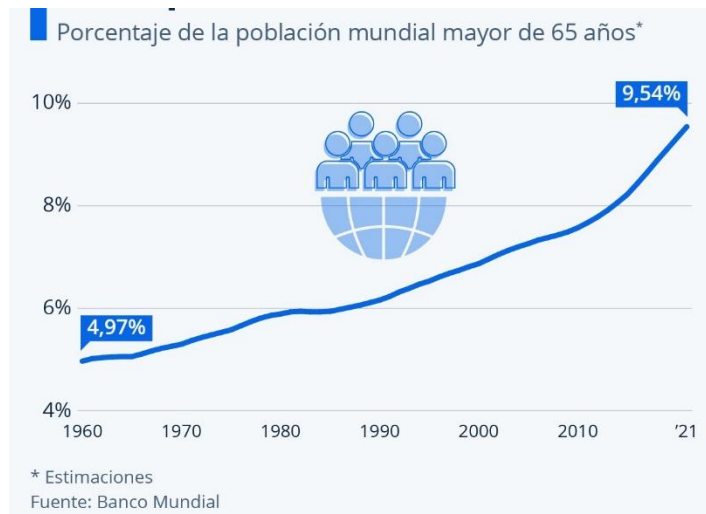


Figura 42. Projecció de la població mundial major de 65 anys en les últimes dècades. (402)

L'envelliment és també, el major factor de risc per a moltes afeccions oculars. Segons l'Organització Mundial de la Salut (OMS) en el seu Informe Mundial sobre la Visió 2020 (403), refereix que la patologia ocular més prevalent en la població per damunt dels 60 anys són les cataractes, sent la segona causa de ceguesa evitable en el món amb una estimació de 94 milions de persones afectades principalment als països amb menys ingressos (272,404,405)

Se sap que el son és una de les principals funcions vitals per al manteniment de la salut i l'homeòstasi. Les disrupcions i els desordres del son estan associats amb un augment de la morbiditat, alteracions metabòliques, ús de medicació i cansament crònic, deterioració cognitiva (406), i augment del risc de caigudes i accidents de trànsit (407). I aquests problemes de son són encara més significatius

en la població major (29,30) pel fet que augmenten la incidència de determinades malalties sistèmiques i la progressió de la fragilitat (32).

Tal com hem explicat en els capítols introductoris, existeix una estreta relació entre el sistema visual i el son, ja que el principal sincronitzador dels ritmes circadianis és la llum que rebem a través dels ulls. Però aquesta influència de la llum sobre el ritme circadiari decreix amb l'edat a causa de l'envelliment del sistema circadiari (408), a la miosi pupil·lar i a la baixa transmissió de la llum per l'engroguiment i opacificació del cristal·lí (51,409) principalment, afectant la sincronització d'aquests ritmes i per tant a la regulació del son-vigília (55,410). Aquest engroguiment podria ser un factor més de les alteracions en els patrons de son observats en la població major, ja que el cristal·lí actuaria com un filtre de la llum blava (411) i, en conseqüència, es produeix un descens en l'estimulació de les cèl·lules ganglionars.

Per tant i a causa de l'envelliment de la població, les cataractes i els desordres funcionals associats a elles, com les disrupcions del son, es convertiran en un problema de salut pública (364).

En les últimes dècades diversos estudis (52,54,412,413) han intentat explicar com influeixen les cataractes i la cirurgia de les mateixes en els ritmes circadianis i per tant, en els patrons de son. S'han estudiat els valors de melatonina en saliva, en orina (414), la qualitat del son mitjançant qüestionaris psicomètrics (40,415–418).

Actualment, existeixen molt pocs estudis publicats que avaluen els canvis en els ritmes circadianis mitjançant el mesurament de les variacions de la temperatura corporal perifèrica (419,420) emprant un actígraf de monitoratge ambulatori, la qual cosa facilita el seu ús en els pacients. I que tinga en compte altres variables com l'activitat motora del subjecte, la seua posició corporal i la quantitat de llum que rep en tot

moment al llarg del dia i de la nit, en condicions de vida diàries i reals (421), també són molt pocs (422). Ni que establisquen si existeix o no una correlació entre aquestes variacions i el tipus d'opacitat cristal·lina, quan és ben conegut que, depenent de quin tinga el pacient, el minvament en la visió és molt variable (423)

En vista del descrit i l'alt grau de relació entre l'estimulació del sistema circadiari mitjançant la llum (424), i a l'evidència recolzada per estudis d'intervenció amb llum brillant i l'exposició a la llum en situacions de la vida real que provoca millores en la salut física i mental de les persones que han sigut tractades amb aquesta teràpia lumínica (413,425,426), es fa necessari investigar l'efecte que tindria l'eliminació de l'opacitat produïda per les cataractes i sobretot, la transmissió i qualitat visual de les LIO implantades per a veure si es pot contribuir a la millora d'aquestes, no sols per a millorar la informació rebuda per la via visual, sinó a més perquè siguin optimitzades a millorar la informació rebuda per la VRH.

2.2 Hipòtesi

La hipòtesi d'investigació que es planteja en aquesta Tesi Doctoral és que la cirurgia de les cataractes, que consisteix a extirpar el cristal·lí opacificado i implantar una LIO artificial, augmentarà l'entrada d'informació lluminosa per la VRH i millorarà l'alineació circadiària i la qualitat del son.

2.3. Objectius

2.3.1 Objectius principals

Els objectius principals de la present Tesi Doctoral són els següents:

- Establir un patró de qualitat del son i de cronotip en un grup de població de pacients adults amb cataractes.
- Avaluar la funció dels ritmes circadianis i la seua possible alteració, mitjançant un sensor de monitoratge ambulatori no invasiu en una mostra de població amb cataractes abans i després de la cirurgia d'aquestes.

2.3.2 Objectius secundaris

A partir dels objectius principals, s'estableixen els següents objectius secundaris:

- Determinar els canvis produïts en el patró de son en població amb cataractes abans i després de la cirurgia de les mateixes en tots dos ulls.
- Comparar els resultats subjectius de qualitat del son abans i després de la cirurgia de cataractes.

- Investigar si es troba una relació entre la qualitat subjectiva de son i el tipus de cataractes i grau d'opacitat d'aquestes.
- Valorar si hi ha una relació entre el cronotip i el tipus i grau d'opacitat del cristal·lí.
- Analitzar la relació entre el cronotip i els factors d'estil de vida com la durada i qualitat del son i el jetlag social en una població major amb cataractes.
- Avaluar la variable fisiològica T i TAP abans i després de la cirurgia de cataractes de tots dos ulls, per a veure si existeixen variacions en els valors d'aquesta.
- Avaluar les principals variables relacionades amb la salut i robustesa del sistema circadiari.

Capítol III

Metodologia

III. METODOLOGIA

En aquest capítol descriurem els materials i el mètode que hem seguit en els diferents experiments realitzats en aquesta Tesi Doctoral.

Una vegada obtinguda l'aprovació del Comitè Ètic d'Investigació (CEI) de l'Hospital Universitari de la Ribera, Alzira, on es va realitzar l'estudi pilot, per a valorar si el Projecte d'Investigació plantejat per a dur a terme aquesta Tesi Doctoral era o no viable, es va procedir a avaluar la qualitat del son i la funció del rellotge biològic en una xicoteta mostra de població que presentava cataractes.

Una vegada comprovat que es podien obtenir resultats significatius, es va sol·licitar l'aprovació del CEI de la Universitat de València i de Fisabio Oftalmologia Mèdica, FOM, València per a realitzar l'estudi complet que es desenvolupa de la següent manera:

Inicialment, avaluarem la qualitat del son i la funció del rellotge biològic en una mostra de població que presenta cataractes. Per a això, s'han desenvolupat tres estudis. En cadascun d'ells, explicarem la mostra de població que s'ha seleccionat, descriurem amb detall les variables que hem mesurat i analitzat, i els instruments emprats per a contestar als objectius que ens hem plantejat en el **Capítol II.**

En segon lloc, s'avaluarà la transmissió i la qualitat òptica de les LIO emprades en les cirurgies de cataractes per a valorar si existeix alguna LIO que siga més adequada per a millorar la qualitat del son i millorar la cronodisrupció postcirurgia.

3.1 Avaluació de la de la Qualitat del Son i la Funció del Rellotge Biològic en una població amb cataractes

3.1.1 Consideracions Ètiques

Per a avaluar la qualitat del son i la funció del rellotge biològic, es van dissenyar 3 estudis clínics (427).

Tots els estudis són observacionals, prospectius, longitudinals i no aleatoritzats de casos-controles, en les quals es va avaluar una població de pacients amb cataractes.

La present Tesi Doctoral es va realitzar seguint els principis ètics per a la investigació mèdica en éssers humans establits per la Declaració d'Hèlsinki (64a Assemblea General, Fortalesa, el Brasil, octubre 2013), assegurant el compliment de la normativa de Bones Pràctiques Clíniques. Inicialment, es va realitzar un estudi pilot a l'Hospital Universitari de la Ribera (Alzira) per a valorar la viabilitat del disseny del projecte. Posteriorment, a causa d'un canvi laboral, l'estudi es va realitzar íntegrament en el centre FISABIO-Oftalmologia Mèdica (FOM), ara Fundació d'Oftalmologia Mèdica de la Comunitat Valenciana (FOM), València, Espanya.

Aquest projecte va ser aprovat inicialment pel Comitè Ètic d'Investigació (CEI) de l'Hospital de la Ribera, Alzira, i posteriorment pel CEI de la Universitat de València, així com pel CEI de FOM, València (**Annex II**).

3.1.2 Mostra i Selecció de pacients

Tots els pacients reclutats presentaven cataractes i van ser atesos i posteriorment intervinguts quirúrgicament en Hospital Universitari de la Ribera, Alzira i en FOM, València.

Un total de 13 pacients van ser reclutats inicialment per a l'estudi pilot. Un d'ells, va decidir no operar-se de cataractes després de les proves inicials, per la qual cosa va ser exclòs de l'estudi, quedant un total de 12 pacients.

Per a dur a terme el projecte d'investigació es va completar la mostra avaluant un total de 479 pacients en els Estudis 1 i 2 (**3.1.7 Grandària Mostral**), i 38 pacients en l'Estudi 3.

Tots els pacients havien de complir uns criteris d'inclusió i exclusió generals, i específics en el cas d'Estudi 3.

3.1.3 Criteris d'Inclusió i Exclusió

Criteris d'Inclusió

- Homes i dones d'edat superior a 18 anys
- Pacients amb cataracta senil
- Voluntarietat de participació mitjançant la signatura del consentiment informat.

Criteris d'Exclusió

- Cataractes diferents a la senil
- Patologia ocular diferent a la cataracta
- Incapacitat per a contestar un formulari per confusió o demència

- Impossibilitat de complir amb totes les cites postoperatòries de control

Els criteris específics que, a més, havien de complir els subjectes de l'Estudi 3 són:

Criteris d'Inclusió Específics

- Cataractes bilaterals òptimes per a cirurgia

Criteris d'Exclusió Específics

- Cirurgia Cirurgia ocular prèvia
- Medicació que puga afectar els resultats

3.1.4 Entorn i Material utilitzat

Inicialment, l'estudi pilot va ser realitzat a l'Hospital Universitari de la Ribera, Alzira. Posteriorment, a causa d'un canvi laboral, l'estudi s'ha realitzat íntegrament en FOM, València.

S'ha comptat amb el següent instrumental:

- Pantalla d'Optotips logarítmics ETDRS (Precisió Vision)
- Làmpada de Fenedura (Topcon)
- Tomògraf de Coherència Òptica (OCT) Solix Essential (Optovue)
- Topògraf Pentacam HR (Oculus)
- Biòmetre Òptic (Zeiss)
- Microscopi Especular (Nidek)

- Sistema de classificació de les opacitats del cristal·lí LOCS III
- Història Clínica en suport informàtic mitjançant un programa propi de FOM (HORUS) per a la recollida de dades
- Dispositiu de monitoratge ambulatori Kronowise
- Plataforma Kronowizard per a analitzar les dades registrades pel rellotge Kronowise
- Programa Circadianware per a realitzar les anàlisis cronobiològics
- Qüestionari d'Índex de Qualitat de Son de Pittsburgh validat a l'espanyol
- Qüestionari de Cronotip de Munich validat a l'espanyol

Tots els dispositius emprats van ser instruments no invasius.

La primera part del protocol clínic, consistia en una anamnesi exhaustiva, a partir de la qual es determinava la idoneïtat dels participants per a formar part de l'estudi, i es verificava el compliment dels criteris d'inclusió i exclusió (**Annex III. Quadern de recollida de dades**). Per a tots els pacients es va fixar el mateix protocol de mesura. Aquesta primera fase, constava de diferents proves optomètriques i oftalmològiques preoperatòries detallades en els Estudis 1, 2 i 3. Les dades de les patologies sistèmiques i tractament farmacològic es van obtenir a través de la història clínica informatitzada.

3.1.5 Cirurgia de cataractes

3.1.5.1 Informació i consentiment per a la cirurgia de cataractes

Després de la valoració optomètrica, i l'oftalmològica, els pacients van ser informats per l'oftalmòleg verbalment i per escrit sobre la cirurgia de les cataractes i van donar el seu consentiment per escrit (**Annex IV**).

3.1.5.2 Procediment Quirúrgic

Diversos oftalmòlegs/as van realitzar les cirurgies dels pacients estudiats en aquesta Tesi Doctoral. El dia de la intervenció els pacients es van posar en l'hora prèvia a la cirurgia 1 gota cada 15 minuts (4 en total) dels col·liris Tropicamida 10mg/ml i Fenilefrina 100mg/ml en l'ull que anava a ser operat.

La tècnica quirúrgica emprada en tots els casos va ser la facoemulsificació per a la fragmentació i aspiració del nucli. Es va implantar una LIO mitjançant un injector. En tots els casos es va utilitzar una LIO pseudofàquica monofocal.

Com a tractament postquirúrgic es va pautar la següent medicació tòpica: Dexametasona 1mg/ml col·liri durant 1 mes, Ofloxacino 3mg/ml col·liri durant 10 dies, Diclofenaco 1mg/ml col·liri durant 1 mes i gotes oftàlmiques lubricants durant 3 mesos.

3.1.5.3 Control d'Efectes Adversos

Si després de la cirurgia de les cataractes sorgira qualsevol complicació, com endoftalmitis, inflamació ocular o descompensació endotelial corneal seria considerat com un efecte advers i el pacient seria retirat de l'estudi. La presència o absència d'efectes adversos es va referenciar en el quadern de recollida de dades.

3.1.6. Informació al Pacient i Consentiment Informat

Tots els pacients que després de l'avaluació optomètrica i oftalmològica complien amb els criteris d'inclusió, esmentats anteriorment, van ser convidats a participar en l'estudi d'aquesta Tesi Doctoral. Aquells que van accedir a participar van passar amb l'optometrista per a ser informats verbalment de les característiques de l'estudi i el document d'informació al pacient on s'explicaven les proves i participació en aquest.

Cada participant va ser informat del propòsit, el procediment experimental, la justificació i les possibles conseqüències derivades de l'estudi, així com la possibilitat de retirar-se de l'estudi en qualsevol moment que ho desitjara sense detriment en l'atenció mèdica oftalmològica oferida pel centre, i el posterior tractament confidencial de les seues dades (**Annex V**). Després d'això, es va obtenir el consentiment informat.

Una vegada informats i signats els consentiments, van ser realitzades les proves dels Estudis 1, 2 i 3.

3.1.7 Càlcul de la grandària mostral

El càlcul de la grandària mostral es va realitzar mitjançant el programari GRANMO v 8.0 (428) desenvolupada per l'Institut de l'Hospital de la Mar d'Investigacions Mèdiques (IMIM, Barcelona) (429). Seguint les dades de variabilitat segons un estudi pilot, determinant una grandària mostral per a un nivell de significació estadística $\alpha=0,05$ i assumint una proporció de pèrdues del 10%.

Per a això, hem de saber:

- a. El nivell de seguretat (1-a). El nivell de confiança prefixat dona lloc a un coeficient (Z_a). Per a obtenir una seguretat del 95% = 1.96 i per a una seguretat del 99% = 2.58.
- b. La precisió o error de mostreig màxim acceptat que desitgem per al nostre estudi.
- c. Una idea del valor pròxim del paràmetre que mesurarem, o una proporció esperada que ocórrega l'esdeveniment que estem estudiant. Aquesta dada es pot obtenir revisant la literatura o per estudis pilots previs. Si no tenim aquesta informació utilitzarem el valor del 50% ($p = 0.5$).
- d. Determinar si la població és finita o infinita

Com hem dissenyat 3 estudis (**Estudi 1 3.2.1**, **Estudi 2 3.2.4**, **Estudi 3 3.2.5**) en cadascun d'ells veurem el càlcul realitzat.

3.2. Disseny dels Estudis

3.2.1. Estudi 1. Qualitat del son

L'edat sembla ser el principal transformador de la de l'arquitectura del son i la seua necessitat. Amb l'edat, la robustesa del sistema circadiari

disminueix, la qual cosa provoca una disminució de la producció de la melatonina nocturna. Paral·lelament augmenta la prevalença dels trastorns del son, principalment l'insomni. Tal com es va explicar en els capítols introductoris (**Capítol I**, **Capítol II**), la desviació dels patrons de son i una alteració de la qualitat d'aquest, s'associa a un increment de malalties metabòliques, cardiovasculars, de la morbiditat, pitjor qualitat de vida i augment de la mortalitat (430).

Com la llum és el principal sincronitzador dels ritmes circadianis i del cicle son-vigília, l'objectiu d'aquest estudi és avaluar la qualitat del son, en pacients majors que presenten cataractes bilaterals abans i després la cirurgia de les mateixes i valorar si es produeixen canvis, ja que en eliminar les cataractes augmentarà la quantitat de llum que arribarà a la retina.

3.2.1.1 Grandària Mostral

S'han seleccionat una sèrie contínua de pacients remesos al nostre centre (hospital monogràfic d'oftalmologia) amb proposta per a cirurgia de cataractes, ja que l'objectiu era caracteritzar la Qualitat del Son de la població amb cataractes mitjançant un qüestionari psicomètric estandarditzat i validat a l'espanyol.

Tots els pacients són remesos des d'altres centres sanitaris on ja han sigut diagnosticats de cataractes i presenten una proposta per a cirurgia. A través d'aquest estudi, pretenem fer inferències a valors poblacionals (proporcions, mitjanes) a partir d'una mostra (431,432). No podem donar informació sobre el percentatge de pacients que tenen cataractes respecte a la totalitat de la població, ja que no rebem pacients sans sense patologia ocular.

Així doncs, una vegada hem establert un nivell de confiança del 95%, una precisió del 5% i que ens permeta generalitzar els resultats a la població de la qual procedeixen (infinita) assumint un percentatge poblacional del 55% que presenta una mala qualitat de son. Per a estimar aquest percentatge ens basem en un estudi pilot previ nostre ja que els estudis realitzats al nostre país, no s'ajusten per edat ni característiques a la nostra mostra (**Annex I**). Presentacions en Congressos N°3). A més, en l'estudi de Rodríguez-González-Moro i col. (433) encara que amb un altre grup poblacional, els valors estimats per a realitzar el càlcul mostral són molt similars als nostres. Finalment, estimant una taxa de pèrdues de seguiment del 10% a causa de l'abandó dels pacients, complicacions en l'anàlisi de les dades, etc., es va estimar que necessitaríem una mostra aleatòria d'almenys de 423 individus.

Finalment incloem en la mostra 479 pacients. D'aquests, 395 presentaven cataractes bilaterals i 84 cataractes unilaterals. A l'hora d'analitzar els resultats, valorarem els resultats de manera global, i segmentats en funció de si presenten cataractes bilaterals o unilaterals.

3.2.1.2 Avaluació Optomètrica i Oftalmològica. Proves a realitzar

Les proves optomètriques realitzades a cada pacient van ser les següents:

Anamnesi

Es va realitzar una anamnesi general i es va establir si el pacient complia els criteris d'inclusió a l'estudi.

Mesura de l'Agudesa Visual (AV)

En totes les visites del pacient tant precirurgia com postcirurgia es va determinar la millor agudesa visual corregida (BCVA) mitjançant un test d'AV en unitats logarítmiques (LogMAR) i la pantalla d'optotips amb lletres de Sloan retro il·luminada ETDRS (de l'anglès Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) a 4 metres de distància. Aquests test presenten una progressió logarítmica en la grandària de les lletres, la qual cosa implica un valor constant d'un nivell al següent, el mateix nombre de lletres en cada línia, amb una dificultat de llegibilitat similar en totes les lletres de cada fila i puntuació clínic en unitats LogMAR, ja que cada lletra té un valor de 0.02 unitats LogMAR (434).

Dissenyats per a presentar-se a 4 metres, encara que es pot modificar la distància de presentació i permet calcular l'AV en els pacients que no aconsegueixen veure els optotips a 4 metres. L'única variable que canvia d'un nivell a un altre és la grandària de la lletra. Cada nivell té cinc lletres i aqueix número és constant en tots i cadascun dels nivells, sent l'espai entre elles proporcional a la grandària de la lletra, la qual cosa li han conferit una major confiabilitat, exactitud i reproductibilitat al mesurament de l'AV (**Figura 43**).

La mesura de la BCVA es va realitzar de manera monocular mantenint l'altre ull oclòs. No es va realitzar la mesura de la BCVA binocular perquè en aquest estudi ens interessava avaluar la pèrdua d'AV de cada ull per separat. Per a això, es van utilitzar els mateixos optotips en totes les mesures d'AV realitzades i sota les mateixes condicions d'il·luminació. En aquesta tesi es va utilitzar la notació LogMAR de l'AV.

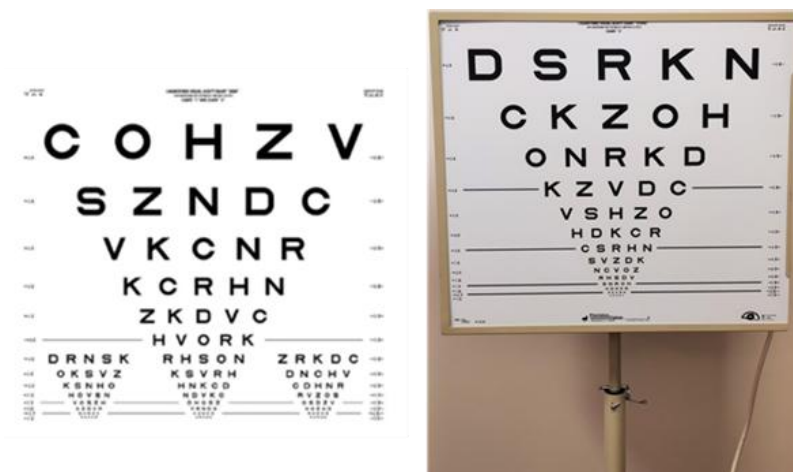


Figura 43. Test d'optotips logarítmics d'alt contrast emprat per a mesurar l'AV.

Avaluació de la retina mitjançant Tomografia de Coherència Òptica

Es va avaluar el pol posterior mitjançant Tomografia de Coherència Òptica (OCT) d'alta velocitat, Optovue Solix Essential (Visionix Briot Weco, Luneau Technology SAS, França).

És una tècnica d'imatge objectiva, molt sensible, de no contacte ni invasiva, àmpliament utilitzada en oftalmologia. Consisteix a realitzar corts tomogràfics micromètrics “en viu” sobre el teixit que volem estudiar amb un escaneig de velocitat ultra alta i amb un camp de visió ampli i profund en temps real. Mitjançant la reflexió de la llum proporciona imatges transversals i volumètriques de la retina amb una resolució detallada. Ofereix una visualització ràpida i precisa de l'estructura de la retina i el nervi òptic, permetent la detecció precoç d'anomalies i el control

de l'evolució de les malalties oculars mesurant les grossàries de les diferents capes de la retina (435) (**Figura 44**).

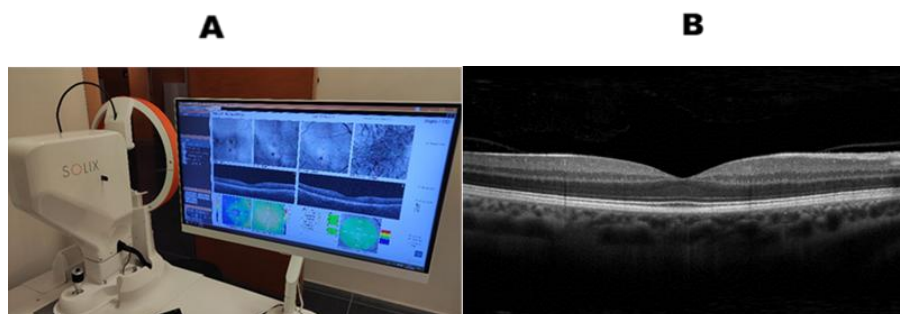


Figura 44. Solix OCT (A) i imatge OCT de la retina visualitzant les diferents capes (B).

Aquesta OCT de domini espectral, empra nous patrons avançats d'escanejat de retina d'alta densitat per a una màxima resolució i alineació posterior al processament, got a got el que minimitza la ubicació de l'escaneig i els efectes del moviment durant l'adquisició i permet un registre precís.

Permet una velocitat d'escaneig ultra ràpida, 120.000 A-scans/s, amb menor dispersió de la llum i una major sensibilitat. Penetra profundament en els teixits, presentant una resolució transversal de 15 μm i axial de 5 μm , aconseguint una profunditat de l'escaneig de fins a 3mm i una amplitud que va des dels 3-12mm, la qual cosa possibilita la visualització de totes les estructures de la retina i la coroides amb molt bona resolució.

Biometria ocular

La mesura de la biometria es va realitzar mitjançant el biòmetre òptic IOL Master700 (Carl Zeiss Meditec, Jena, Alemanya) (**Figura 45**).

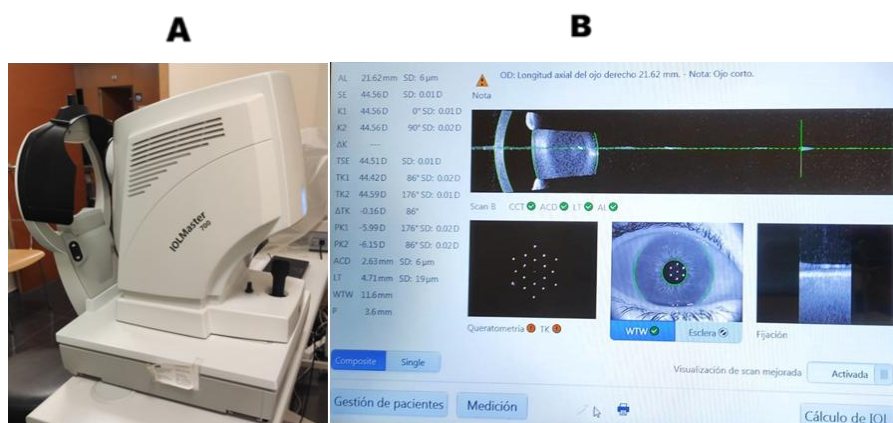


Figura 45. Biòmetre òptic IOL Màster 700 (A) i informe del conjunt de paràmetres proporcionats pel dispositiu, on es pot veure el B-scan des del vèrtex corneal fins a la fòvea (B).

És un dispositiu basat en la tecnologia Swept-Source que utilitza una font de llum infraroja IR amb una longitud d'ona de 1050 nm, la qual cosa permet visualitzar una secció longitudinal completa de l'ull, des de la còrnia fins a la retina, a una velocitat de 2.000 A-scans/s, proporcionant una alta resolució transversal i axial. Penetra fins a 22µm de profunditat en els teixits oculars i disposa d'un examen per a verificar la correcta fixació macular del pacient durant l'exploració. També permet obtenir la queratometria corneal, usant un índex de refracció de 1,3375 i un sistema telecèntric compost de 18 punts reflectors en tres regions corneals.

Comptatge endotelial mitjançant Microscopi Especular

El microscopi especular emprat va ser el Nidek CEM-530 (Nidek CO, LTD) (**Figura 46**).

La microscòpia especular endotelial consisteix a observar la llum reflectida per una superfície cel·lular, il·luminada a través de la projecció d'una llum en forma de clivella, la qual cosa permet quantificar la distància entre el raig reflectit per la cara anterior i posterior de la còrnia, donant lloc al gruix corneal.

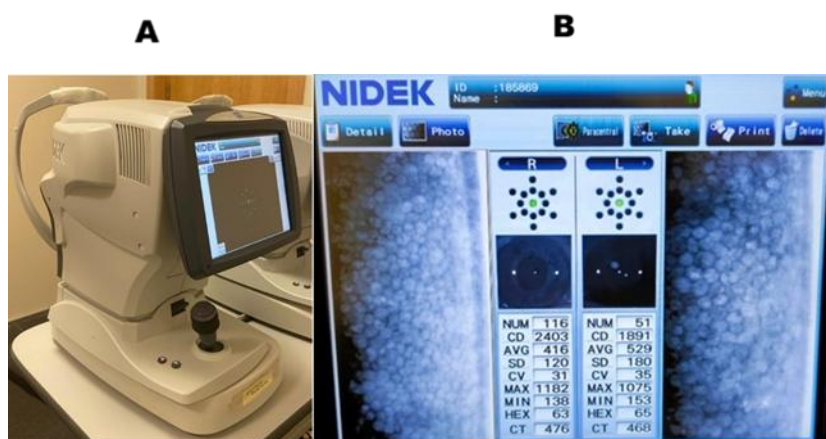


Figura 46. Microscopi especular (A) i informe del conjunt de paràmetres proporcionats pel dispositiu, on es poden veure les principals variables de l'endoteli (B).

Aquest dispositiu captura imatges sense contacte i alta magnificació de l'endoteli, permetent l'observació de la grandària i forma de les cèl·lules in vivo. L'instrument s'alinea amb l'ull, enfocant i capturant una imatge automàticament. En cada captura es prenen vuit imatges, proporcionant una anàlisi ràpida i senzilla.

La imatge de la còrnia que proporciona s'obté mesurant el reflex de la còrnia anterior i posterior. La distància entre tots dos reflexos, que es calcula automàticament, és la paquimetria central. També proporciona una imatge de l'endoteli, la qual cosa permet un fàcil seguiment de la grandària i la forma de les cèl·lules. Permet obtenir imatges paracentrals, a més de les centrals i perifèriques que prenen els altres equips.

Els mesuraments es van realitzar en condicions fotòpiques amb el pacient donant suport a la barbeta i el front sobre el dispositiu. Es va demanar al subjecte que no parpellejara durant l'adquisició d'imatges i que mantinguera la mirada en el punt de fixació central. Es va prendre una única captura de la còrnia central de $0,25 \times 0,55$ mm.

Classificació de les cataractes

L'avaluació oftalmològica va ser duta a terme per un mateix oftalmòleg que va verificar que es complien els criteris d'inclusió. Es va avaluar el segment anterior mitjançant la LF i es va realitzar una classificació de l'opacitat del cristal·lí mitjançant el sistema de classificació internacional LOCS III (**Figura 47**).



Figura 47. Sistema de Classificació Internacional de les Cataractes LOCS III.
Imatge extreta de Chylack i col. (123)

Per a analitzar els resultats vam fer una subclassificació dins de la mostra total, seguint la classificació realitzada en l'estudi POLA (437) i en l'estudi de Díez-Ajenjo i col. (110).

Hem classificat la mostra sobre la base de dos criteris:

- Tipus opacitat:

- N: nuclear
- C: cortical
- SCP: subcapsular posterior
- CN: corticonuclear
- M: mixta
- PSF: pseudofaco. Aquells pacients que ja estaven operats
- Grau de l'opacitat:
 - 1: Lleu
 - 2: Moderat
 - 3: Sever
 - 0: No hi ha opacitat; ja està operat i porta una LIO
 - -1: PRÒTESI. Ací incloem aquest ítem amb valor atípic.

Respecte al tipus d'opacitat, vam tenir en compte aquelles que són pures, i que només afecten el nucli (N), al còrtex (C) i a la càpsula posterior del cristal·lí (P); aquelles que tenien components nuclear i cortical (NC) i aquelles que presenten els tres components NCP que hem classificat com a mixtes (M). I finalment, classifiquem als pacients que estaven operats com pseudofàquics (PSF). En aquests pacients es va avaluar el tipus de LIO (monofocal, multifocal, esfèrica, tòrica) i si portaven o no filtre per a la llum blava.

El grau d'opacitat de les cataractes va ser classificat com:

Lleu: ≤ 2

Moderat: $3 \geq N, C \leq 4$ i $2 > P \leq 3$

Sever: $N, C > 4$ i $P \geq 4$

D'acord amb Ray i O'Day (438), les dades d'AU no són valors independents, però com en el nostre estudi, el tipus i grau d'opacitat del cristal·lí influeix en la quantitat de llum que arriba a la retina, en els pacients amb cataractes bilaterals, valorarem si el tipus i grau d'opacitat d'AU és similar.

3.2.2 Avaluació Circadiària. Proves a realitzar

A l'hora de realitzar una avaluació del Sistema Circadiari, és molt important conèixer la informació reportada pel pacient, per la qual cosa els qüestionaris s'han transformat en una gran eina en medicina, tant en l'àmbit assistencial com en investigació, però sempre que aqueixa informació es convertisca en mesures que representen resultats.

Es denominen PROM (de l'anglès, *patient-reported outcome measures*) (439–442) i permeten conèixer l'opinió del pacient sobre diferents aspectes i obtenir una mesura de resultats comunicades pels pacients. Encara que aqueixa opinió en si, siga subjectiva, mitjançant l'aplicació d'una metodologia específica transformen aqueixa opinió en un paràmetre mesurable i pot transformar-se en un altre paràmetre més per a avaluar un acte mèdic, i que al seu torn es torne reproducible i comparable, siga per al mateix pacient davant diferents escenaris com per a comparar poblacions.

3.2.3 Estudi 1. Avaluació de l'Índex de Qualitat del Son de Pittsburgh (PSQI)

Hem emprat el Qüestionari PSQI(443–446) estandarditzat i validat a l'espanyol (**Annex VI**), que que van emplenar els pacients de manera autoadministrada. Mitjançant aquesta prova es van analitzar les següents variables del son:

- Qualitat subjectiva del son (CSS)
- Latència del son (LS)
- Durada del son (DS)
- Eficiència Habitual de Son (EHS)
- Pertorbacions del son (PS)
- Utilització de medicació per a dormir (M)
- Disfunció del son durant el dia (DD)
- Índex de Qualitat del Son (ICS)

Les instruccions per a la baremació del Qüestionari PSQI són les següents:

El PSQI conté un total de 19 qüestions, agrupades en 10 preguntes. Les 19 qüestions es combinen per a formar set àrees amb la seua puntuació corresponent, cadascuna de les quals mostra un rang comprès entre 0 i 3 punts.

En tots els casos una puntuació de 0 indica facilitat, mentre que una de 3 indica dificultat severa, dins de la seua respectiva àrea.

Finalment, la puntuació de les set àrees se suma per a donar una puntuació global, que oscil·la entre 0 i 21 punts. 0 indica facilitat per a dormir i 21 dificultat severa en totes les àrees.

- **Ítem 1: Qualitat Subjectiva del Son:** Examine la pregunta nº6 i assigne la puntuació.

Resposta	Puntuació
Molt bona	0
Bastant Bona	1
Bastant Roïna	2
Molt Roïna	3
Puntuació Ítem 1:_____	

- **Ítem 2: Latència del Son:** Primer examine la pregunta nº2 i assigne la puntuació.

Resposta	Puntuació
≤15 minuts	0
16-30 minuts	1
31-60 minuts	2
≥60 minuts	3
Puntuació Pregunta 2:_____	

Segon, examine la pregunta nº5a i assigne la puntuació:

Resposta	Puntuació
Cap vegada en l'últim mes	0

Menys d'una vegada a la setmana	1
Una o dues vegades a la setmana	2
Tres o més vegades a la setmana	3

Puntuació Pregunta 5a: _____

Tercer, sume la pregunta nº2 i nº5a

Suma de la Pregunta 2 i 5a: _____

4. Assigne la puntuació a l'ítem 2 com s'explica a continuació:

Suma de la Pregunta 2 i 5ª	Puntuació
0	0
1-2	1
3-4	2
5-6	3

Puntuació Ítem 2: _____

- **Ítem 3: Durada del Son:** Examine la pregunta nº4 i assigne la puntuació

Resposta	Puntuació
Més de 7 hores	0
Entre 6 i 7 hores	1
Entre 5 i 6 hores	2
Menys de 5 hores	3

Puntuació Ítem 3: _____

• **Ítem 4: Eficiència Habitual del Son:**

1. Escriba el nombre d'hores de son (Pregunta nº4) ací: _____

2. Calcule el nombre d'hores que passa en el llit:

a. Hora d'alçar-se (Pregunta nº3): _____

b. Hora de gitar-se (Pregunta nº1): _____

Hora de alçar-se – Hora de gitar-se: _____ Nombre d'hores que passes en el llit.

3. Calcule l'Eficiència Habitual de Son como segueix:

(Nombre d'hores dormides/Nombre d'hores que passes en el llit)
x 100= Eficiència Habitual de Son (%)

(_____ / _____) x 100 = _____ %

4. Assigne la puntuació a l'Ítem 4:

Eficiència Habitual del Son (%)	Puntuació
---------------------------------	-----------

>85%	0
------	---

75-84%	1
--------	---

65-74%	2
--------	---

<65%	3
------	---

Puntuació Ítem 4: _____

• **Ítem 5: Pertorbacions del son**

1. Examine les preguntes nº5b-j i assigne la puntuació per a cada pregunta:

Resposta:	Puntuació
Cap vegada en l'últim mes	0
Menys d'una vegada a la setmana	1
Una o dues vegades a la setmana	2
Tres o més vegades a la setmana	3

Puntuació 5b_____

Puntuació 5c_____

Puntuació 5d_____

Puntuació 5e_____

Puntuació 5f_____

Puntuació 5g_____

Puntuació 5h_____

Puntuació 5i_____

Puntuació 5j_____

2. Sume les puntuacions de les preguntes nº5b-j:

Suma puntuacions 5b-j:_____

3. Assigne la puntuació de l'ítem 5:

Resposta	Puntuació
0	0
1-9	1
10-18	2
19-27	3

Puntuació Ítem 5: _____

- **Ítem 6: Utilització de medicació per a dormir**

Examine la pregunta nº7 i assigne la puntuació

Resposta	Puntuació
Cap vegada en l'últim mes	0
Menys d'una vegada a la setmana	1
Una o dues vegades a la setmana	2
Tres o més vegades a la setmana	3

Puntuació Ítem 6: _____

- **Ítem 7: Disfunció durant el dia**

1. Examine la pregunta nº8 i assigne la puntuació:

Resposta	Puntuació
Cap vegada en l'últim mes	0
Menys d'una vegada a la setmana	1
Una o dues vegades a la setmana	2
Tres o més vegada a la setmana	3

Puntuació Pregunta 8:_____

2. Examine la pregunta nº9 i assigne la puntuació:

Resposta	Puntuació
Cap problema	0
Només un lleu problema	1
Un problema	2
Un greu problema	3

3. Sume la pregunta nº8 i la nº9

Suma de la Pregunta 8 i 9:_____

4. Assigne la puntuació de l'ítem 7:

Suma de la Pregunta 8 i 9	Puntuació
0	0
1-2	1
3-4	2
5-6	3

Puntuació Ítem 7:_____

- **Puntuació PSQI Total:** Sume la puntuació dels 7 ítems

Puntuació PSQI Total:_____

Per facilitar l'anàlisi i interpretació dels resultats del test, es divideixen les respostes dicotomitzaes:

- Qualitat Subjectiva Son (CSS):

puntuen ≤ 1 Molt Bona /Bastant Bona
puntuen > 1 Molt Roïna/Bastant Roïna

- Latència Son (LS):
puntuen ≤ 1 Tarda fins a 30 minuts en dormir-se
puntuen > 1 Tarda més de 30 minuts en dormir-se
- Duració Son (DS):
puntuen ≤ 1 Dorm més de 6h
puntuen > 1 Dorm menys de 6h
- Eficiència Habitual del Son (EHS):
puntuen ≤ 1 Més del 75%
puntuen > 1 Menys del 75%
- Pertorbacions del Son (PS):
puntuen ≤ 1 Menys d'un dia a la setmana
puntuen > 1 Més d'un dia a la setmana
- Disfunció Durant el Dia (DD):
puntuen ≤ 1 Menys d'un dia a la setmana
puntuen > 1 Més d'un dia a la setmana

3.2.4. Estudi 2. Cronotip

Com ja hem comentat en l'Estudi 1, a causa de la importància del sistema circadiari en el manteniment de la salut, és necessari poder realitzar una avaluació de las variables circadiàries, como es el cronotip (447), que són les diferents variants que poden adoptar els ritmes circadianis endògens en diferents individus. L'objectiu d'aquest estudi es avaluar quin cronotip presenten els pacients adults majors diagnosticats de cataractes, valorar si s'han produït canvis després de la cirurgia de les mateixes i la relació que existeix amb els factors d'estil de vida, com la durada i qualitat del son.

3.2.4.1 Grandària Mostral

Per a aquest Estudi 2 s'ha seleccionat la mateixa sèrie contínua de pacients descrits en l'**Estudi 1** remesos al nostre centre.

3.2.4.1.1 Avaluació Optomètrica i Oftalmològica. Proves a realitzar

Les proves realitzades són les mateixes ja descrites en l'**Estudi 1**.

3.2.4.1.2 Avaluació Circadiària. Proves a realitzar

En aquest segon estudi s'ha utilitzat el Qüestionari de Cronotip de Munich (MCQT) (240), estandaritzat i validat a l'espanyol (**Annex VII**), que emplenaren els pacients de manera autoadministrada. Mitjançant aquesta prova es van analitzar les següents variables del son:

- **Duració del son:** es calcula a partir de l'hora d'inici i final del son. Es calcula per als dies laborals i no laborals.
- **Centre del son:** es calcula a partir del valor de la duració del son dels dies no laborals, que correspon al valor central de l'interval de l'inici i final del son dels dies no laborals..
- **Duració de la mitjana de son d'una setmana:** es calcula multiplicant per 5 la duració del son mitjà dels dies laborals (SL). Multipliquem per 2 la duració del son mitjà dels dies no laborals (SNL). Sumem tots dos valors de son mitjà dels dies laborals i no laborals i dividim el resultat per 7 que són el total de dies de la setmana.

Duració de la mitjana de son = $(5 * SL + 2 * SNL) / 7$

- **Cronotip:** per a calcular el cronotip agafem el valor del centre de son dels dies no laborals que havíem calculat i li restem el valor resultant de restar la duració del son dels dies no laborals menys el valor del son mitjà, multiplicat per 0.5.

Cronotip: Centre son dies no laborals – $0.5 * (SNL - \text{mitjana son})$

Mitjançant aquesta fórmula es té en compte el centre del son dels dies no laborals en els quals podem dormir sense que existisca una privació del son i li aplica un factor de correcció al valor que s'obté dels dies laborals, on si que existeix la privació del son per les nostres obligacions laborals. Si els individus avaluats no presenten diferències, perquè els seus hàbits de son durant tota la setmana són molt similars, els valors a penes diferiran.

S'obté un valor numèric de quin és l'hora del nostre centre de son i mitjançant unes taules obtindrem el cronotip (**Taula 5**).

Taula 5. Classificació del cronotip segons valors originals establerts per al qüestionari sobre la base de població alemanya (248).

Cronotip	Valor del centre del somni dies laborals
<i>Matutí extrem</i>	0
<i>Matutí moderat</i>	1
<i>Lleugerament matutí</i>	2
<i>Normal o indefinit</i>	3
<i>Lleugerament vespertí</i>	4
<i>Vespertí moderat</i>	5
<i>Vespertí extrem</i>	6

A partir d'aquesta classificació, el laboratori de Cronobiologia de la Universitat de Múrcia (448), ha realitzat un reajustament de la freqüència per a determinar el cronotip en població espanyola servint-se d'una àmplia base dades que posseeixen de més de 7500 persones (**Taula 6**).

Taula 6. Classificació del cronotip reajustat per a població espanyola.

Cronotip	Valor del centre del somni dies no laborals	
	Major que	Menor que
<i>Matutí extrem</i>		1
<i>Matutí</i>	1	3,5
<i>Normal o indefinit</i>	3,5	5,5
<i>Vespertí</i>	5,5	7,5
<i>Vespertí extrem</i>	7,5	

El JLS també s'ha mesurat amb el Qüestionari de Cronotip de Munich i es calcula amb la següent fórmula:

$$\frac{(\text{Inici son dies no laborals} + (\text{Durada son dies no laborals}) / 2) - (\text{Inici son dies laborals} + (\text{Durada son dies laborals}) / 2)}{2}$$

Es considera rellevant quan la diferència és major o igual a les 2 hores.(2)

3.2.5 Estudi 3. Monitoratge Circadiari

3.2.5.1 Grandària Mostral

Per a l'Estudi 3 s'ha seleccionat els subjectes de la mostra total que complien els criteris d'inclusió i exclusió generals i específics enumerats en **3.1.3 Criteris d'Inclusió i Exclusió.**

L'objectiu d'aquest estudi és realitzar una valoració subjectiva mitjançant els qüestionaris dels Estudi 1 i Estudi 2 i objectiva mitjançant monitoratge ambulatori amb el dispositiu de monyica Kronowise®, abans de la cirurgia de les cataractes en els dos ulls i a l'any després de la cirurgia del segon ull.

Per a calcular la grandària de la mostra que monitorarem, fem la fórmula per a comparar dues mitjanes amb un test unilateral assegurant un nivell de confiança del 95%, poder estadístic del 90% i una mínima probabilitat d'error del 3%. El resultat és d'una n de 57 pacients i assumint una proporció de pèrdues del 10%, la n ajustada seria de 63 pacients. Finalment incloem en la mostra 38 pacients. D'aquests, vam poder monitorar 32 pacients abans de la cirurgia de les cataractes i 28 després d'aquesta. En la primera fase de monitoratge (precirurgia) abandonen els següents pacients: 1 per al·lèrgia al material del rellotge, i 2 pacients perquè va fallar el dispositiu i no es van gravar les dades. En

la segona fase de monitoratge (post) abandonen els següents pacients: 2 pacient perquè van decidir no operar-se després de tenir la cita del quiròfan, 1 pacient perquè està amb cures pal·liatives i 1 pacient per dificultats varies per a venir a l'hospital.

Per tant, el total de pacients monitorats va ser de 60. A l'hora d'analitzar els resultats, les dades descriptives es faran del grup total i l'anàlisi inferencial, separant la mostra en dos grups i analitzant els resultats només del grup 1:

Grup 1: aquells als quals hem monitorat abans i després de la cirurgia que seran un grup de mostres relacionades: 24 pacients (48 monitoratges pre i post)

El Grup 2 són aquells als quals per diferents circumstàncies només hem monitorat abans o després i a l'ésser la mostra tan xicoteta 12 pacients (12 monitoratges) 8 pre i 4 post, no es poden tenir en compte per a l'anàlisi segmentada.

3.2.5.2 Avaluació Optomètrica i Oftalmològica. Proves a realitzar

Les proves realitzades són les mateixes ja descrites en l'**Estudi 1**.

3.2.5.3 Monitoratge Circadiari. Proves a realitzar.

Les proves de Monitoratge Circadiari inicials són les mateixes dels Estudis 1 i 2 (PSQI i Cronotip) i a més la següent prova que correspon a l'Estudi 3:

Dispositiu de monitoratge ambulatori Kronowise®

És un dispositiu multicanal desenvolupat i patentat pel Laboratori de Cronobiologia de la Universitat de Múrcia, de gran autonomia i xicoteta grandària (**Figura 48**) que registra fins a un total de 14 variables originals (una dada per època de 30 segons per a cada variable) que es guarden en un arxiu .txt i un altre amb extensió .KW per a la seua posterior anàlisi utilitzant el programari Kronoware®.

A partir d'aquestes 14 variables, es van seleccionar unes variables per a l'estimació del son, com els ritmes de temperatura (T) de la pell de la monyica, acceleració o intensitat del moviment (activitat motora), (A), posició corporal (P*) i l'exposició a la llum visible (L).

Està compost per un sensor de T, que abastava un rang des de 15 °C fins a 45 °C amb una precisió de 0,125 °C, i un acceleròmetre de 3 eixos amb un rang de mesura de $\pm 3g$ que proporciona informació sobre la posició dels eixos X, I i Z. L'eix X és el paral·lel a l'eix longitudinal de l'avantbraç, definint-se 2 variables: P* i A. Els valors de la posició del cos es defineixen respecte a l'eix X i oscil·len entre 0° i 90°, representant 0° l'horitzontalitat i 90° la màxima verticalitat. A se va definir com el nombre de graus de canvi de posició del sensor d'activitat respecte al moment previ (en el nostre cas els 30 segons anteriors)

Presenta un interval de mostreig de 10 minuts per a la temperatura i una freqüència de les dades de posició cada 30 segons.



Figura 48. Dispositiu Kronowise.

El rellotge Kronowise® es col·loca a l'altura de la monyica a la mà no dominant per a evitar que la major activitat de la mà dominant pugui influir en els resultats de la T i l'A (251).

A partir de les variables T, A, P^* , es calcula la variable integrada TAP (**Figura 49**) que expressa el nivell d'activació general i ha mostrat major precisió per a l'estimació del son que qualsevol de les variables individuals.

Els valors de les variables es normalitzen entre 0 i 1 utilitzant els percentils individuals 95 i 5. Els valors normalitzats de T s'inverteixen, ja que augmenten durant la nit, quan l'A i la P^* presenten els seus valors més baixos. D'aquesta manera, els valors màxims de les tres variables ocorren en el mateix moment del dia. Així valors de TAP alts, pròxims a 1, indiquen un alt nivell d'activació física i mental, mentre que valors baixos pròxims a 0, es relacionen amb el descans i el son de l'individu (449).

La variable TAP, és un procediment per a analitzar de manera conjunta el sistema circadiari, minimitzant els artefactes dels registres de les variables individuals.

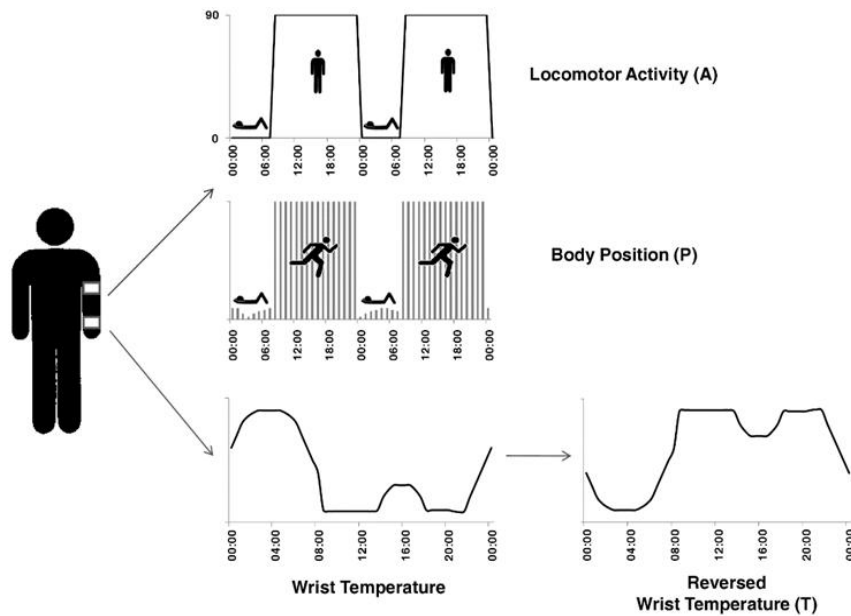


Figura 49. Variable temperatura (T), acceleració (A) i posició corporal (P*), que integren la variable TAP. Imatge extreta d'Ortiz-Tudela i col. (449)

Les dades obtingudes amb el dispositiu van ser analitzats mitjançant el programari Circadianware© desenvolupat pel Laboratori de Cronobiologia de la Universitat de Múrcia implementat en la plataforma Kronowizard (450).

D'aquesta variable TAP, es deriven altres paràmetres circadianaris que ens permeten caracteritzar els ritmes del subjecte (451) i que avaluarem en aquesta Tesi:

- L5 o VL5: 5 hores consecutives de menor activitat en un cicle de 24 hores.

- L10 o VL10: 10 hores consecutives de menor activitat en un cicle de 24 hores.
- M5 o VM5: 5 hores consecutives més actives en un cicle de 24 hores.
- M10 o VM10: 10 hores consecutives més actives en un cicle de 24 hores.
- Qualitat del període de descans (RF): marcador que proporciona una informació sobre la qualitat del període de descans nocturn. Es calcula a partir de marcadors de qualitat del repòs, com són VL5 de TAP, VL5 de llum, VL5 de T_{mov} , VL5 Acceleració, VM5 son i VM5 de temperatura. Es normalitza entre 0 i 1, on 1 indica una bona qualitat de son.
- Índex de Profunditat de Son (IFC): valora la qualitat i profunditat de son del subjecte. Calculem un índex de profunditat de son a partir del valor de L5 del TAP, Es normalitza en un rang de 0 a 1, on 1 indica una amplitud alta, ritme no fragmentat i estable.
- Sincronització Ambiental (SA): fa referència al grau de sincronització ambiental, és a dir considera on es troben els marcadors circadianis en relació amb el dia i la nit. Idealment, valors pròxims a 1 indiquen una total sincronia entre l'hora central de son dels ritmes interns i l'hora central de foscó.
- Índex d'Envel·liment i Fragilitat Circadiària (IEFC): fa referència al quocient A/T , on A és considerada l'acceleració o intensitat d'activitat durant el dia, com a indicador del grau de vigor físic i T el temps en moviment durant la nit com un indicador del grau de fragmentació del ritme de son. La relació entre tots dos paràmetres permet determinar el nivell de fragilitat circadiària d'un

individu i pot considerar-se com un marcador d'envelliment biològic.

Monitoratge circadiari amb dispositiu de monitoratge ambulatori Kronowise®

Cada participant va ser monitorat durant una setmana, abans de la cirurgia de les cataractes en els dos ulls i passat un any després de la cirurgia del segon ull, utilitzant el dispositiu Kronowise®. El monitoratge es va dur a terme durant els mesos d'abril a octubre, quan ja s'ha fet el canvi d'hora oficial i hi ha més hores de llum solar. Aquest es col·loca a l'altura de la monyica a la mà no dominant per a evitar que la major activitat de la mà dominant pugui influir en els resultats de la T i l'A (251). Els pacients són monitorats de manera no invasiva, de dia i de nit al llarg d'una setmana, mentre desenvolupen la seua vida normal, sense interferir en les seues rutines diàries, la qual cosa ens permetrà avaluar els ritmes i el son de cada subjecte de manera fiable. A més, com monitorem durant una setmana completa, això ens oferirà una freqüència de mostreig elevada que disminuirà la variabilitat inherent a l'estil de vida propi de cada persona.

3.3. Caracterització Òptica de les LIO

La caracterització òptica de les LIO proporciona una informació objectiva i quantitativa que és necessària per a comprendre el seu funcionament com a implant que substitueix al cristal·lí en el sistema visual humà després de la cirurgia de les cataractes. Les LIO implantades tenen unes característiques determinades respecte a l'índex de refracció, curvatura, geometria...Aquests dissenys han evolucionat molt en els

últims anys, per la qual cosa ens trobem amb una àmplia varietat en el mercat.

El principal paràmetre de les LIO que mesurarem en aquesta Tesi Doctoral, a causa de la seua influència en la quantitat i qualitat de la llum que arriba a la retina, serà la transmissió d'aquestes. Aquesta mesura es realitza en el laboratori amb un dispositiu específic i amb LIOs de mostra.

3.3.1 Procediment experimental i processat de dades

3.3.1.1 Transmissió de les LIO

Les LIOs mesures van ser de diferents proveïdors ja que cada cirurgia és el que selecciona el tipus i la potència de la LIO implantada, en funció de les característiques oculars de cada pacient.

Per a mesurar la transmissió espectral, es va emprar l'espectrofotòmetre Perkin-Elmer model Lambda 800 (UV/VIS) (Perkin-Elmer Lambda; Perkin-Elmer, Shelton, CT) (**Figura 50**).



Figura 50. Espectrofotòmetre Perkin-Elmer Lambda 800 (UV/VIS).

Aquest instrument opera des de 200 nm de longitud d'ona (λ), la qual cosa permet l'anàlisi de la llum en el rang visible, l'ultraviolat (UV-A, UV-B, i part de l'UV-C) i en l'infraroig pròxim, amb una precisió fins de 1nm (**Figura 51**). És a més de doble fes i doble monocromador, la comparació del qual la registra el sistema òptic del dispositiu.

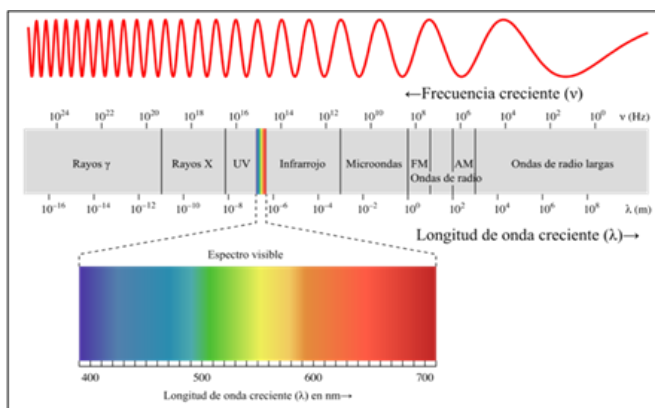


Figura 51. Representació de l'espectre electromagnètic amb una ampliació de l'espectre de llum visible. Imatge extreta del Departament d'Electricitat i Electrònica, CIPF Número 1 Santander (452)

La Norma ISO 11799-2:1999 (UNE EN ISO 11799-2), en el seu apartat 4.4 Transmissió espectral especifica que: "Per a cada tipus de LIO, la transmissió espectral en l'interval comprès entre 300 nm i 1210 nm ha de registrar-se per a la LIO amb una potència diòptrica de 21 D o valor equivalent. L'espectre ha de registrar-se amb un espectrofotòmetre utilitzant una obertura del diafragma de 3 mm. L'espectrofotòmetre ha de tenir una amplària de banda no superior a 5 nm i una exactitud d'un 1% en transmissió. La mostra ha de ser una LIO real. Encara que aquesta Norma no especifica res sobre la forma que ha de tenir la corba ni els límits recomanables, en la FOM es recomanen els següents límits:

- Els filtres que incorporen les LIOs han de filtrar completament l'UVB (290-315 nm) i l'UVA (315-380 nm).
- A partir de 400 nm han de transmetre tota la radiació incident si pot ser el 100% i en qualsevol cas no menys del 85%, per a afavorir la recepció de llum per part del pacient.

Respecte a les LIOs amb filtres acolorits, aquests han de filtrar totalment l'UVA i l'UVB. Els límits dins de l'espectre visible poden ser bastant variables depenent de la coloració de la LIO.

No obstant això, a manera de recomanació pot dir-se que en l'interval de 380-580 nm ha de produir-se l'augment de la transmissió, havent de ser per a 500 nm al voltant del 70% i a partir de 550 nm del 90%. L'instrument analitza en cada LIO el percentatge de transmissió per a cada λ . La mesura es fa a partir d'una λ de 230nm fins als 780 nm, registrant en passos de 10nm (**Figura 52**). Les mesures s'han fet prenent com a referència l'aigua destil·lada al qual se li va assignar una transmissió del 100% per a totes λ .

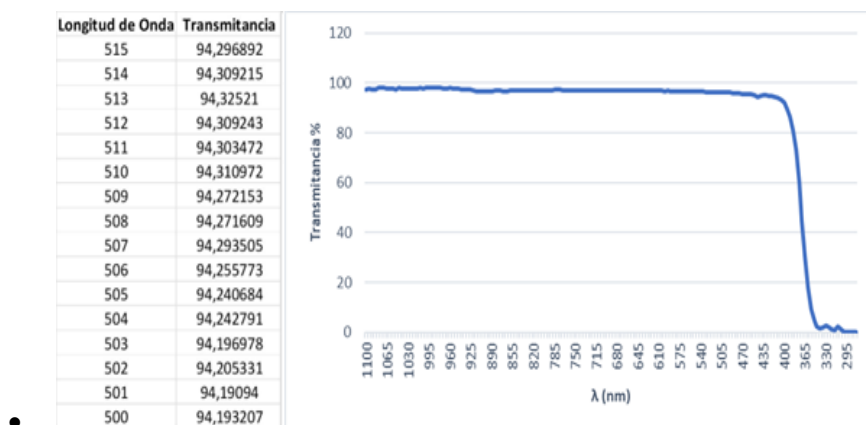


Figura 52. Taula de dades i corba de transmissió obtinguda per a cada λ d'una LIO de la nostra mostra.

D'ací el nostre especial interès, donada la tendència a la fabricació per part dels laboratoris, i implantació per part dels oftalmòlegs, de LIOs FA i que presenten corbes de transmitància que poden ser diferents per a una mateixa λ (**Figura 53**).

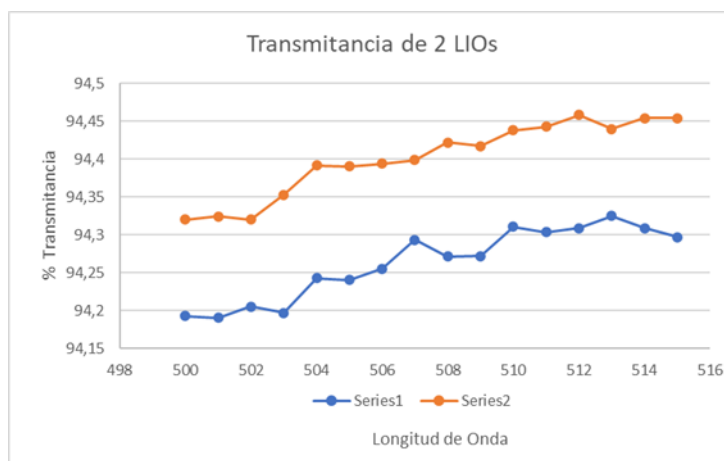


Figura 53. Valors de transmitància de dos LIOs analitzades de la nostra mostra en funció de λ .

3.4. Recollida i Tractament de Dades

3.4.1 Recollida de dades. Protecció i tractament de les dades. Confidencialitat

Per a arrebregar totes les dades de cada pacient i facilitar l'anàlisi estadística d'aquests, s'ha realitzat una taula Excel com a document font inicial, on cada pacient que ha participat en l'estudi ha sigut identificat amb un número clau (pseudonimització) que només l'investigador principal coneixia. L'accés a la informació personal ha quedat restringit a l'investigador principal i els col·laboradors del projecte,

els quals estan sotmesos en deure secret inherent a la seua professió, mantenint la confidencialitat d'aquests.

Les dades arreplegades són confidencials i es processaran conforme a la legislació estatal i europea vigent en matèria de Protecció de Dades de Caràcter Personal i en compliment de les normes ètiques vigents (Declaració de Hèlsinki, Conveni d'Oviedo, Llei 274/2002 d'Autonomia del Pacient, Llei De Protecció de Dades de Caràcter Personal (LOPD) 3/2018 i Llei 14/2007 d'Investigació Biomèdica).

No s'identificarà als pacients en les publicacions que puguen realitzar-se amb els resultats de l'estudi en cap cas.

3.5. Anàlisi Estadístic

Per a l'anàlisi estadística s'ha utilitzat el programa IBM SPSS Statistics, versió 26.0 per a Windows.

El **nivell de significació** estadística emprat per a totes les anàlisis ha sigut el 5% ($\alpha = 0.05$), de manera que qualsevol p-valor menor a 0.05 ens fa rebutjar la hipòtesi nul·la (H_0) i acceptar la hipòtesi alternativa (H_1), la qual cosa és indicatiu que existeixen diferències entre les variables que són estadísticament significatives. Per contra, un p-valor major o igual a 0.05, indica que hi ha relació d'igualtat entre les variables i acceptem H_0 .

No obstant això, si basem les nostres decisions només en aquest resultat, correm el risc d'arribar a conclusions incorrectes, segons diverses publicacions (453,454). Per tant, en els nostres resultats valorarem també altres estadístics, com la grandària de l'efecte i que els resultats obtinguts siguen significatius des del punt de vista de la rellevància clínica.

3.5.1 Anàlisi Descriptiu

Es va realitzar una anàlisi descriptiva de totes les variables arreplegades en l'estudi: mitjana, desviació estàndard (*SD*, de les seues sigles en anglès), mitjana, el valor màxim, mínim i els percentils per a les variables contínues (AV, hora de gitar-se), així com freqüències absolutes i relatives per a les variables categòriques (tipus i grau de cataracta, CS, LS, DS, PS, M, DD, ICS).

Es va analitzar l'homogeneïtat de la mostra per a veure si complia o no els criteris de normalitat i poder aplicar els estadístics adequats en cada cas. La distribució de normalitat de les variables es va realitzar amb el test de *Kolmogorov-Smirnov* per a un nivell de significació del 5% considerant-se la normalitat en la distribució i acceptant la hipòtesi nul·la (H_0) quan el p-valor >0.05 . Si $p < 0.05$ es rebutja la hipòtesi nul·la (H_0), acceptant la hipòtesi alternativa (H_1), i es considera que la distribució no s'ajusta a la normalitat.

A més, es va realitzar una inspecció visual per a comprovar la distribució de les dades i la presència de valors atípics, a través dels diagrames de caixes i els gràfics Q-Q.

3.5.2 Anàlisi Inferencial

El contrast d'hipòtesi de les variables categòriques es va realitzar mitjançant taules de contingència 2x2 que avaluen si les proporcions d'una variable són diferents en funció del valor que adquireixca l'altra variable, mitjançant el test *Chi-Quadrat*, i la força de l'associació entre les variables mitjançant l'estadístic *V de Cramer*.

Per als contrastos d'hipòtesis de les variables contínues entre els dos grups PRE i POST, van ser utilitzats test per a mostres relacionades.

Es va utilitzar el *T Student* quan les variables presentaven una distribució paramètrica, comparant les mitjanes de totes dues mostres. Es va aplicar el *Test de Wilcoxon* en el cas que les variables no presentaren una distribució normal, comparant les mitjanes.

Després de l'anàlisi estadística, les dades d'AV_PRE i AV_POST, no seguien una distribució normal pel que es van aplicar proves no paramètriques per a mostres relacionades (*Test de Wilcoxon*).

Per a valorar si existeix una associació entre la variable resposta i un factor amb la interacció d'una o més covariables, sent que les nostres variables són qualitatives i quantitatives, hem realitzat una anàlisi de covariància (ANCOVA) que compara les mitjanes d'una variable dependent contínua a través de dues o més variables de factor, i determina els efectes de les covariables i les interaccions de la variable i covariable amb els factors.

En el nostre cas, hem analitzat la interacció de la variable dependent AV, enfront del covariable grau d'opacitat, en funció del tipus de cataracta.

El contrast d'hipòtesi i les comparacions precirurgia i postcirurgia de les variables dels 3 estudis s'han fet:

- Si comparem dues variables:
 - Per als contrastos d'hipòtesis de les variables contínues, en ser mostres relacionades, emprem la Prova T, quan les variables presentaven una distribució paramètrica (es compara la mitjana de les dues mostres). En el cas que les dades seguien una distribució no paramètrica, utilitzem la prova dels rangs amb signe de Wilcoxon, on es comparen les mitjanes. Són les proves que hem fet, per exemple, amb les respostes d'abans i després de la cirurgia de les

cataractes, als variables dels diferents ítems del Qüestionari de Pittsburgh.

- El contrast d'hipòtesi de les variables categòriques es va realitzar mitjançant taules de contingència 2x2 i la prova Chi-Quadrat de Pearson per a avaluar si les proporcions d'una variable són diferents en funció del valor que prenga l'altra variable. Avaluarem l'associació i la grandària de l'efecte. Aquesta prova l'hem feta amb la variable prendre medicació en funció del gènere, l'edat o tenir o no cataractes bilaterals.
- Per a variables no relacionades, hem utilitzat la prova U de Mann-Whitney, per a comprovar si hi ha diferències en les respostes a les variables del Qüestionari de Pittsburgh entre diferents grups d'edat.
- Si comparem tres variables:
 - En comparar més de dues variables, hem utilitzat l'anàlisi de la variància, ANOVA, bé d'una via, per a comprovar si una variable independent influeix en una variable dependent, com és el cas de l'ICS en funció de la mena de cataracta o del grau d'opacitat d'aquestes. O bé de dues vies, quan volem analitzar la interacció i dependència de la mateixa variable, ICS, amb les dues variables juntes (tipus de cataracta i grau d'opacitat).
 - En funció de si la mostra és independent o dependent, hem utilitzat l'anàlisi de la variància amb o sense mesures repetides.

- Regressió lineal:

Per a estudiar la relació dels variables quantitatives, tant en el cas de dues variables (regressió simple) com en el cas de més de dues variables (regressió múltiple), aquesta prova ens ajuda a explorar i quantificar la relació entre una variable dependent i una o més variables independents. Els resultats són predictors d'un comportament de la variable dependent mitjançant una equació lineal, tal com hem fet, entre altres, en el cas de l'ICS amb l'IMC.

Capítol IV

Resultats

IV. RESULTATS

En aquest capítol s'exposa l'anàlisi demogràfica de la mostra i s'analitzen els resultats que s'han obtingut en els diferents estudis plantejats en aquesta Tesi Doctoral. En cadascun d'ells, es descriuran les dades demogràfiques de la mostra de població seleccionada, i s'analitzaran amb detall les variables avaluades per a contestar als objectius que ens hem plantejat en el **Capítol II**.

4.1. Caracterització de la mostra de pacients. Dades demogràfiques

Els pacients avaluats van ser derivats a FOM, com a centre de referència d'especialitats oftalmològiques, des de qualsevol hospital de la Comunitat Valenciana, amb un diagnòstic de cataractes. Per aquest motiu, no tenim pacients sans sense patologies i per tant, no podem estimar el percentatge de pacients amb cataractes respecte a la totalitat de la població.

En els estudis 1 i 2 que responen al primer objectiu plantejat, avaluem un total de 479 pacients.

L'estudi 3 plantejat per a respondre al segon objectiu principal inclou 36 pacients que han sigut seleccionats de la mostra total amb cataractes bilaterals.

El total de la mostra (GT) dels estudis 1 i 2 es va dividir en dos grups: aquells que presentaven cataractes bilaterals (GCB) format per 395 subjectes i 84 presentaven cataractes unilaterals (GCU). Dins del

GCU hi havia 3 subgrups en funció del motiu pel qual només presentaven cataractes en un ull. GCUP si el motiu era que ja estaven operats de cataractes d'un ull, compost per 69 subjectes; GCUi si el motiu és que presentaven una cataracta incipient que es va classificar com a N≤1, format per 10 subjectes; i GCUN si el motiu és que no tenen visió en un dels ulls o porten una pròtesi ocular, que incloïa 2 subjectes.

Tots els pacients avaluats eren de raça caucàsica, dels quals el 58% eren del gènere femení. L'edat mitjana dels pacients era de $73 \pm 8,7$ anys i el valor mitjà de l'IMC ($27 \pm 4,3$).

Les dades demogràfiques queden resumides en la **Taula 7**.

Taula 7. Característiques demogràfiques segons el grup de pacients.

Característiques Demogràfiques			
Paràmetre	GT (n=479)	GCB (n=395) (82%)	GCU (n=84) (18%)
Edat (anys)	$73 \pm 8,7$ (40 a 96)	$74 \pm 8,2$ (45 a 96)	$70 \pm 10,6$ (40 a 89)
Gènere:			
Femení	276 (58%)	235 (60%)	41 (51%)
Masculí	203 (42%)	160 (40%)	43 (49%)
IMC (Kg/m²)	$27 \pm 4,3$ (16 a 46)	$27 \pm 4,2$ (16 a 46)	$27 \pm 4,7$ (18 a 36)
Raça:	100%	82%	18%
Caucàsica			
<i>Les variables categòriques estan expressades com a freqüència i percentatge n (%) i les variables quantitatives com la mitjana $\pm$ desviació estàndard (SD) (valor mínim a màxim). IMC: índex massa corporal; GT: grup total; GCB: grup cataractes bilaterals; GCU: grup cataractes unilaterals</i>			

Del GT, 13 pacients que van vindre a la primera visita de cribratge-diagnòstic/basal no van ser intervinguts de cataractes per defunció abans de la cita de quiròfan i 2 van decidir no operar-se.

Les diferents variables les analitzarem d'una banda del total de tota la mostra, GT, i, d'altra banda, dividides en dos grups: el grup GCB i el grup GCU que inclou als pacients amb cataractes unilaterals, siguen del subgrup que siguen.

4.2. Estudi 1

4.2.1 Dades optomètriques i oftalmològiques

La **Taula 8** inclou les dades de BCVA en notació LogMAR de cada ull abans (PRE) i després (POST) de la cirurgia de cataractes. Les AV_PRE d'AU són molt similars i no hi ha diferències significatives entre elles ($Z=-0,426$ $p=0.670$). Si comparem els valors de l'AV_PRE UD vs UE del GCU respecte al GCB, són lleugerament millors i hi ha diferències significatives entre ells ($p<0,01$).

Les AV_POST d'AU són molt similars, però sí que existeixen diferències significatives entre elles ($p<0,01$). Si comparem els valors de l'AV_POST UD vs UE del GCU respecte al GCB, són lleugerament millors i hi ha diferències significatives entre ells ($p<0,01$).

En comparar l'AV_PRE i AV_POST de l'UD i AV_PRE i AV_POST de l'UE, obtenim que hi ha diferències significatives en les mitjanes ($p<0,01$), ja que després de la cirurgia de cataractes es produeix una millora en l'AV ($Z_{UD}=-16,338$) ($Z_{UE}=-16,397$). El signe és negatiu ja que hi ha una disminució del valor numèric de l'AV, perquè està expressada en LogMAR.

Taula 8. Millor Agudeses Visual corregida (BCVA) d'AU PRE i POST cirurgia segons el grup de pacients.

BCVA (LogMAR)							
Mitjana ± SD (valor mínim a màxim)				Percentil 25	Percentil 50	Percentil 75	p-valor^
UD	GT	PRE	0,35 ± 0,35 (0 a 2)	0,15	0,3	0,4	0,000
		POST	0,06 ± 0,18 (-0,08 a 2)	0,0	0,0	0,07	
	GCB	PRE	0,37 ± 0,33 (0,34 a 0,4)	0,19	0,3	0,4	0,000
		POST	0,06 ± 0,19 (0,04 a 0,08)	0,0	0,0	0,07	
	GCU	PRE	0,27 ± 0,44 (0,18 a 0,37)	0,0	0,07	0,3	0,000
		POST	0,05 ± 0,13 (0,02 a 0,08)	0,0	0,0	0,07	
UE	GT	PRE	0,36 ± 0,36 (0 a 2)	0,15	0,15	0,02	0,000
		POST	0,08 ± 0,24 (-0,08 a 2)	0,0	0,02	0,1	
	GCB	PRE	0,37 ± 0,34 (0,34 a 0,4)	0,3	0,3	0,2	0,000
		POST	0,09 ± 0,24 (0,06 a 0,11)	0,0	0,02	0,1	
	GCU	PRE	0,32 ± 0,43 (0,22 a 0,41)	0,4	0,4	0,4	0,000
		POST	0,07 ± 0,22 (0,02 a 0,12)	0,0	0,0	0,05	
Les variables quantitatives estan expressades com la mitjana ± desviació estàndard (SD) (valor mínim a màxim). (^) Test Wilcoxon GT: grup total; GCB: grup cataractes bilaterals; GCU: grup cataractes unilaterals							

En la **Taula 9** s'arregla la classificació de les cataractes mitjançant LOCS III. Del GT, quasi la meitat dels pacients presentaven cataractes nuclears (N) pures, sent les menys prevalents les cataractes corticals (C) pures i les subcapsulars posteriors (P) pures. De les cataractes combinades, trobem en quasi per igual cataractes corticonuclears (CN) i cataractes mixtes (M) (aquelles que tenen una combinació dels tres tipus d'opacitats).

Resultats

Taula 9. Classificació de les cataractes amb LOCS III i la segmentació del grau d'opacitat de cada tipus per a GT.

Classificació cataractes LOCS III						
TIPUS	GRAU	UD n (% del total)	UE n (% del total)	Gènere (femení)	Gènere (masculí)	Rang Edat UD / UE
N	L	27 (5,6%)	33 (6,9%)	15 (5,4%)	12 (5,9%)	60-69 / 70-79
	M	148 (30,9%)	149 (31,1%)	89 (32,2%)	59 (29,1%)	70-79 / 70-79
	S	21 (4,4%)	20 (4,2%)	10 (3,6%)	11 (5,4%)	70-79 / 70-79
	TOTAL	196 (40,9%)	202 (42,2%)	114 (41,3%)	82 (40,4%)	70-79 / 70-79
C	L	3 (0,6%)	6 (1,3%)	0 (0,0%)	3 (1,5%)	60-69 / 70-79
	M	2 (0,4%)	0 (0,0%)	1 (0,4%)	1 (0,5%)	70-79 / -
	S	2 (0,4%)	4 (0,8%)	1 (0,4%)	1 (0,5%)	70-79 / 70-79
	TOTAL	7 (1,5%)	10 (2,1%)	2 (0,7%)	5 (2,5%)	70-79 / 70-79
P	L	2 (0,4%)	3 (0,6%)	1 (0,4%)	1 (0,5%)	40-49 / 50-59
	M	2 (0,4%)	4 (0,8%)	1 (0,4%)	1 (0,5%)	70-79 / 70-79
	S	2 (0,4%)	2 (0,4%)	1 (0,4%)	1 (0,5%)	40-49 / 50-59
	TOTAL	6 (1,3%)	9 (1,9%)	3 (1,1%)	3 (1,5%)	70-79 / 70-79
CN	L	9 (1,9%)	17 (3,5%)	8 (2,9%)	1 (0,5%)	70-79 / 60-69
	M	63 (13,2%)	76 (15,9%)	43 (15,6%)	20 (9,9%)	70-79 / 70-79
	S	8 (1,7%)	11 (2,3%)	4 (1,4%)	4 (2,0%)	70-79 / 60-69
	TOTAL	80 (16,7%)	104 (21,7%)	55 (19,9%)	25 (12,3%)	70-79 / 70-79
M	L	11 (2,3%)	10 (2,1%)	6 (2,2%)	5 (2,5%)	70-79 / 70-79
	M	85 (17,7%)	76 (15,9%)	45 (16,3%)	40 (19,7%)	70-79 / 70-79
	S	45 (9,4%)	47 (9,8%)	25 (9,1%)	20 (9,9%)	70-79 / 70-79
	TOTAL	141 (29,4%)	133 (27,8%)	76 (27,5%)	65 (32,0%)	70-79 / 70-79
PSF		48 (10%)	21 (4,4%)	26 (9,4%)	22 (10,8%)	70-79 / 70-79

Tipus cataracta: N: nuclear, C: cortical, P: subcapsular, NC: nucleocortical, M: mixta, PSF: pseudofaco.

Grau cataracta: L: lleu, M: moderada, S: severa.

En Rang Edat hem seleccionat el rang amb més representació de tipus i grau.

Les variables categòriques estan expressades com a freqüència i percentatge n (%) i la variable quantitativa està expressada com la mitjana ± desviació estàndard (SD)

El 81% (321 pacients) del GCB presenten el mateix tipus de cataractes en AU, sent la més prevalent la N (155 pacients) seguida de la cataracta M (96 pacients).

La cataracta més prevalent por tipus en GT ha sigut, tant binocular com monocularment (40,9% en UD y 42,2% en UE), la N, i la menys prevalent la P (1,3% en UD i 1,9% en UE) (**Figura 54**).

Existeix una associació significativa moderada entre el tipus de cataractes en AU ($\chi^2=692,839$ $p<0.01$) (V de Cramer 0,538).

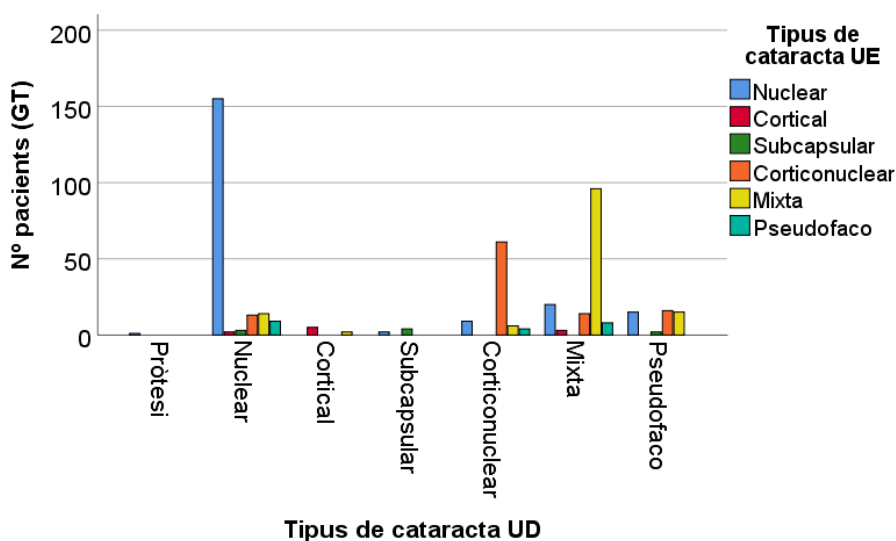


Figura 54. Tipus de cataractes bilaterals més prevalents en GT.

Per grau d'opacitat, les cataractes de grau moderat són les més abundants (237 pacients) amb el 62,6% en UD i en el 63,7% en UE i en 60% dels casos bilaterals (**Figura 55**).

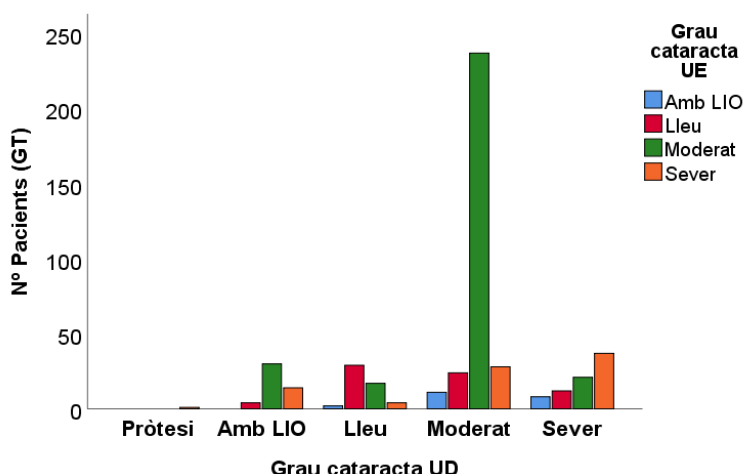


Figura 55. Grau d'opacitat més prevalent de les cataractes bilaterals en GT.

Existeix una associació significativa moderada entre el grau d'opacitat de les cataractes en AU ($\chi^2=178,228$ $p<0.01$) (V de Cramer 0,352).

Per tipus de cataracta i grau d'opacitat en cada ull, existeix una associació significativa alta, tant en l'UD como en l'UE ($\chi^2_{UD}=1004,448$ $p<0.01$) (V de Cramer 0,724) y ($\chi^2_{UE}=548,990$ $p<0.01$) (V de Cramer 0,618) (**Figura 56 i Figura 57**).

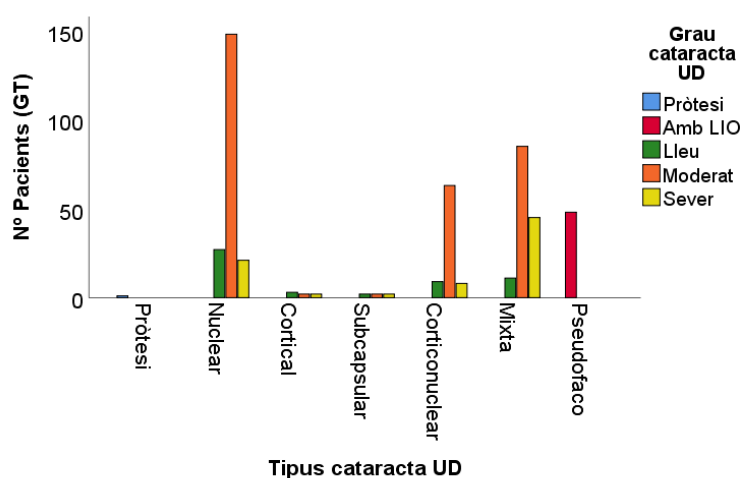


Figura 56. Tipus i Grau d'opacitat més prevalent de les cataractes UD en GT.

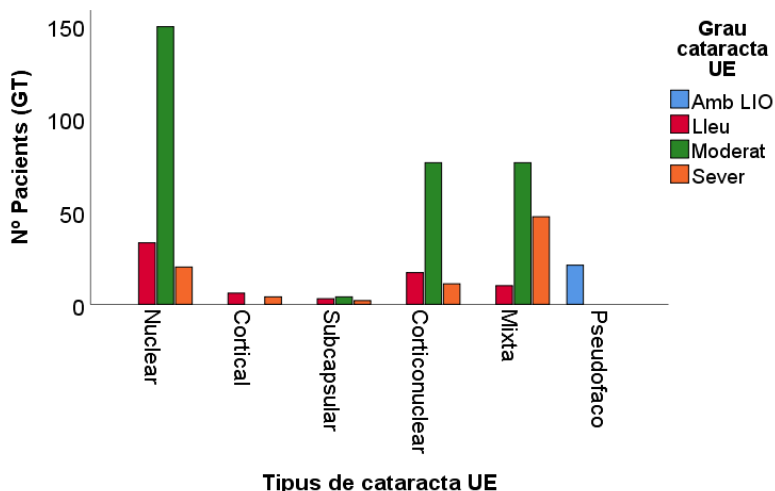


Figura 57. Tipus i Grau d'opacitat més prevalent de les cataractes UE en GT.

Per a valorar la relació de l'AV amb el tipus i grau d'opacitat de la cataracta, realitzem una anàlisi factorial i en la prova de Levene d'igualtat de variàncies s'aprecia que les variàncies poden considerar-se heterogènies en els quatre mètodes d'estimació utilitzats.

Per a l'UD, si observem la prova d'anàlisi de variàncies (ANOVA) s'aprecia que existeixen diferències significatives en AV LogMAR ($p < 0,05$) en funció del tipus de cataracta, del grau de la mateixa i també en funció de la interacció entre totes dues variables, amb una grandària de l'efecte (η^2 parcial) que ronda entre 0,038 i 0,063. El model té la capacitat d'explicar la variable dependent al 36.5% (R^2 ajustada).

En les proves de comparacions múltiples en funció de la mena de cataractes, s'aprecien diferències significatives ($p < 0,001$) entre: les cataractes N i les M i PSF; les cataractes C i les M; les cataractes P i PSF; les cataractes CN i M i PSF; i les cataractes M i PSF. En les comparacions múltiples en funció del grau de cataracta, existeixen diferències significatives ($p < 0,001$) entre tots els graus de cataracta excepte entre el grau L i amb LIO.

En la prova d'ANOVA per a l'UE, s'aprecia que existeixen diferències significatives ($p < 0,001$) en AV LOGMAR en funció del grau de cataracta, però no en funció del tipus, i tampoc en funció de la interacció entre totes dues variables independents tipus de cataracta i grau d'opacitat. La grandària de l'efecte, no obstant això, és xicotet (Eta parcial= 0,014). El model té la capacitat d'explicar la variable dependent al 22.9% (R^2 ajustada).

Per a aquest ull, únicament és necessari observar les comparacions a posteriori de grau de cataracta ja que la resta de comparacions no són significatives. En les comparacions múltiples en funció del grau de cataracta, existeixen diferències significatives ($p < 0,001$) entre tots els graus de cataracta excepte entre el grau L i amb LIO, com ocorria en l'UD.

En la **Figura 58** i **Figura 59** observem que, la cataracta que produeix un empitjorament més brusc en l'AV en passar de grau lleu a moderat és la P. Les cataractes M i N produeixen un empitjorament progressiu en augmentar el grau d'opacitat, però amb una disminució acusada d'AV en passar de grau moderat a sever. Les cataractes C pures, són les menys invalidants a nivell d'AV, fins i tot en graus severos. La millor AV s'obté, òbviament en PSF.

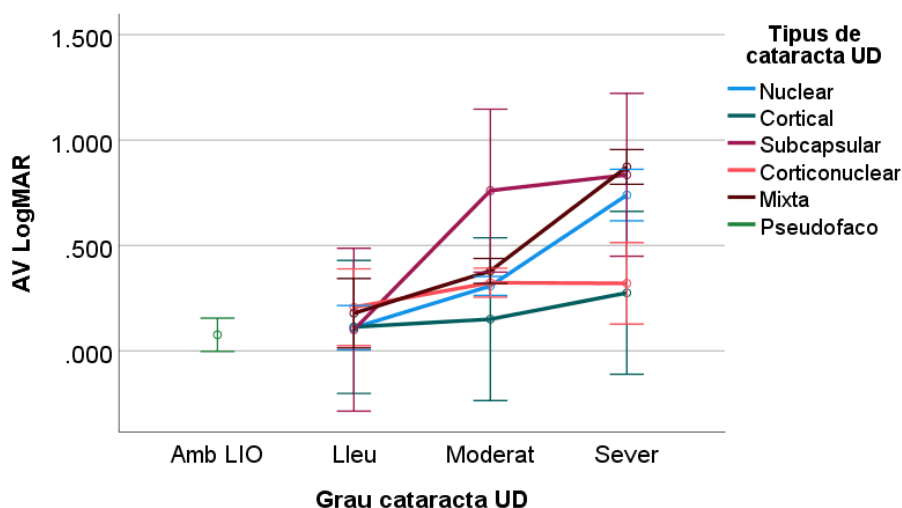


Figura 58. Variació de l'AV en funció dels factors tipus i grau de les cataractes de l'UD en GT. Les mitjanes no estimables no s'han representat.

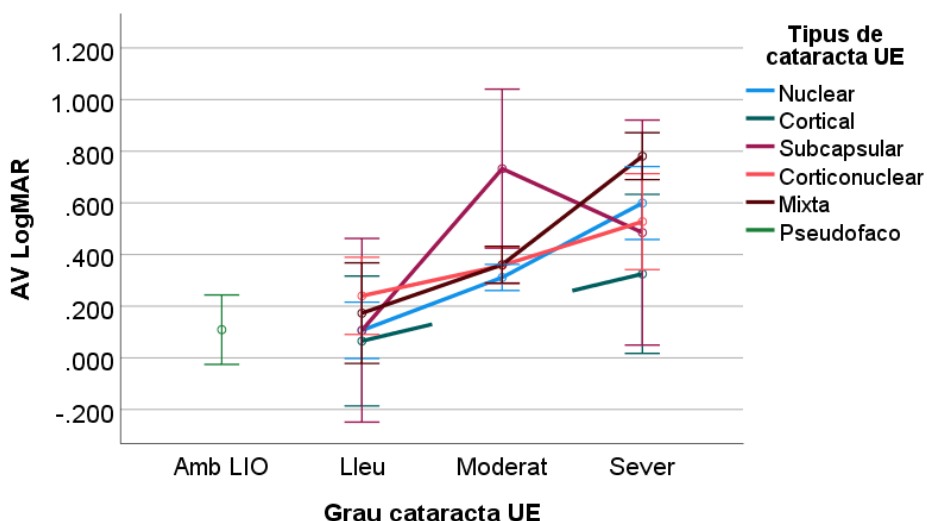


Figura 59. Variació de l'AV en funció dels factors tipus i grau de les cataractes de l'UE en GT. Les mitjanes no estimables no s'han representat.

Els valors d'AV en funció de la interacció del tipus de cataracta i grau d'opacitat per a cada ull, s'arreglen a la **Taula 10**.

Taula 10. Anàlisi de l'AV per a cada tipus i grau de les cataractes en AU.

Valors AV per a cada tipus i grau de cataracta			
Variable dependent AV LogMAR			
TIPUS	GRAU	Mitjana ± SD UD	Mitjana ± SD UE
N	L	0.10 ± 0.09	0.11 ± 0.11
	M	0.31 ± 0.17	0.31 ± 0.20
	S	0.74 ± 0.47	0.60 ± 0.50
	TOTAL	0.32 ± 0.26	0.31 ± 0.26
C	L	0.11 ± 0.11	0.07 ± 0.06
	M	0.15 ± 0.00	-
	S	0.28 ± 0.18	0.33 ± 0.05
	TOTAL	0.17 ± 0.12	0.17 ± 0.14
P	L	0.10 ± 0.07	0.11 ± 0.04
	M	0.76 ± 0.34	0.73 ± 0.59
	S	0.84 ± 0.97	0.49 ± 0.47
	TOTAL	0.57 ± 0.59	0.47 ± 0.49
CN	L	0.21 ± 0.15	0.24 ± 0.16
	M	0.32 ± 0.21	0.36 ± 0.22
	S	0.32 ± 0.15	0.53 ± 0.30
	TOTAL	0.31 ± 0.20	0.36 ± 0.23
M	L	0.18 ± 0.13	0.17 ± 0.10
	M	0.38 ± 0.29	0.36 ± 0.32
	S	0.87 ± 0.58	0.78 ± 0.63
	TOTAL	0.52 ± 0.46	0.49 ± 0.49
PSF	Con LIO	0.08 ± 0.15	0.11 ± 0.37
	TOTAL	0.08 ± 0.15	0.11 ± 0.37
TOTAL	Con LIO	0.08 ± 0.15	0.11 ± 0.37
	L	0.14 ± 0.12	0.15 ± 0.13
	M	0.33 ± 0.22	0.34 ± 0.25
	S	0.76 ± 0.55	0.68 ± 0.55
	TOTAL	0.35 ± 0.35	0.36 ± 0.36
La variable quantitativa està expressada com la mitjana ± desviació estàndard (SD)			

Per a poder analitzar la relació entre el tipus de cataracta i grau d'opacitat de les mateixes en funció de l'edat, hem segmentat la mostra per Rangs d'Edat de la següent manera: 60-69, 70-79, 80-89, 90-99.

El rang d'edat més representat tant per tipus com per grau d'opacitat és el de 70-79 anys. En el rang de 90-99 anys, no hi ha cataractes de tipus P ni de grau lleu en AO. I per contra, la cataracta tipus P és més prevalent en els rangs d'edat més baixos, de 40-49 en UD i 50-59 en UE. Quan analitzem les variables amb el test Chi-quadrat *($p < 0,05$) trobem una associació significativa alta, tant en l'UD com en l'UE entre el tipus de cataracta i grau d'opacitat en pràcticament tots els rangs d'edat i en el GT, excepte en els rangs d'edat extrems (40-49 i 90-99) com pot veure's en la **Taula 11**.

Taula 11. Associació i grandària de l'efecte entre Tipus i Grau d'opacitat per Rangs d'Edat.

Associació entre Tipus de cataracta i Grau d'opacitat per Rangs d'Edat		
Rang Edat		(p-valor Efecte)
40 - 49	Grau vs Tipus OD	$\chi^2 = 15,000$ $p = 0,91$
	Grau vs Tipus OI	$\chi^2 = 6,700$ $p = 0,153$
50 - 59	Grau vs Tipus OD	$p = 0,000$ $V_c = 0,709$
	Grau vs Tipus OI	$p = 0,000$ $V_c = 0,710$
60 - 69	Grau vs Tipus OD	$p = 0,000$ $V_c = 0,651$
	Grau vs Tipus OI	$p = 0,000$ $V_c = 0,636$
70 - 79	Grau vs Tipus OD	$p = 0,000$ $V_c = 0,725$
	Grau vs Tipus OI	$p = 0,000$ $V_c = 0,620$
80 - 89	Grau vs Tipus OD	$p = 0,000$ $V_c = 0,666$
	Grau vs Tipus OI	$p = 0,000$ $V_c = 0,649$
90 - 99	Grau vs Tipus OD	$\chi^2 = 1,556$ $p = 0,459$
	Grau vs Tipus OI	$\chi^2 = 2,36$ $p = 0,327$
Tots els Rangs	Grau vs Tipus OD	$p = 0,000$ $V_c = 0,724$
	Grau vs Tipus OI	$p = 0,000$ $V_c = 0,618$
Test Chi-Quadrat *($p < 0,05$) indicant el tamany de l'efecte amb V de Cramer (V_c) en els casos que presenten associació.		

Per gènere, la cataracta CN és la més prevalent, tant en homes com en dones. Quan analitzem la variable tipus de cataracta en funció de l'edat i del gènere amb el test Chi-Quadrat $^*(p<0,05)$, trobem resultats diferents segons siga l'UD o l'UE (**Figura 60 i Figura 61**). Per a l'UD, existeixen diferències significatives en el tipus de cataracta en funció de l'edat, en el grup dels homes $^*(p=0,014)$. No obstant això, no ocorre amb el grup de les dones ($\chi^2 = 199,584$ $p=0,686$), ni si considerem l'associació de la mena de cataracta amb l'edat sense segmentar la mostra per gènere ($\chi^2 = 307,156$ $p=0,145$). Per a l'UE, no existeixen diferències significatives en el tipus de cataracta en funció de l'edat, en el grup dels homes ($\chi^2 = 222,714$ $p=0,085$) ni en el de les dones ($\chi^2 = 231,418$ $p=0,148$). No obstant això, apareix una associació significativa si considerem el tipus de cataracta amb l'edat sense segmentar la mostra per gènere $^*(p=0.022)$, tal com hem vist més amunt.

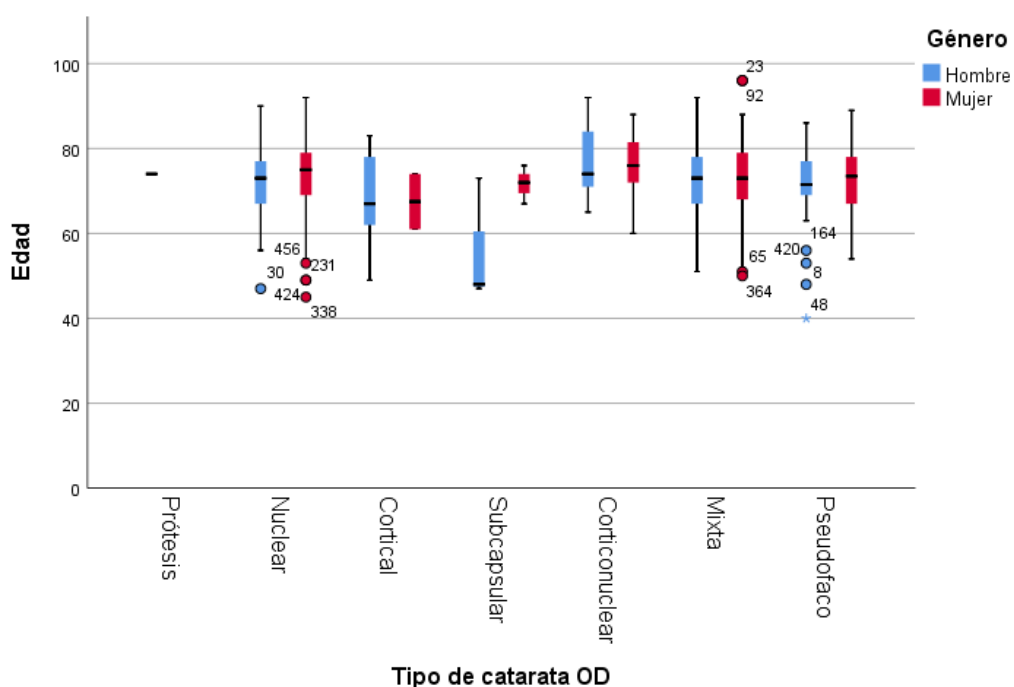


Figura 60. Tipus de cataractes en UD en funció de l'edat agrupades por gènere en GT.

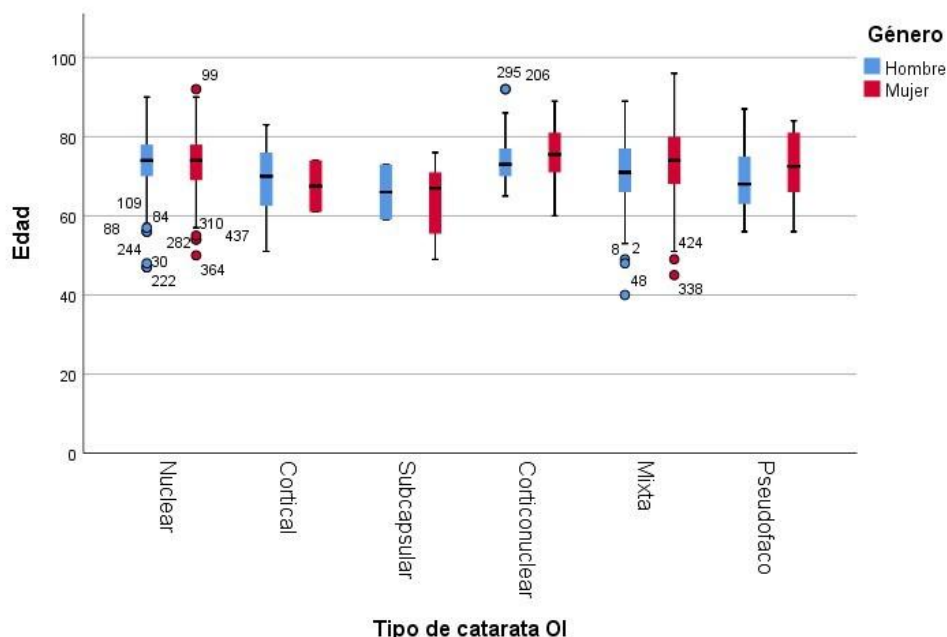


Figura 61. Tipus de cataractes en UE en funció de l'edat agrupades per gènere en GT.

4.2.2 Qualitat del son

4.2.2.1 Dades relatives als costums de son

La **Taula 12** mostra les variables relacionades amb els costums de son. El 45,7% (219) de la mostra refereixen que dormen acompanyats/as per una altra persona en el mateix llit, seguit del grup que dormen a soles i que representen el 41,8% (200) del total. Respecte a les variants de dormir només, bé siga en la mateixa habitació, però en llits separats, o bé siga en diferents habitacions només ocorre en el 6,3% de la mostra. El 66,6% dels pacients refereix que s'alcen durant la nit per a anar al bany (nictúria).

Del GT, 14 pacients (2,9%) utilitzen un dispositiu de pressió positiva contínua en la via aèria (CPAP) per a dormir.

Taula 12. Variables relacionades amb els costums de son.

Costums de Son			
	GT	GCB	GCU
Hora de gitar-se (hh:mm)	0:01 $\pm$ 0,35 (23.30 a 0:00)	0:12 $\pm$ 0,35 (23:05 a 1:19)	23:08 $\pm$ 1,14 (23:30 a 0:00)
Percentil 25	0:00	0:00	0:00
Percentil 50	22:00	22:00	01:30
Percentil 75	23:00	23:00	23:00
Us CPAP (Sí)	14 (2,9%)	11 (2,8%)	3 (3,6%)
Dormir acompanyat/da	219 (45,7%)	178 (45,1%)	41 (48,8%)
Nicturia (Sí)	319 (66,6%)	267 (67,6%)	52 (61,9%)
Medicació (Sí)	140 (29,2%)	124 (31,4%)	16 (19%)
Despertador (Sí)	64 (13,4%)	50 (12,7%)	14 (16,7%)
<i>Les variables categòriques estan expressades com freqüència i percentatge n (%) i les variables quantitatives estan expressades como la mitjana $\pm$ desviació estàndar (SD) (valor mínim a màxim). GT: grup total; GGCB: grup cataractes bilaterals; GCU: grup cataractes unilaterals </i>			

El 71% refereix que no pren medicació per a dormir i tampoc la tenen prescrita en el seu tractament farmacològic habitual. La medicació prescrita habitual del 29,2% restant queda arreplegada en la **Taula 13**.

Entre aquells que sí que prenen medicació, la més habitual és l'Orfidal (Pfizer, Irlanda) (4,4%), encara que hi ha un 4,6% dels pacients que refereixen que prenen medicació per a dormir, però no la tenen prescrita per ordre mèdica

Taula 13. Tipus de medicació prescrita per ordre mèdica.

Tipus de Medicació		
	n	%
CAP	340	71.0%
ALPRAZOLAM	6	1.3%
ANSIUM	1	0.2%
BESITRAN	1	0.2%
DEPRAX	2	0.4%
DIAZEPAM	18	3.8%
DORMICUM	1	0.2%
AL MENOS DOS	8	1.6%
FLUOXETINA	1	0.2%
GABAPENTINA	1	0.2%
LEXATIN	2	0.4%
LORAZEPAM	14	2.9%
LORMETAZEPAM	1	0.2%
MIRTAZAPINA	1	0.2%
NOCTAMID	1	0.2%
NS/NC	22	4.6%
ORFIDAL	21	4.4%
PALEXIA	1	0.2%
RIBOTRIL	1	0.2%
RIVOTRIL	1	0.2%
SEDOTIME Y	1	0.2%
SOMNOVIT	2	0.4%
STILNOX	3	0.6%
SUMIAL	1	0.2%
TEPAZEPAM	1	0.2%
TRANQUIMAZIN	15	3.1%
TRANSILIUM	5	1.0%
TRAZODONA	1	0.2%
VALIUM	1	0.2%
ZOLPIDEM	5	1.0%

No obstant això, existeix una associació significativa entre prendre medicació i el gènere ($p < 0,05$), l'edat ($p < 0,05$) i tenir cataractes bilaterals ($p < 0,05$). Són les dones les que prenen més medicació per a dormir i aquells pacients que tenen cataractes bilaterals enfront de tenir-les només en un ull (**Taula 14**). Respecte a l'edat, és en el rang dels 70-79 anys quan més medicació es pren (14,8%), augmentant el seu consum a partir del rang dels 60-69 anys. Existeixen, a més,

diferències significatives en l'edat dels pacients que prenen medicació enfront dels quals no prenen, sent quasi 3 anys més majors.

Taula 14. Medicació en funció del gènere i les cataractes bilaterals o unilaterals.

Medicació					
Gènere		Cataractes		p-valor	Mitjana ± SD
		Bilaterals	Unilaterals		
Home	Sí	32 (15,8%)	5 (2,5%)	0,207	-
	No	128 (63,1%)	38 (18,7%)		-
Dona	Sí	92 (33,3%)	11 (4,0%)	0,132	-
	No	143 (51,8%)	30 (10,9%)		-
Total	Sí	124 (25,9%)	16 (3,3%)	0,024*	-
	No	271(56,6%)	68(14,2%)		-
Edat	Sí	-	-	0,001^	74,9 ± 7,2
	No	-	-		72,1 ± 9,2

*Les variables categòriques estan expressades com freqüència i percentatge n (%) i les variables quantitatives estan expressades com la mitjana ± desviació estàndar (SD) (valor mínim a màxim).
Chi-Quadrat *p-valor < 0,05 per a variable nominal i **Prova T** per a mostres independents ^p-valor < 0,05 per a la variable numèrica.*

Respecte a l'hora de gitar-se, s'observa que, en general, l'hora mitjana és les 0.00 ± 0.35 h. La **Figura 62** reflecteix els resultats sobre l'hora de gitar-se respecte al GCB i GC, el gènere i els rangs d'edat dins del GT.

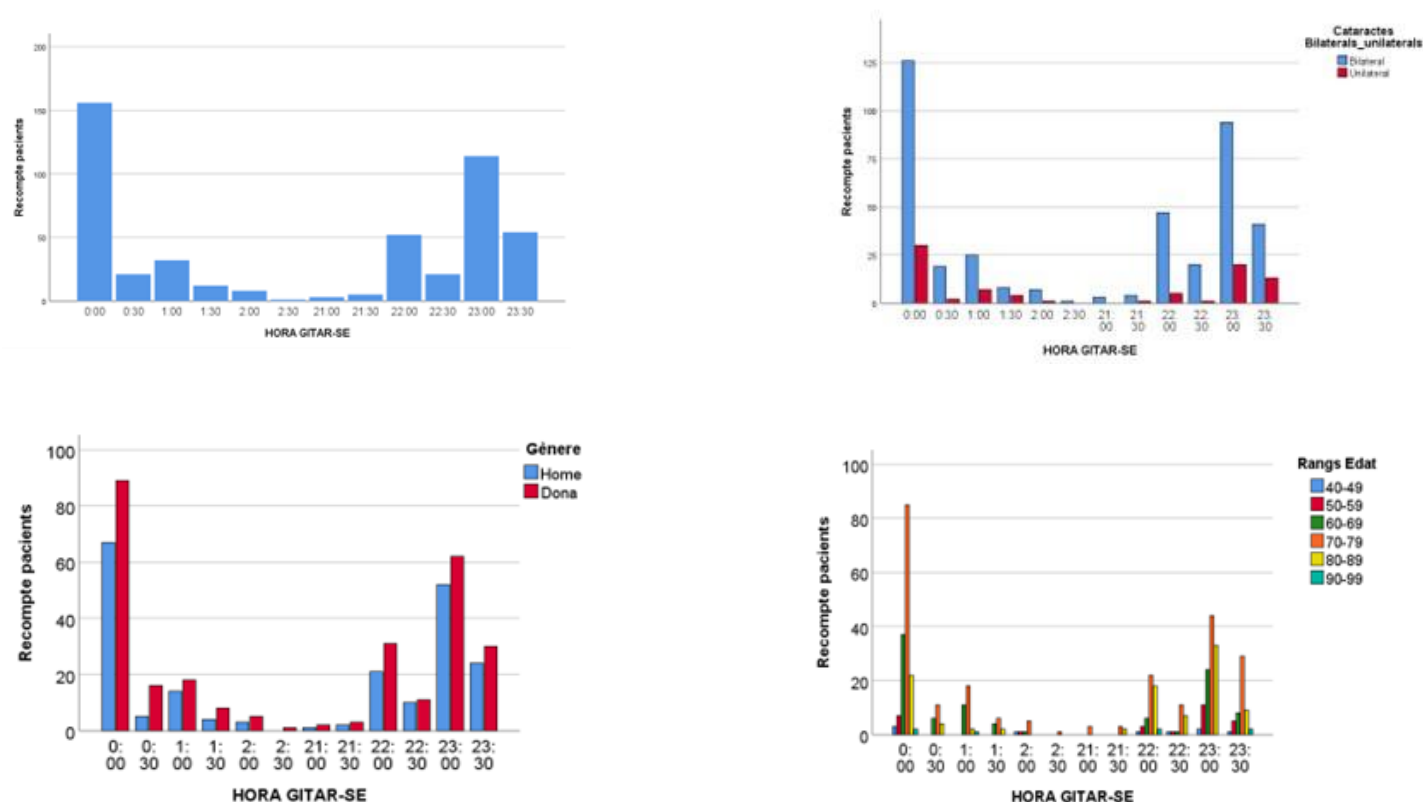


Figura 62. Gràfiques que mostren la relació entre l'hora de gitar-se al llit i diferents factors. A dalt-dreta, hora més usual de gitar-se en GT. Dalt-esquerra hora de gitar-se segons si les cataractes són o no bilaterals. Baix-dreta hora de gitar-se en funció del gènere i baix-esquerre hora de gitar-se i la seua relació amb els diferents rangs d'edat.

Observem que el GCB es gita més tard que el GCU ($p=0,446$), les dones (18,6%) ho fan més tard que els homes (14,0%) ($p=0,919$) i per rang d'edat el grup de 70-79 anys ($p=0,180$), encara que en cap dels casos hi haja una associació significativa amb l'hora de gitar-se. Només el 13,4% (64) utilitzen el despertador per a alçar-se al matí.

4.2.2.2 Dades relatives al Qüestionari de Pittsburgh

Respecte a les diferents àrees avaluades sobre la qualitat del son, la **Taula 15** arreplega els resultats de freqüència i percentatge que han donat els pacients a les dues respostes més extremes de cada ítem i els valors mitjans de les respostes de tots els ítems del qüestionari i de la puntuació total, que indica l'ICS. Aquests resultats corresponen al GT, al GCB i al GCU.

S'observen diferències significatives entre els valors PRE i POST de tots els ítems del qüestionari Pittsburgh, excepte en la presa de medicació, M i les PG.

Respecte als valors de son PRE cirurgia, el 35,1% (168) dels pacients refereix que dormen més de 7h cada nit (LS) i el 7,9% (38) va referir dormir poc (menys de 5h). Més de la meitat de la mostra, 57,4%, presenten una EHS major al 85% el que es tradueix en una percepció de CSS bastant bona en el 61% dels casos i només un 2,7% presenta somnolència diürna que li impedeix realitzar les seues activitats habituals (DD). Quant a les PS, només uns pocs subjectes refereixen que siga de manera reiterada més de 3 vegades a la setmana, sent la més habitual la nictúria.

Taula 15. Ítems del qüestionari PSQI per a GT, GCB i GCU i diferències entre els valors PRE i POST.

PSQI							
Respostes extremes			GT (100%)	GCB (82,5%)	GCU (17,5%)	p-valor (pre-post)	Mitjana ± SD
CSS	PRE	Bastant bona Bastant roïna	292 (61,5%) 76 (15,9%)	240 (50,1%) 67 (14%)	52 (10,9%) 9 (1,9%)	p=0.025^	1,13 ± 0,759 (0 a 3)
	POST	Bastant bona Bastant roïna	294 (61,4%) 77 (16,1%)	242 (50,5%) 68 (14,2%)	52 (10,9%) 9 (1,9%)		1,12 ± 0,745 (0 a 3)
LS	PRE	≤15 min. ≥60 min.	180 (37,6%) 75 (15,7%)	150 (31,3%) 63 (13,2%)	30 (6,3%) 12 (2,5%)	p=0.000^	1,14 ± 1,088 (0 a 3)
	POST	≤15 min. ≥60 min.	183 (38,2%) 61 (12,7%)	153 (31,9%) 49 (10,2%)	30 (6,3%) 12 (2,5%)		1,08 ± 1,047 (0 a 3)
DS	PRE	>7h <5h	168 (35,1%) 38 (7,9%)	145 (36,7%) 32 (8,1%)	23 (27,4%) 6 (7,1%)	p=0.001^	1,02 ± 0,938 (0 a 3)
	POST	>7h <5h	169 (35,3%) 32 (6,7%)	146 (30,5%) 26 (5,4%)	23 (4,8%) 6 (1,3%)		0,99 ± 0,912 (0 a 3)
EHS	PRE	>85% <65%	275 (57,4%) 60 (12,5%)	225 (57%) 48 (12,2%)	50 (59,5%) 12 (14,3%)	p=0.003^	0,77 ± 1,056 (0 a 3)
	POST	>85% <65%	275 (57,4%) 54 (11,3%)	225 (47%) 42 (8,8%)	50 (10,4%) 12 (2,5%)		0,75 ± 1,031 (0 a 3)
PS	PRE	< 1 vegada/setmana ≥ 3vegades/setmana	319 (67%) 6 (1,3%)	259 (65,6%) 5 (1,3%)	60 (71,4%) 1 (1,2%)	p=0.157	1,23 ± 0,564 (0 a 3)
	POST	< 1 vegada/setmana ≥ 3vegades/setmana	321 (66,6%) 6 (1,3%)	261 (54,5%) 5 (1%)	60 (12,5%) 1 (0,2%)		1,23 ± 0,562 (0 a 3)
M	PRE	Sí No	140 (29,2%) 339 (70,8%)	124 (31,4%) 271 (68,6%)	16 (19%) 68 (81%)	p=0.157	0,92 ± 1,334 (0 a 3)
	POST	Sí No	140 (29,2%) 323 (65,3%)	124 (31,4%) 247 (51,6%)	16 (19%) 66 (13,8%)		0,92 ± 1,329 (0 a 3)
DD	PRE	Cap ≥ 3vegades/setmana	339 (70,8%) 13 (2,7%)	272 (68,9%) 13 (2,7%)	67 (79,8%) 0 (0%)	p=0.003^	0,45 ± 0,790 (0 a 3)
	POST	Cap ≥ 3vegades/setmana	341 (71,2%) 11 (2,3%)	274 (57,2%) 11 (2,3%)	67 (14,0%) 0 (0%)		0,43 ± 0,765 (0 a 3)
ICS	PRE	Valor màxim Valor mínim	63 (13,2%) (4) 0 (0%) (0)	51 (10,6%) (4) 15 (3,1%) (1)	12 (2,5%) (4) 0 (0%) (17)	p=0.000*	6,63 ± 3,83 (0 a 20)
	POST	Valor màxim Valor mínim	71 (14,8%) (4) 1 (0,2%) (17)	59 (12,3%) (4) 0 (0%) (1)	12 (2,5%) (4) 1 (0,2%) (17)		6,49 ± 3,71 (0 a 20)
Les variables categòriques estan expressades com freqüència i percentatge n (%) i les variables quantitatives estan expressades como la mitjana ± desviació estàndard (SD) (valor mínim a màxim). Test Wilcoxon (p<0,05)^ en variables ordinals i Prova T per a mostres relacionades (p<0,05)* en la variable quantitativa. GT: grup total; GCB: grup cataractes bilaterals; GCU: grup cataractes unilaterals; PSQI: test de Pittsburgh de qualitat del son.							

Si valorem l'associació de l'ICS amb cadascun dels ítems del qüestionari obtenim que en tots els casos existeix una associació significativa.

Si analitzem si existeix una associació entre l'IMC i l'ICS, observem que sí que existeix una correlació baixa ($r=0,122$), encara que significativa, entre totes dues variables ($p<0,05$) (**Figura 63**).

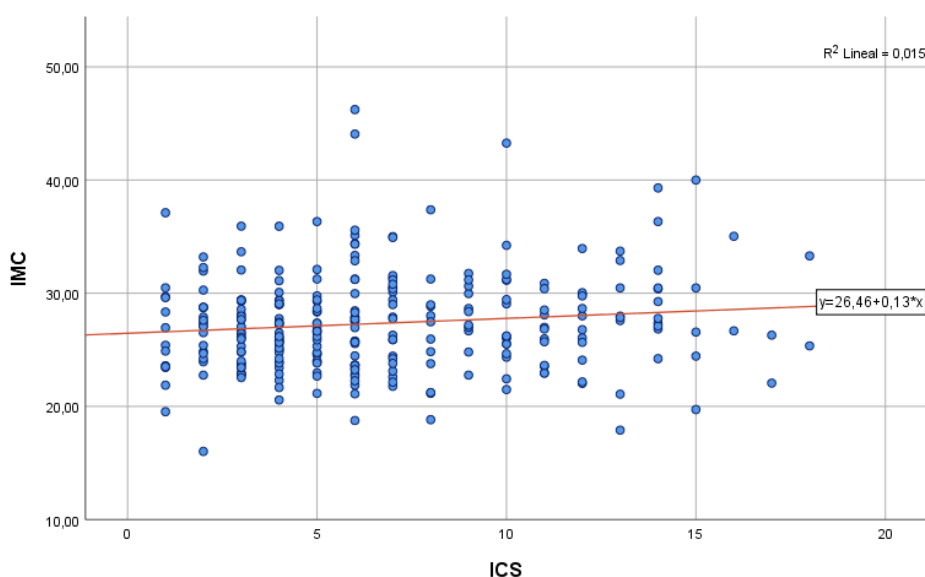


Figura 63. Correlació entre l'Índex de Massa Corporal (IMC) i l'Índex de Qualitat de Son (ICS).

En la **Taula 16** estan arreplegats els subapartats del qüestionari de Pittsburgh i la seua possible associació amb el gènere i l'edat dels pacients.

Quan examinem si la puntuació que donen homes i dones en cada ítem que conforma el qüestionari de Pittsburgh està associada al gènere, observem que, de manera significativa ($p<0.05$), les dones tenen una millor percepció de la qualitat del seu son i un son més eficient que els homes. No obstant això, tarden més a adormir-se i prenen més medicació que els homes. L'ICS està associat significativament al gènere ($p<0,05$).

Taula 16. Ítems del qüestionari PSQI i la seua associació amb el gènere i edat dels pacients.

PSQI vs Gènere i Rangs d'Edat												
ÍTEMS PSQI PRE		GÈNERE			RANGS D'EDAT							p-valor Efecte
		Home	Dona	p-valor Efecte	40- 49	50- 59	60- 69	70- 79	80- 89	90- 99	Tots	
CSS	≤1	167	204	p=0.031*	7	22	72	186	77	7	371	U=18746,5 p=0,309
	>1	36	72	V _c =0,099	2	6	26	52	22	0	108	
LS	≤1	151	158	p=0.000*	4	20	61	159	59	6	309	U=25792,0 p=0,744
	>1	52	118	V _c =0,177	5	8	37	79	40	1	170	
DS	≤1	148	192	χ ² =0,634	5	18	68	170	72	7	340	U=21890,5 p=0,205
	>1	55	84	p=0,426	4	10	30	68	27	0	139	
EHS	≤1	169	206	p=0.024*	8	25	79	191	66	6	375	p=0,012^
	>1	34	70	V _c =0,103	1	3	19	47	33	1	104	
PS	≤1	149	197	χ ² =0,238	5	17	69	178	71	6	346	U=21079,0 p=0,155
	>1	54	79	p=0,625	4	11	29	60	28	1	133	
M	≤1	166	173	p=0.000*	9	24	72	167	60	7	339	p=0,004^
	>1	37	103	V _c =0,207	0	4	26	71	39	0	140	
DD	≤1	183	232	χ ² =3,747	8	22	87	210	81	7	415	U=13682,0 p=0,696
	>1	20	44	p=0,053	1	6	11	28	18	0	64	
ICS	≤5	116	103	p=0.000*	5	12	51	112	34	5	219	U=30822,0 p=0,119
	>5	87	173	V _c =0,197	4	16	47	126	65	2	260	

Per al gènere, **Test Chi-Cuadrado** *(p<0,05) indicant la grandària de l'efecte con **V de Cramer (V_c)** en els casos que presenten associació

Per a l'edat, **Test U Mann-Whitney** ^ (p<0,05). **PSQI**: test Pittsburgh de qualitat del son

Hem analitzat mitjançant el *test U de Mann-Whitney* si hi havia diferències entre puntuar més o menys alt en cadascun dels ítems del test en funció de l'edat dels pacients. Els resultats són que en l'EHS i en la M si que s'observa una associació significativa amb l'edat, sent el rang dels 70-79 anys els que millor puntuen (p<0,05), la qual cosa indica que tenen un son més efectiu i prenen menys medicació per a dormir.

L'ICS no presenta una associació significativa amb l'edat (p>0,05).

Quan analitzem si l'ICS depèn dels factors tipus i grau de la cataracta, s'aprecia en els resultats de l'ANOVA que no existeixen diferències significatives en la puntuació total del Pittsburgh en funció del tipus de cataracta (F_{UD} =1706 p=0,148), (F_{UE} =1056 p=0,378), com en el

Resultats

grau d'opacitat ($F_{UD} = 0,985$ $p=0,374$), ($F_{UE} = 0,152$ $p=0,859$), així com en la interacció de tots dos factors ($F_{UD} = 1459$ $p=0,170$), ($F_{UE} = 1113$ $p=0,353$). En aquesta línia, la grandària de l'efecte es mostra xicoteta, i el model és capaç d'explicar únicament el 7% de la variància de la variable dependent.

En la **Figura 64** i **Figura 65**, s'observen els resultats gràfics de l'anàlisi factorial entre els factors tipus i grau de cataracta en cada ull i la variable dependent ICS. La cataracta de tipus P és la que presenta una puntuació més alta i per tant pitjor ICS, seguit per la cataracta C. En el cas de les opacitats que més afecten el nucli del cristal·lí, els resultats en la puntuació total del Pittsburgh mantenen una regularitat que a penes canvia amb el grau d'opacitat.

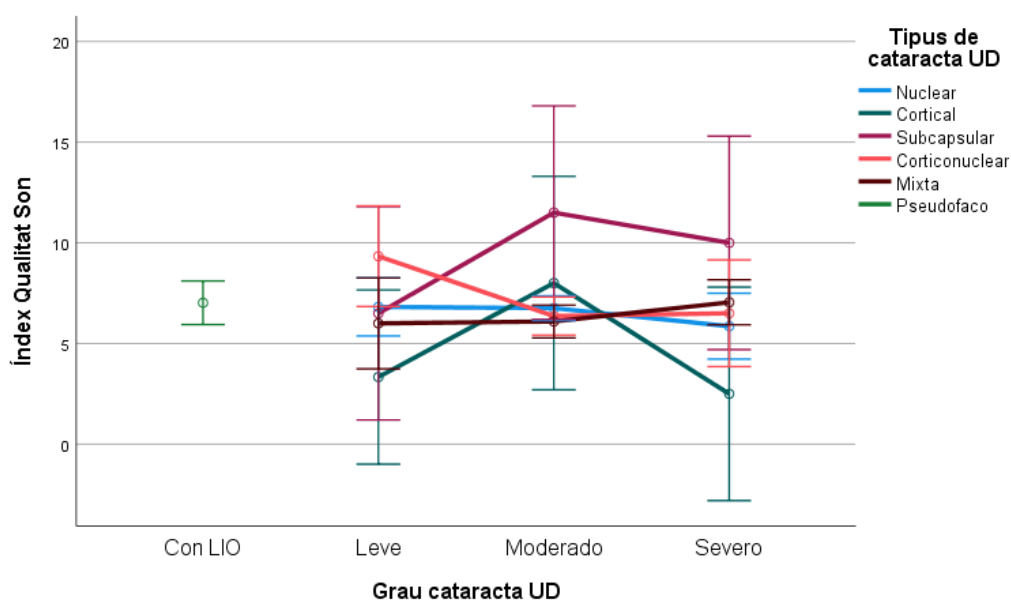


Figura 64. Relació de l'Índex de Qualitat del Son (ICS) amb els factors tipus i grau de cataracta de l'UD. Les mitjanes no estimables no s'han representat.

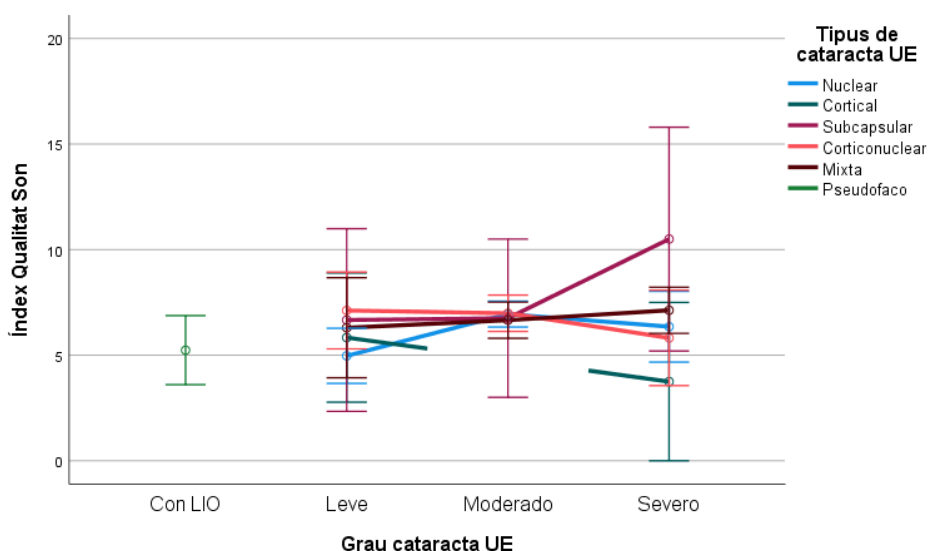


Figura 65. Relació de l'Índex de Qualitat del Son (ICS) amb els factors tipus i grau de cataracta de l'UE. Les mitjanes no estimables no s'han representat.

En la **Figura 66**, s'observen els resultats gràfics de l'ANOVA de l'ICS agrupat per gènere en funció de si els pacients pertanyien al GCB vs GCU.

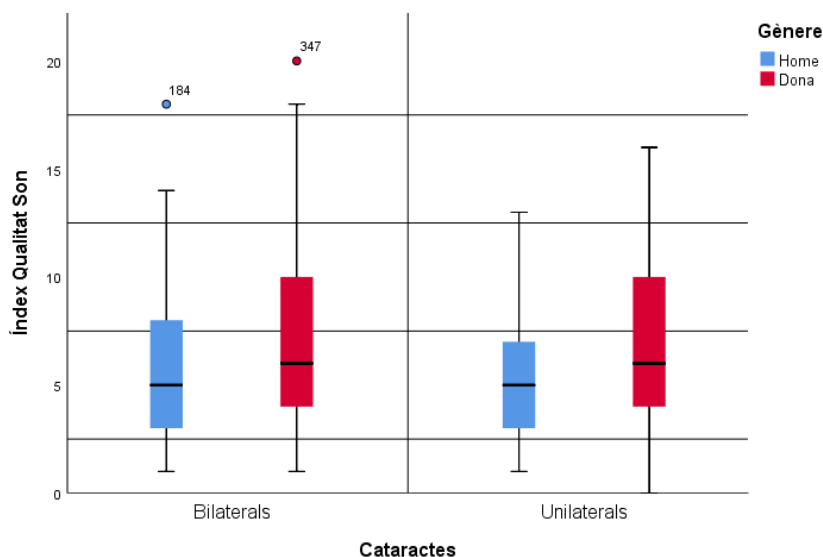


Figura 66. Anàlisi de l'Índex de Qualitat del Son (ICS) agrupat per gènere segons els pacients pertanyen al grup amb cataractes bilaterals (GCB) vs al grup amb cataractes unilaterals (GCU).

Són les dones amb cataractes bilaterals les que presenten una puntuació més alta d'ICS. No obstant això, en l'anàlisi ANOVA factorial s'aprecia que no existeixen diferències significatives en la puntuació d'ICS en funció de si les cataractes són bilaterals o unilaterals ($F=0,464$ $p=0,496$), així com en la interacció de tots dos factors ($F=0,190$ $p=0,663$), però sí en l'agrupació per gènere $^*(F=13,634$ $p=0,000)$. En aquesta línia, la grandària de l'efecte es mostra xicotet ($\text{Eta parcial}= 0,042$), i el model és capaç d'explicar el 36% de la variància de la variable dependent (R^2 ajustada).

Quan analitzem si l'ICS agrupat per gènere, depèn del factor tipus de cataracta, s'aprecia que les dones obtenen una puntuació d'ICS més alta respecte als homes, siga com siga el tipus de cataracta que presenten (**Figura 67 i Figura 68**).

En els resultats de l'anàlisi estadística ANOVA es torna a confirmar que existeixen diferències significatives en la puntuació de l'ICS en funció del gènere $^*(F=7,141$ $p=0,008)$, com en l'anàlisi anterior, com també en la mena de cataracta en un dels ulls ($F_{UD}=1,297$ $p=0,257$), $^*(F_{UE}=2,266$ $p=0,047)$. No obstant això, no hi ha una significació estadística en la interacció de tots dos factors ($F_{UD}=1,114$ $p=0,349$), ($F_{UE}=0,532$ $p=0,712$), ($F_{UD*UE}=1,459$ $p=0,170$). En aquesta línia, la grandària de l'efecte es mostra xicotet ($\text{Eta parcial}= 0,138$), i el model és capaç d'explicar la variable dependent al 57% (R^2 ajustada).

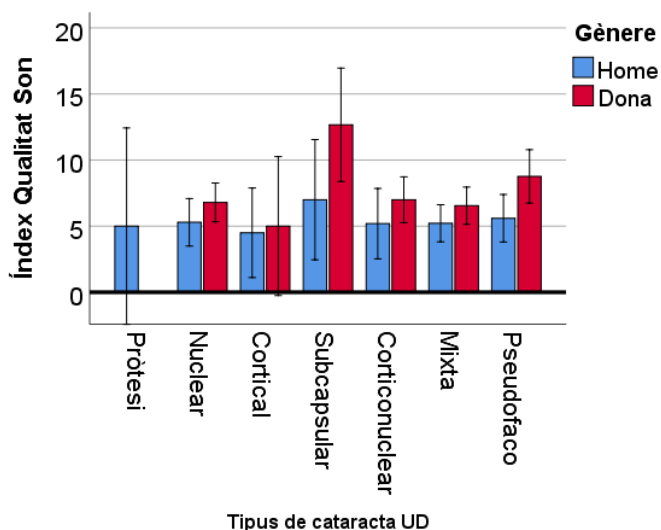


Figura 67. Índex de Qualitat de Son (ICS) agrupat per gènere segons els diferents tipus de cataractes en UD.

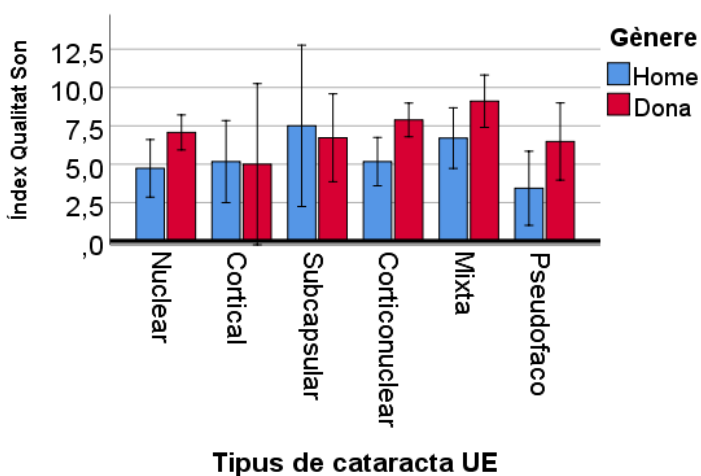


Figura 68. Índex de Qualitat de Son (ICS) agrupat per gènere segons els diferents tipus de cataractes en UE.

4.2.3 Caracterització Òptica de les LIO

La caracterització òptica de les LIO proporciona una informació objectiva y quantitativa que és necessària per a comprendre el seu funcionament como implant que substitueix al cristal·lí en el sistema visual humà després de la cirurgia de les cataractes.

En la **Taula 17**, s'arreglen els diferents tipus de LIOs que s'han implantat en els subjectes participants del nostre estudi, i s'observa una gran variabilitat, ja que com vam dir anteriorment, cada cirurgia és el que selecciona el tipus i la potència de la LIO implantada, en funció de les característiques oculars de cada pacient.

Taula 17. Tipus de LIOs emprades en GT i les seues principals característiques.

Tipus de LIOs					
Nom Comercial	Disseny	Potència (D)	Filtre	Ø Òptica (mm)	Tipus
Ophtec Quadrimax	Biconvexa Asfèrica	20,5	Groc	6	Monofocal
B&L Akreos	Esfèrica	20,5	UV	6	Monofocal
B&L Envista	Asfèrica	20,5	UV	6	Monofocal
Medicontur Bi-flex 877PAY	Biconvexa Asfèrica	20,5	Groc	6	Monofocal
Alcon Clareon	Asfèrica	20,5	UV i Groc	6	Monofocal
Alcon Acrysof IQ	Asfèrica			6	Monofocal
Hoya Vivinex iSert	Asfèrica	20,5	Groc		Monofocal
Hoya Nanex MultiSert	Biconvexa Asfèrica	20,5	UV	6	Monofocal
Tecnis Eyhance	Biconvexa Asfèrica	20,5	UV	6	Monofocal

Respecte a les dades postquirúrgiques, en la **Taula 18** s'arreglen els tipus de LIO i les potències que s'han utilitzat en GT.

La LIO més utilitzada en GT ha sigut la B&L Envista i el valor mitjà de la potència emprada és $21,5 \pm 3,3$ D.

Un total de 50 pacients ja havien sigut operats de l'UD i 22 de l'UE quan van vindre a la visita, per la qual cosa desconexim el nom comercial de la LIO que portaven i la potència d'aquesta, encara que sí que es va avaluar el tipus de LIO i si portaven o no filtre per a la llum blava. Tots ells portaven una LIO monofocal i esfèrica, que és l'usual en les cirurgies realitzades en la SS.

Taula 18. Tipus de LIOs i potències mitjanes emprades en el GT.

Tipus (nom comercial) i Potència de LIOs				
TIPUS	UD		UE	
	N (%)	Potència (D)	N (%)	Potència (D)
Medicontur Bi-flex 877PAY	55 (11,5)	21,7 ± 2,8	56 (11,7)	21,9 ± 2,6
Ophtec Quadrimax	41 (8,6)	21,7 ± 2,8	45 (9,4)	21,3 ± 2,4
Alcon MN60	1 (0,2)	22	0 (0)	-
B&L Envista	117 (24,4)	21,8 ± 3,9	118 (27,7)	21,7 ± 4,0
B&L Akreos	35 (7,3)	21,1 ± 4,3	43 (10,1)	21,1 ± 3,9
Alcon Clareon	52 (10,9)	21,7 ± 3,2	50 (11,7)	21,2 ± 3,0
Alcon Acrysof	2 (0,4)	20,8 ± 0,4	6 (1,4)	21,7 ± 2,0
Hoya Vivinex Isert	69 (14,4)	21,3 ± 2,7	76 (15,9)	21,8 ± 2,5
Hoya Nanex	5 (1)	20,8 ± 0,8	5 (1)	20,9 ± 1,0
Tecnis Eyhance	28 (5,8)	21,2 ± 3,6	27 (5,6)	21,7 ± 3,5
Total	405 (84,6)	21,5 ± 3,3	426 (88,9)	21,5 ± 3,3
No operat	24(5)	-	31 (6,5)	-
LIO desconeguda	50 (10,4)	-	22 (4,6)	-
Total	74 (15,4)	-	53 (11,1)	-
Les variables categòriques estan expressades com freqüència i percentatge n (%) i la variable quantitativa està expressada com la mitjana ± desviació estàndard (SD).				

Transmitància de les LIO

En la **Figura 69** hem representat el percentatge de transmissió de les LIO més utilitzades en aquesta Tesi Doctoral per a cada λ .

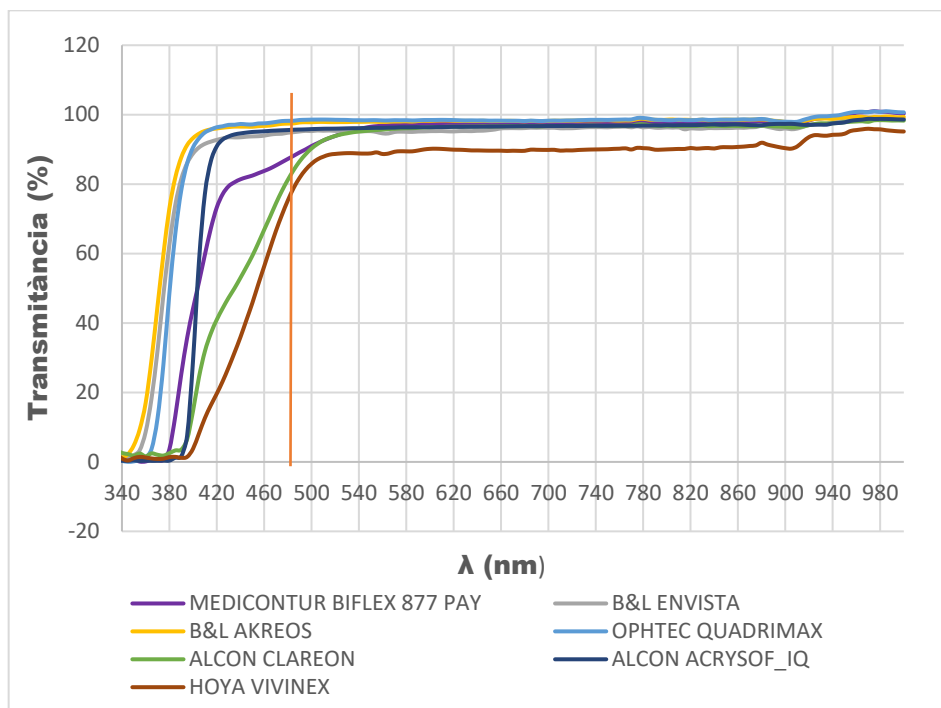


Figura 69. Corbes de transmissió de les LIOs utilitzades en esta Tesi Doctoral.

Si seleccionem les sis més emprades (**Figura 70**), observem que hi ha tres LIOs amb una transmissió més alta en les λ curtes i en general, en totes les λ , i altres tres que presenten transmissió menor en les λ curta (coincideix que són les FA).

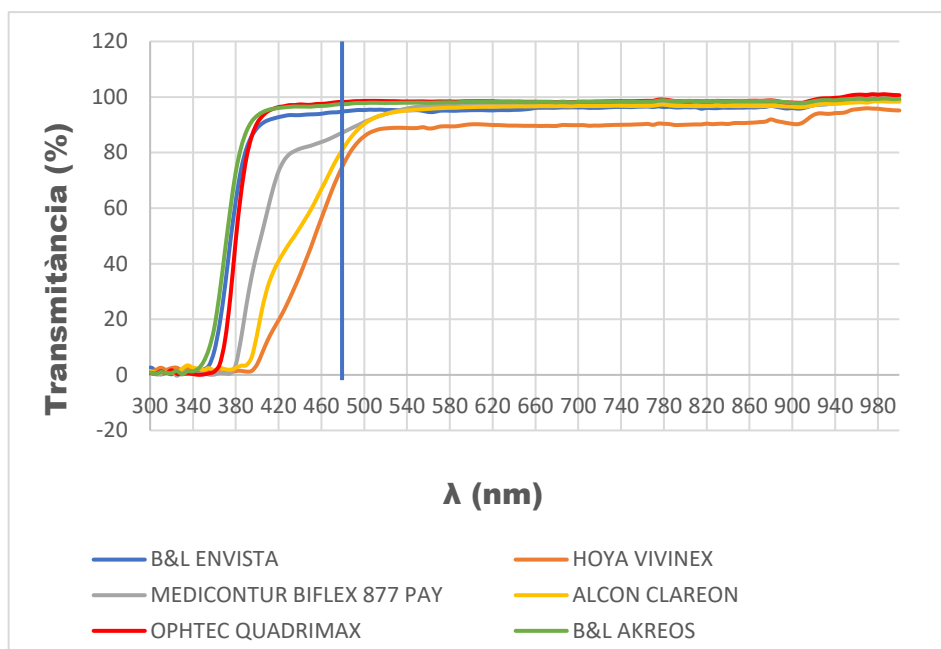


Figura 70. Corbes de transmittància de les LIOs més implantades.

Si analitzem mitjançant un ANOVA factorial, si existeix una associació entre l'ICS obtingut amb el Qüestionari Pittsburgh i el tipus de LIO implantada, obtenim que no existeixen diferències significatives en la puntuació de l'ICS en funció del tipus de LIO implantada en l'UD, ($F=1,048$ $p=0,400$), ni en l'UE ($F=1,390$ $p=0,209$), ni en la combinació de les LIOs dels dos ulls ($F=1,353$ $p=0,120$) (**Figura 71 i Figura 72**).

S'observa que els valors més baixos i regulars de l'ICS en els dos ulls són amb les LIO Alcon Clareon, B&L Envista i Medicontur Biflex.

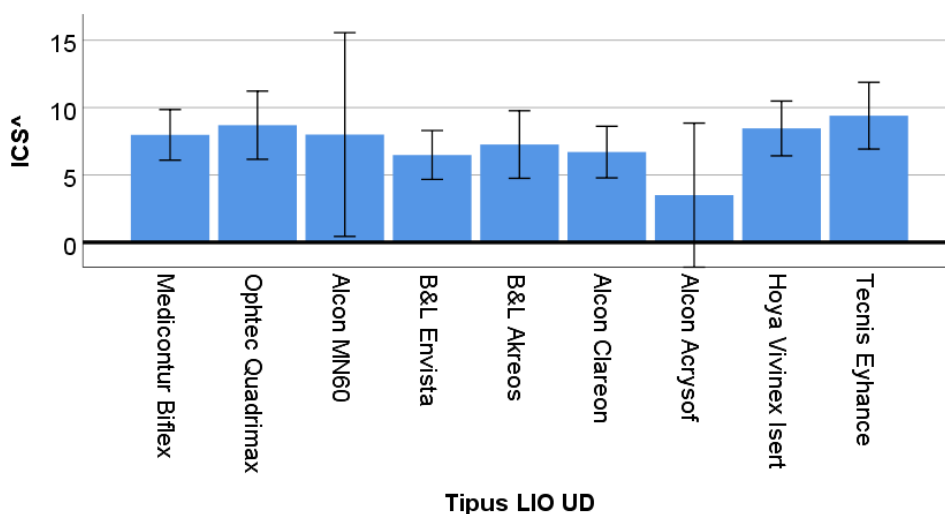


Figura 71. Índex de Qualitat de Son (ICS) postquirúrgic segons el tipus de LIO de l'UD.

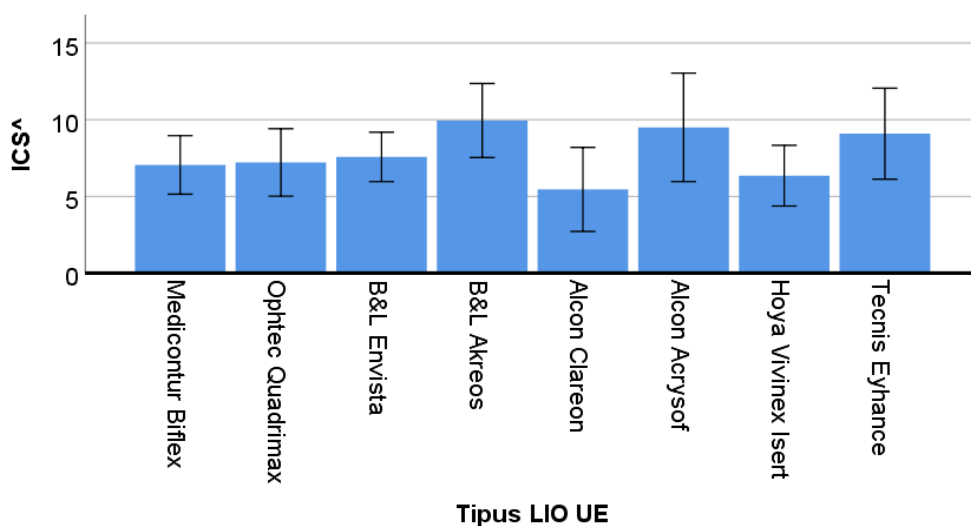


Figura 72. Índex de Qualitat de Son (ICS) postquirúrgic segons el tipus de LIO de l'UE.

Si agrupem les LIOs de cada ull en dos grups, en funció del tipus de filtre que porten, LIOs FUV i LIOs FA, i analitzem amb el test d'U de Mann-Whitney si influeix en el valor de l'ICS o en algun dels ítems sobre la qualitat del son obtingut amb el Qüestionari Pittsburgh,

Resultats

obtenim que no existeix una associació significativa en cap dels casos. ICS ($U_{UD}=20988,500$ $p=0,379$; $U_{UE}=21670,00$ $p=0,949$), CSS ($U_{UD}=21747,00$ $p=0,755$; $U_{UE}=20346,500$ $p=0,195$), LS ($U_{UD}=20950,00$ $p=0,343$; $U_{UE}=21118,500$ $p=0,593$), DS ($U_{UD}=21325,500$ $p=0,522$; $U_{UE}=20773,500$ $p=0,405$), EHS ($U_{UD}=21445,00$ $p=0,566$; $U_{UE}=20462,00$ $p=0,245$), PS ($U_{UD}=20387,500$ $p=0,093$; $U_{UE}=21343,00$ $p=0,688$), M ($U_{UD}=20869,00$ $p=0,239$; $U_{UE}=20413,500$ $p=0,192$), DD ($U_{UD}=20003,500$ $p=0,135$; $U_{UE}=20668,500$ $p=0,270$).

Si repetim l'anàlisi agrupant per separat els tres tipus de LIOs dins del grup de LIOs FA (Medicontur Biflex, Alcon Clareon, Hoya Vivinex Isert), obtenim de nou que no existeix una associació significativa en cap dels casos amb l'ICS ni els amb la resta dels ítems sobre la qualitat del son obtingut amb el Qüestionari Pittsburgh (**Taula 19**).

Taula 19. Ítems del qüestionari PSQI la seua associació amb els diferents tipus de LIOs utilitzades segmentant las LIO FA en tres tipus.

PSQI vs Tipus de LIO FA				
ÍTEMS PSQI POST	Medicontur Biflex (p-valor)	Alcon Clareon (p-valor)	Hoya Vivinex (p-valor)	
CSS	$U_{UD}=6172,5$ $p=0,791$	$U_{UD}=5912,0$ $p=0,928$	$U_{UD}=7617,5$ $p=0,601$	
	$U_{UE}=6426,5$ $p=0,419$	$U_{UE}=5341,5$ $p=0,116$	$U_{UE}=8885,5$ $p=0,525$	
LS	$U_{UD}=6056,5$ $p=0,646$	$U_{UD}=5855,0$ $p=0,845$	$U_{UD}=7776,5$ $p=0,837$	
	$U_{UE}=6550,0$ $p=0,615$	$U_{UE}=5742,0$ $p=0,494$	$U_{UE}=8725,5$ $p=0,417$	
DS	$U_{UD}=5611,5$ $p=0,186$	$U_{UD}=5709,5$ $p=0,627$	$U_{UD}=7696,5$ $p=0,733$	
	$U_{UE}=6108,5$ $p=0,192$	$U_{UE}=5624,0$ $p=0,359$	$U_{UE}=8813,5$ $p=0,493$	
EHS	$U_{UD}=5527,0$ $p=0,115$	$U_{UD}=5851,5$ $p=0,831$	$U_{UD}=7805,5$ $p=0,867$	
	$U_{UE}=6112,0$ $p=0,170$	$U_{UE}=6066,5$ $p=0,946$	$U_{UE}=8806,0$ $p=0,462$	
PS	$U_{UD}=6291,0$ $p=0,989$	$U_{UD}=5784,5$ $p=0,702$	$U_{UD}=7756,5$ $p=0,784$	
	$U_{UE}=6373,5$ $p=0,344$	$U_{UE}=6057,5$ $p=0,926$	$U_{UE}=8893,0$ $p=0,517$	
M	$U_{UD}=6094,0$ $p=0,651$	$U_{UD}=5741,5$ $p=0,624$	$U_{UD}=7445,0$ $p=0,379$	
	$U_{UE}=6691,5$ $p=0,773$	$U_{UE}=5624,0$ $p=0,298$	$U_{UE}=9061,5$ $p=0,719$	
DD	$U_{UD}=6010,0$ $p=0,517$	$U_{UD}=5690,5$ $p=0,539$	$U_{UD}=7601,0$ $p=0,556$	
	$U_{UE}=6648,0$ $p=0,696$	$U_{UE}=6084,0$ $p=0,971$	$U_{UE}=8928,0$ $p=0,544$	
ICS	$U_{UD}=6090,5$ $p=0,704$	$U_{UD}=5828,0$ $p=0,811$	$U_{UD}=7851,0$ $p=0,937$	
	$U_{UE}=6537,0$ $p=0,613$	$U_{UE}=6067,5$ $p=0,952$	$U_{UE}=9166,0$ $p=0,880$	
Test U Mann-Whitney $^{\wedge}(p<0,05)$. PSQI: test Pittsburgh de qualitat del son				

4.3. Estudi 2

Per a este segon experiment s'ha seleccionat la mateixa sèrie continua de pacients descrits en l'**Estudi 1** remesos al nostre centre.

4.3.1 Dades optomètriques i oftalmològiques

Estes dades són les mateixes que ja hem analitzat en l'apartat **4.2.1** ja que corresponen a la mateixa mostra de població.

4.3.2 Cronotip

En este segon estudi hem determinat el cronotip en la mateixa mostra de població GT (479 pacients). En la **Taula 20** s'arrepleguen les variables relacionades amb el cronotip.

Taula 20. Resum descriptiu de les variables relacionades amb el cronotip.

Variables relacionades amb el Cronotip		
	Mitjana $\pm$ SD	N (%)
Son Laborals	7,37 $\pm$ 1,41 (3,5 a 12,5)	--
Son No Laborals	7,49 $\pm$ 1,43 (3,5 a 12,5)	--
Centre Son	3,77 $\pm$ 0,74 (0,18 a 0,37)	--
Son Mitjà	7,39 $\pm$ 1,39 (3,5 a 12,5)	--
Rang Duració Son	$\leq 6h$	93 (19,4%)
	$> 6 < 10 h$	364 (76%)
	$\geq 10h$	22 (4,6%)
Tipus Cronotip	Matutí Extrem	1 (0,2%)
	Matutí	144 (30,1%)
	Normal	325 (67,8%)
	Vespertí	8 (1,7%)
	Vespertí Extrem	1 (0,2%)

Les variables categòriques estan expressades com freqüència i percentatge n (%) i les variables quantitatives estan expressades como la mitjana $\pm$ desviació estàndard (SD) (valor mínim a màxim).

En analitzar-les observem, que la mitjana d'hores que dormen els pacients en dies laborals i no laborals, són molt similars, però en fer la prova T per a mostres relacionades, obtenim que sí que existeixen diferències significatives entre elles ($t = -5,413$ $p < 0,00$), amb el signe negatiu perquè els dies no laborals s'adorm una poc més que en els dies laborals (**Figura 73**). Respecte al rang d'hores que dormen a partir dels valors del son mitjà, s'obté que les tres quartes parts dels pacients dormen de 6 a 10 h.

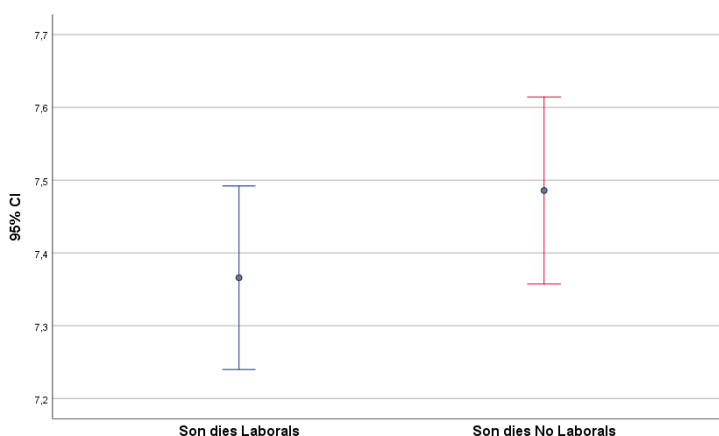


Figura 73. Representació de les hores de son en dies laborals i no laborals amb un IC 95%.

Respecte al JLS el 89% dels nostres pacients no presenten, perquè tenen els mateixos horaris de son tots els dies de la setmana. Només l'11% presenten algun canvi els dies no laborals però que no implica una diferència rellevant ($JLS < 2h$ $p = 0,468$).

En la **Figura 74** s'observa el valor del son mitjà en h, per als diferents rangs d'edat dels subjectes de la mostra i agrupat per gènere. És a partir dels 80 anys quan augmenta la mitjana d'hores de son, sent a més major en dones que en homes, contràriament al que succeeix dels 50 als 80, on són els homes els que més hores dormen.

Per aquest motiu, en la **Figura 75** s'observa una tendència a l'augment del centre de son segons els subjectes es fan més majors.

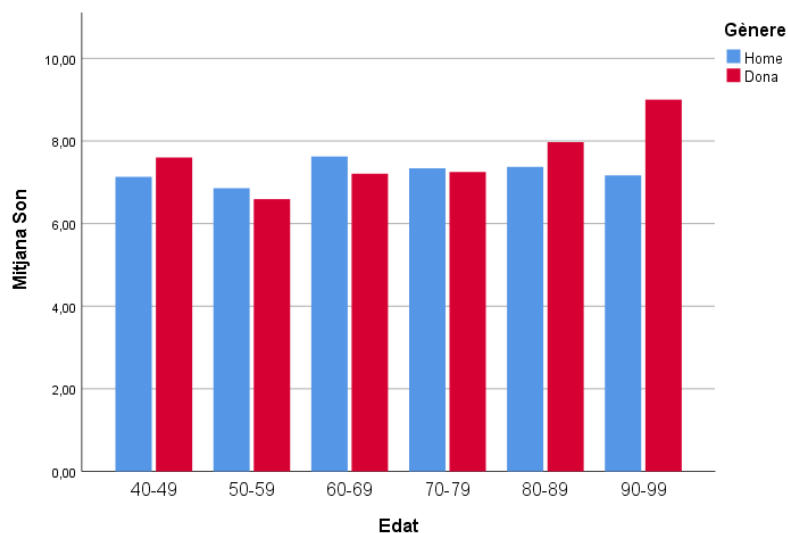


Figura 74. Mitjana son agrupat per gènere per a diferents rangs d'edat.

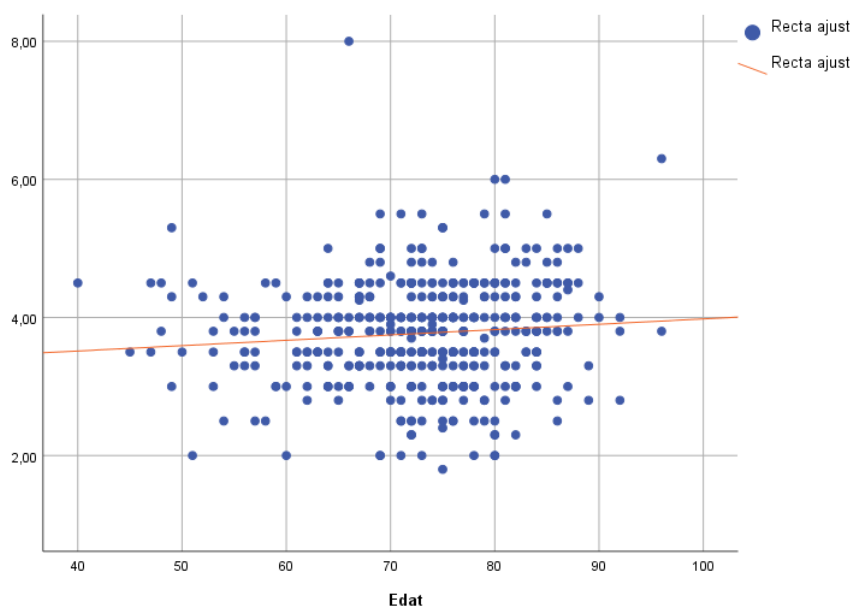


Figura 75. Centre de Son en funció de l'edat.

Resultats

En la **Taula 21** s'arreglen els tipus de cronotip segons el gènere i per als diferents rangs d'edat de GT.

Quan analitzem la variable cronotip en funció del gènere i de l'edat amb el test amb el test Chi-Quadrat $^*(p<0,05)$, trobem que no existeixen diferències significatives en el tipus de cronotip en funció del gènere ($\chi^2 = 3,179$ $p=0,528$), ni en segmentar la mostra per rangs d'edat ($\chi^2 = 19971$ $p=0,460$).

Tampoc existeix una associació significativa entre l'IMC i el tipus de cronotip en l'anàlisi ANOVA factorial ($F=0,693$ $p=0,557$).

Tabla 21. Tipus de cronotip i la seua associació amb el gènere i edat dels pacients.

Cronotip vs Gènere i Rangs d'Edat											
CRONOTIP	RANGS D'EDAT										Edat Mitjana $\pm$ SD
	Home	Dona		40-49	50-59	60-69	70-79	80-89	90-99	Tots	
MATUTÍ EXTREM	-	1		-	-	1	-	-	-	1	69
MATUTÍ	60	84		2	11	32	73	25	1	144	72,06 $\pm$ 8,81
NORMAL	140	185		7	17	63	162	71	5	325	73,18 $\pm$ 8,71
VESPERTÍ	2	6		-	-	1	3	3	1	8	79,25 $\pm$ 8,70
VESPERTÍ EXTREM	1	-		-	-	1	-	-	-	1	66
TOTS	203	276	p-valor $\chi^2=3,18$ $p=0,528$	9	28	98	238	99	7	479	p-valor $\chi^2=19971$ $p=0,460$
Test Chi-Cuadrado $^*(p<0,05)$ Per a l'edat, Test U Mann Whitney $^*(p<0,05)$.											

La **Taula 22** mostra les variables relacionades amb els costums de son relacionades amb l'hora de gitar-se per a cada tipus de cronotip.

Taula 22. Tipus de cronotip i les seues associacions amb l'hora de gitar-se dels pacients.

Costums de Son	
Cronotip	Hora de gitar-se (hh:mm) $\pm$ SD
Matutí Extremo	23:00
Matutí	23:15 $\pm$ 0,25
Normal	23:30 $\pm$ 0,30
Vespertí	0:15 $\pm$ 0,05
Vespertí Extrem	00:00
<i>La variable quantitativa està expressada com la mitjana $\pm$ desviació estàndard (SD).</i>	

Si Si analitzem si existeix una associació entre l'ICS obtingut amb el Qüestionari Pittsburgh i el tipus de cronotip obtingut amb el Qüestionari Munich mitjançant un ANOVA factorial, s'obté que existeixen diferències significatives en la puntuació d'ICS en funció del tipus de cronotip *(F=10580 p=0,00), encara que la grandària de l'efecte es mostra xicotet (Eta parcial= 0,082).

En la **Figura 76** s'observa que conforme el cronotip es fa més vespertí, es produeix un augment en el valor de l'ICS.

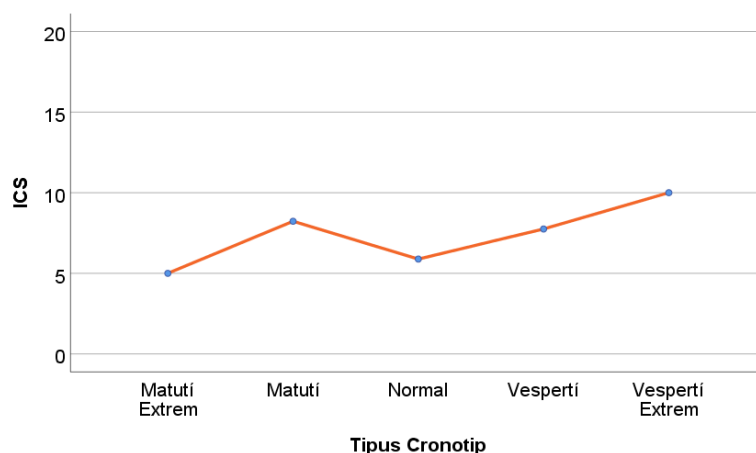


Figura 76. Relació entre l'Índex de Qualitat de Son (ICS) i el tipus de Cronotip.

Quan analitzem si existeix una relació entre el tipus de Cronotip i la variable tipus de cataracta mitjançant taules creuades amb el test Chi-quadrat $^*(p < 0,05)$, trobem resultats diferents per a cada ull. En l'UD, no existeixen diferències significatives entre el tipus de cronotip i el tipus de cataracta ($\chi^2 = 22087$ $p = 0,574$), contràriament al que ocorre en l'UE ($\chi^2 = 57755$ $p = 0,000$). Si considerem si existeix o no una associació del grau d'opacitat de la cataracta amb l'edat amb el tipus de cronotip, observem que no existeix una relació significativa en cap dels dos ulls UD ($\chi^2 = 11420$ $p = 0,783$), UE ($\chi^2 = 12751$ $p = 0,387$) (**Figura 77 i Figura 78**).

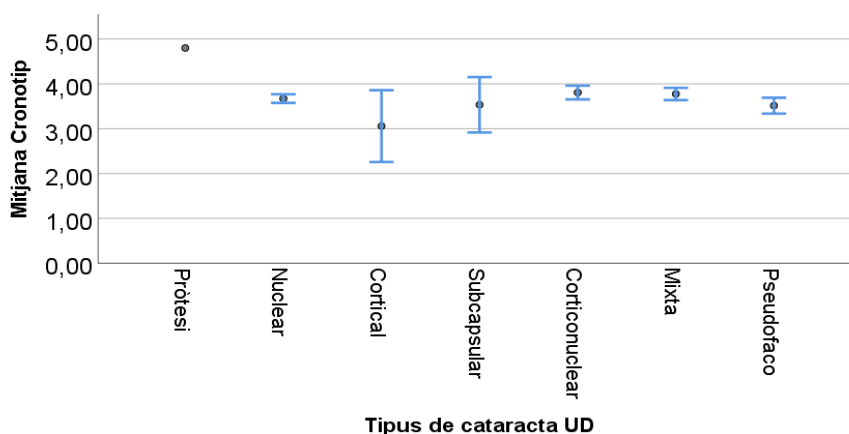


Figura 77. Relació entre el tipus de cataracta en UD i el tipus de cronotip.

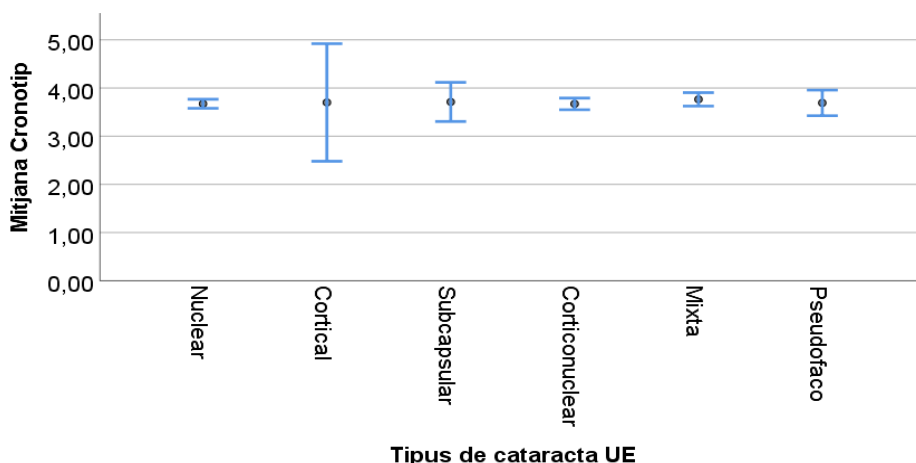


Figura 78. Relació entre el tipus de cataracta en UE i el tipus de cronotip.

4.4 Estudi 3. Monitoratge Circadiari Ambulatori.

L'estudi 3 plantejat per a respondre al segon objectiu principal, inclou 37 pacients que han sigut seleccionats de la mostra total amb cataractes bilaterals dels **Estudi 1** i **Estudi 2**, que complien els criteris d'inclusió i exclusió específics enumerats en l'**apartat 3.1.3**.

4.4.1 Caracterització de la mostra de pacients.

Dades demogràfiques

Tots els pacients avaluats eren de raça caucàsica, dels quals el 58% eren del gènere femení. L'edat mitjana dels pacients era de $73 \pm 8,7$ anys i la mitjana del IMC ($27 \pm 4,3$).

Les dades demogràfiques queden resumides en la **Taula 23**.

Taula 23. Característiques demogràfiques. GMCA: grup de monitoratge circadiari ambulatori.

Paràmetre	GMCA (n=36)
Edat (anys) $\pm$ SD	73,8 $\pm$ 7,6 (53 a 86)
Gènere:	
Femení	23 (63,9%)
Masculí	13 (36,1%)
IMC (Kg/m²) $\pm$ SD	26,8 $\pm$ 3,1 (21 a 35)
Raça: Caucàsica	100%
Hora de gitar-se (hh:mm)	23:17 $\pm$ 0:49 (21:00 a 00:30)
$\pm$ SD	
<i>Les variables categòriques estan expressades com freqüència i percentatge n (%) i les variables quantitatives estan expressades com la mitjana $\pm$ desviació estàndard (SD) (valor mínim a màxim).</i> GMCA: grup de monitoratge circadiari ambulatori.	

4.4.2 Monitoratge Circadiari Ambulatori (MCA)

A partir del registre setmanal, en el qual s'han emmagatzemat una mitjana de 19668, 75 $\pm$ 3761,54 registres per pacient, se selecciona el valor mitjà de cadascuna de les variables per a cada subjecte monitorat. Els resultats de les variables per a estimar el son i els paràmetres circadiaris avaluats mitjançant el rellotge, queden arreplegats a la **Taula 24 i 25**.

La **Taula 24** arreplega els valors descriptius de les mateixes obtinguts abans i després de la cirurgia de les cataractes. Aquests resultats corresponen al grup de monitoratge circadiari ambulatori (GMCA). Si es considera l'anàlisi de les variables abans i després de la cirurgia de cataractes, s'observen diferències significatives entre els valors PRE i POST de la T en el seu valor mitjà, en vigília, en son i el valor normalitzat. Respecte a la intensitat de la llum, s'observa una

associació significativa només en el seu valor mitjà. I la variable TAP no presenta una associació significativa entre els valors i PRE i POST en cap de les seues possibles valoracions.

Taula 24. Valors descriptius del valor mitjà setmanal de cada variable abans i després de la cirurgia de les cataractes

MCA									
	Temperatura (°C)			Intensitat Llumínosa (loglux)			TAP (ua)		
	PRE	POST	p-valor	PRE	POST	p-valor	PRE	POST	p-valor
Mitjana ± SD	31,74 ±0,88	32,91±0,86	p=0.000^	0,80 ±0,36	0,99 ±0,25	p=0.008^	0,32 ±0,04	0,32 ± 0,09	Z= -0,980 p=0.327
Vigília	30,34 ±1,45	32,51 ±1,11	p=0.000^	1,42 ±0,54	1,72 ±0,43	p=0.011^	-	-	-
Son	33,96 ±0,68	33,96 ±0,88	p=0.000^	0,02 ±0,03	0,02 ±0,03	Z= -0,476 p=0.634	-	-	-
AN	0,56 ±0,29	0,28 ±0,17	p=0.026^	0,72 ±1,0	0,58 ±0,17	Z= -0,039 p=0.969	0,42 ± 0,06	0,37 ± 0,11	Z= -0,253 p=0.800
CFI	-	-	--	-	-	-	0,76 ± 0,06	0,72 ± 0,11	Z= -0,809 p=0.418
<i>Les variables quantitatives estan expressades com la mitjana ± desviació estàndard (SD).</i> TAP: Variable integrada del nivell d'activació general (a partir de les variables temperatura, activitat i posició). Test de Wilcoxon ($p<0,05$)^ per a mostres relacionades. Sent °C: graus centígrads; lux: luxes; ua: unitats arbitràries.									

Respecte als diferents índexs indicatius de la sincronització d'un ritme i la salut o robustesa del sistema circadiari avaluats mitjançant el rellotge, la **Taula 25** arreplega els valors descriptius dels mateixos obtinguts abans i després de la cirurgia de les cataractes. Aquests resultats corresponen al GMCA.

Taula 25. Valors descriptius del valor de la mitjana setmanal dels índexs de sincronització i robustesa del sistema circadiari abans i després de la cirurgia de les cataractes.

MCA			
Son (Mitjana $\pm$ SD)			
	PRE	POST	p-valor
CFI (ua)	0,70 $\pm$ 0,09	0,66 $\pm$ 0,12	Z= -0,210 p=0.833
SA (ua)	0,85 $\pm$ 0,10	0,78 $\pm$ 0,13	Z= -1,444 p=0.149
RF (ua)	0,84 $\pm$ 0,08	0,76 $\pm$ 0,16	Z= -1,540 p=0.124
IEFC (ua)	16,18 $\pm$ 10,98	11,58 $\pm$ 10,16	Z= -1,761 p=0.078

Las variables categòriques estan expressades como freqüència i percentatge n (%) y las variables quantitatives estan expressades com la mitjana $\pm$ desviació estàndard (SD).
Test de Wilcoxon ($p < 0,05$)^ en variables ordinals.
CFI: índex Funció Circadiària; **SA:** Sincronització Ambiental; **RF:** Qualitat del descans; **IEFC:** índex d'Envel·liment i Fragilitat Circadiària. Tots es miden en unitats arbitràries(ua).

Si es considera l'anàlisi dels valors de les variables PRE i POST de la cirurgia de cataractes, no s'observen diferències significatives en cap dels índexs de valoració del sistema circadiari que s'han avaluat, patint fins i tot un lleuger descens.

Capítol V

Discussió

V. DISCUSSIÓ

Les cataractes són una patologia visual freqüent en les persones majors, i el tractament indicat en la majoria dels casos és la cirurgia. Diversos estudis han demostrat que la cirurgia de cataractes millora, a més de la funció visual, la qualitat de vida dels pacients (455). A nivell físic s'ha constatat que hi ha una millora de la mobilitat (456) i, per tant, disminueix el risc de caigudes (457). A nivell cognitiu i anímic també es produeixen canvis favorables (458,459).

Tal com ja s'ha evidenciat al llarg d'aquesta Tesi Doctoral, existeix una estreta relació entre el sistema visual i el son, decreixent amb l'edat la quantitat de llum que arriba al sistema circadiari a causa del seu envelliment (408), a la miosi pupil·lar i a la baixa transmissió de la llum per l'engroguiment i opacificació del cristal·lí (51,409).

Actualment, la creixent evidència científica (460,461) indica que la cirurgia de les cataractes, a més, pot ajudar a millorar l'autocura (462), la capacitat per a realitzar activitats de la vida quotidiana (462), la salut mental (463) i els problemes de son en la població major (463–465), entre altres.

Els trastorns del son són freqüents entre els adults majors (466,467). L'envelliment sol alterar els patrons de son, incloent una disminució del temps de son, interrupcions del son profund i despertar nocturns més freqüents.

Al voltant del 50% d'ells declaren tenir algun problema de son (468). I això és preocupant, ja que el son exerceix un paper vital en el manteniment d'una salut òptima i facilita diverses funcions biològiques, com la regulació hormonal, la reparació muscular, el creixement tissular,

la síntesi proteica, la conservació de l'energia, la gestió de la glucosa, la funció cognitiva i la salut.

El desenvolupament de noves tecnologies (469,470) permet monitorar als pacients còmodament, de manera ambulatoria i poder estudiar les variables del ritme circadiari implicades en el son en condicions normals del seu àmbit diari.

En la present Tesi Doctoral, la hipòtesi plantejada es basa en la possible alteració dels ritmes circadianis i els patrons de son en una població amb cataractes. A més, es van estudiar els canvis produïts en els mateixos després de la cirurgia de les cataractes i si el tipus de LIO implantada pot afectar els resultats obtinguts.

Es discuteixen els resultats obtinguts tant de l'objectiu principal, com dels objectius secundaris, debatent i justificant si hi ha similituds o diferències respecte a la bibliografia existent.

5.1. Dades demogràfiques i classificació de les cataractes

En aquesta Tesi Doctoral no entra dins dels nostres objectius estudiar la prevalença de pacients que presenten cataractes en una mostra de població en general, sinó que la nostra, és una mostra contínua de pacients molt àmplia i diversa representativa de tota la Comunitat Valenciana, que ja han sigut diagnosticats de cataractes i remesos al nostre centre d'estudi per a sotmetre's a cirurgia. És per això que en la mostra hem avaluat pacients que ja estaven operats d'un dels dos ulls, que només tenien una cataracta avançada en un dels ulls i en l'altre encara era incipient, o fins i tot aquells que presentaven una pròtesi ocular en un dels dos ulls. Així i tot, els nostres resultats són pròxims als d'estudis previs (471) que estimen que el percentatge de població amb

cataractes bilaterals aquesta pròxima al 90% amb una major prevalença en dones que en homes, que sembla que s'explica perquè augmenta la formació de cataractes a partir dels canvis hormonals que es produeixen amb la menopausa (472,473). Nombrosos estudis (474–476), tant epidemiològics com experimentals, indiquen que l'estrès oxidatiu relacionat amb els estrògens, és un important factor cataractogènic, la qual cosa suggereix que el gènere és un factor de risc per al desenvolupament de les cataractes (477).

Respecte al tipus de cataracta, els nostres resultats són coincidents amb altres estudis realitzats en població espanyola (472,423) on s'observa que en més d'un 80% presenten el mateix tipus de cataracta en AU, amb una associació significativa moderada entre ells i sent el tipus de cataracta més prevalent la N com pot veure's en la **Figura 54**, en el rang d'edat de 70-79 anys.

A més, en el nostre cas també coincideix que tota la població és de raça caucàsica, com en els altres estudis (122,472,473–475). Però segons Díez-Ajenjo i col. (423) la coincidència de resultats suggereix més aviat l'existència d'un factor que determina la formació d'un tipus de cataracta en àrees geogràfiques amb latituds pròximes als 40°N, que està relacionat amb la intensitat i durada de l'exposició a la llum solar, encara que no siga l'únic (476,477).

Respecte al grau d'opacitat d'aquestes, tal com podem veure en la **Taula 9**, existeix una associació significativa entre tots dos ulls i entre el tipus i grau d'opacitat, com ocorre en altres estudis (478), sent el més prevalent el grau moderat ja que els pacients no consulten amb l'oftalmòleg fins que no estan en un grau avançat.

Si analitzem el tipus i grau de les cataractes per rangs d'edat, trobem que hi ha una associació significativa en tots els rangs d'edat, excepte en els rangs més extrems (40-49) i (90-99), sent el més representat el dels 70-79 anys. Aquestes dades són congruents amb les trobades en estudis previs (479,480) i amb el tipus de cataractes estudiades en aquesta Tesi Doctoral, que són les cataractes senils.

Tots els tipus de cataractes i fins i tot a partir del grau més lleu d'opacitat, produeixen una sèrie de canvis a nivell visual, com són canvis refractius, reducció de la sensibilitat al contrast, augment de l'enlluernament i reducció de l'AV principalment (83,481,482). En la nostra mostra, hem mesurat l'AV en unitats LogMAR (el que fa que els valors més alts corresponguen amb una pitjor AV) i s'observa que existeixen diferències significatives en l'AV en funció del tipus de cataractes, del grau d'opacitat i en la interacció de tots dos factors, tal com ocorre en altres estudis (483–485). Com més avança la severitat de la cataracta, més decreix l'AV, sent més acusada en passar del grau d'opacitat moderat a sever (481,486). Aquests resultats són coherents amb la hipòtesi que l'AV és el principal factor determinant de l'impacte de les cataractes en el funcionament específic de la visió (478).

En l'estudi d'aquesta Tesi Doctoral, un dels objectius principals, era establir un patró de qualitat del son i de cronotip en un grup de població de pacients adults amb cataractes senils. Analitzarem els resultats obtinguts en els següents apartats.

5.2. Qualitat del son en pacients amb cataractes mitjançant mètode subjectiu de mesura: Test PSQI

La qualitat del son canvia conforme augmenta l'edat, tant en la durada com en la qualitat d'aquest. No hi ha dubte que està estretament

relacionada amb les comorbiditats (487) associades que presenten les persones o la nictúria (488), tan comuna en la població major. També s'han descrit molts altres factors determinants relacionats amb el son i la salut, basada en alguns factors socioeconòmics o intrínsecs d'una mateixa persona. El lloc o barri de residència també és rellevant, ja que l'insomni s'ha associat a viure en llocs més desfavorits, amb més violència o amb més soroll (489).

Tal com ja hem explicat en les parts introductòries, es fa imprescindible el seu estudi, a causa de l'augment de l'envelliment de la població mundial.

En el nostre treball hem analitzat els costums de son que presenta una mostra de població major diagnosticada de cataractes senils. El 45,7% de la mostra refereixen que dormen acompanyats/as per una altra persona en el mateix llit, seguit del grup que dormen a soles i que representen el 41,8%.

Dormir en parella és un fenomen cultural recent, que pot tenir efectes secundaris en l'estructura del son i els ritmes circadianis, perjudicant la salut física o mental de l'individu (490). Alguns estudis (491) indiquen que a les dones els molesta més la presència masculina en el llit que als homes la presència d'una dona. Les avaluacions de l'ICS van ser inferiors en els homes que en les dones quan dormien solos. Les diferències trobades en les reaccions de son nocturn a la presència de la parella poden atribuir-se a trets de comportament específics del gènere associats a les normes culturals o a la criança dels fills en les dones.

Altres investigadors han proposat la idea que homes i dones ajusten el seu son si dormen acompanyats o si pot tenir algun altre valor positiu per als participants en termes de modulació de l'estrès (492).

Encara que el 71% dels pacients van referir que no prenen medicació per a dormir, el restant 29,2% la tenien prescrita, sent l'Orfidal (Pfizer, Irlanda) el fàrmac més habitual. Només un 1% de la mostra (5 persones) tenien prescrit el Zolpidem (Laboratoris Cinfa, S.A, Espanya) com a tractament per a dormir. Un estudi molt recent, realitzat en models animals, ha descobert que aquest fàrmac indueix eficaçment el son en els ratolins, però també suprimeix les oscil·lacions de noradrenalina, alterant el sistema glimfàtic i impeding els processos de neteja de deixalles del cervell, una troballa que genera inquietuds sobre el seu ús a llarg termini (493), per la qual cosa caldrà tenir-lo en compte en futurs estudis en humans. Els nostres resultats indiquen que hi ha una associació significativa entre el gènere i prendre medicació per a dormir, sent les dones amb major edat les que més prenen i també en el cas de tenir cataractes en tots dos ulls. Aquests resultats són congruents amb els de Raió i col. (494) en població espanyola, en la qual van trobar que el 88% de les pacients femenines majors analitzades en el seu estudi prenen fàrmacs hipnòtics diàriament, durant llargs períodes de temps i sense un ajust adequat de la dosi en funció de l'edat. En un altre estudi realitzat sobre polimediació en persones majors, Cebrino i col. (495) van trobar que eren les dones les més polimedicaades, sent els relaxants, tranquil·litzants i medicació per a dormir la medicació més consumida.

Fratello i col.(496) han demostrat que l'administració d'una medicació placebo per a dormir va produir una millora en la qualitat subjectiva i objectiva del son, amb una reducció de la fragmentació del son.

A Espanya, l'hora de dormir es distingeix notablement de la de la resta d'Europa. Mentre en molts països europeus el sopar se serveix entre les 16 i les 20h, a Espanya és habitual sopar al voltant de les 22h, la qual cosa retarda considerablement l'hora d'anar al llit. En el nostre estudi s'observa que, en general, l'hora mitjana de gitar-se són les 0.00 ± 0.35 h, sent les dones les que ho fan més tard respecte als homes i per rang d'edat el grup de 70-79 anys, encara que en cap dels casos hi haja una associació significativa amb la hora de gitar-se.

No obstant això, aquest hàbit pot tenir conseqüències negatives. Un estudi recent de Lok i col. (497) va revelar que les persones que es fiquen al llit regularment després de la 1 de la matinada tenen més probabilitats de patir trastorns de salut mental com a depressió i ansietat en comparació amb els qui es fiquen al llit abans.

Hem trobat una correlació significativa entre l'IMC i l'ICS; com més gran és l'IMC, major és el valor d'ICS, la qual cosa implica una pitjor qualitat de son. Els nostres resultats són congruents amb altres estudis(498,499).

Comparació de la qualitat del son per edat i gènere

Hem trobat una associació significativa entre el gènere i l'ICS; les dones presenten una major LS i prenen més medicació, com ja hem vist abans; no obstant això, presenten una millor percepció de la seua EHS respecte als homes. Els nostres resultats es ratifiquen en altres estudis(500–502).

Existeix una associació significativa de l'ítem EHS i M amb l'edat, encara que no hem trobat que existisca una relació significativa de l'ICS amb l'edat. Aquests resultats presenten algunes similituds en alguns ítems del qüestionari, però també diferències, respecte a altres estudis.

No existeix una evidència clara que l'edat per si mateixa, siga un factor determinant en la qualitat del son, perquè hi ha altres factors que fan que l'ICS també empitjora, com és l'IMC, l'estat de salut i els hàbits de vida(503). El valor mitjà d'IMC del GT de la nostra mostra és de $27\pm 4,3$ el que indica sobrepès.

El 54% de la nostra mostra presenta un ICS > 5, puntuant pitjor segons augmenta l'edat, excepte en els rangs d'edat extrems (40-49 anys) i (90-99 anys). Els valors de l'ICS indiquen que els subjectes dormen pitjor a major edat, però estadísticament no és significatiu. Aquesta dada és congruent amb els resultats de l'estudi de Kim i col. (504).

Tampoc hem trobat una relació entre l'ICS i el tipus de cataracta ni grau d'opacitat d'aquesta. No obstant això, no sempre s'observa una percepció subjectiva de mala qualitat del son, com coincideix en altres estudis (505,506). Potser l'explicació pot haver-se del canvi progressiu en l'arquitectura del son i en la quantitat d'hores de son necessàries que es produeix amb l'edat (507–509). A l'ésser un canvi gradual, els pacients tenen una percepció subjectiva menys negativa sobre la qualitat del seu son.

Tampoc hem trobat una relació significativa entre l'ICS i el tipus de cataracta ni grau d'opacitat d'aquesta. La cataracta que presenta un pitjor ICS és la P, la qual cosa coincideix que també és la que més invalida a nivell visual. Quant al grau d'opacitat no sembla influir de manera rellevant en la puntuació de l'ICS. Aquests resultats ja van ser reportats en l'estudi de Kokune i col.(510). No obstant això, encara que són les dones amb cataractes bilaterals les que presenten major puntuació en l'ICS, no hi ha diferències significatives en l'ICS entre el GCB i el GCU. No hem trobat evidència científica que recolze o explique aquests resultats.

5.3 Tipus de LIOs i transmitància de les mateixes

La cirurgia de cataractes amb implantació de LIOs FUV millora la transmissió de la llum blava, la qual cosa ha demostrat tenir un efecte beneficiós en els patrons de son (418). Les LIO FA es van introduir per a protegir la retina de la llum blava fototòxica. Encara que avui dia, el seu efecte beneficiós en la retina enfront de la fototoxicitat continua sent controvertit, aquestes LIO es continuen utilitzant àmpliament.

Hem mesurat la transmissió espectral de les LIOs utilitzades. La major diferència s'observa en les λ baixes, fins a uns 400nm. Les LIOs FA, tallen aquestes λ . Observem que per al valor de 480nm, que és la λ que activa la melanopsina de les mRGC, totes les LIO no presenten la mateixa transmitància. Les LIO FUV presenten corbes de transmitància més altes, en general per a totes les λ .

No hem trobat una associació significativa entre la mena de LIO i l'ICS. Per a analitzar si el filtre per a la llum blava era un factor que influïa en el son, hem dividit als subjectes en dos grups, en funció de si portaven una LIO FUV o una LIO FA. No hem obtingut que el filtre groc influísca a nivell estadístic en els valors subjectius de l'ICS ni en cap de les variables del qüestionari. No obstant això, en analitzar les dades de la qualitat del son obtinguts abans i després de la cirurgia de les cataractes sí s'han obtingut diferències significatives, com veurem a continuació. Els nostres resultats coincideixen amb els trobats en estudis previs, on es constata una millora en l'ICS després de la cirurgia de cataractes, però amb independència de la mena de filtre que porte la LIO (511). Encara que és possible que es produísca una reducció de la transmissió de llum de les λ més reduïda, amb una LIO FA respecte a una LIO amb FUV, la magnitud d'aquesta reducció no sembla ser clínicament significativa i, de fet, en comparació amb un cristal·lí groguenc per l'edat, les LIO FA permeten la transmissió d'almenys la mateixa quantitat, si no més, de llum

de λ tala en l'espectre visible(512,513). A més, la robustesa i sincronització del sistema circadiari no sols està influïda per la salut de l'ull, sinó també per hàbits saludables com l'activitat física. Sense una exposició a la llum de suficient irradiància i qualitat espectral, la sincronització circadiària es veurà afectada de manera significativa, especialment en les persones majors, a causa de la senescència del sistema circadiari i a una menor exposició a la llum (514).

Comparació de la qualitat del son abans i després de la cirurgia de les cataractes

Hem analitzat les diferents àrees del qüestionari pre i postcirurgia de les cataractes i s'observen diferències significatives en totes les que estan relacionades amb el son. No s'observen canvis significatius en la variable M i PS, perquè ambdues responen a hàbits i a un problema de nictúria, entre altres, propi de l'edat, tal com es reflecteix en diferents estudis (488,515) Malgrat aquesta falta de diferència significativa a nivell estadístic en la variable PS, si ens fixem en la puntuació obtinguda (**Taula 15**), només es consideren un problema real en el 1,3% del GCT. Això es deu al fet que la nictúria només és una de les variables que es valoren en aquest ítem del qüestionari, com també ocorre en l'estudi de Bonanni i col.(516).

Els nostres resultats són congruents amb diversos estudis (510,511,517–519) en els quals també s'han observat aquestes millores mesurades amb el PSQI.

Els pacients de la nostra mostra no sols han experimentat una millora de l'AV sinó també, de tots els ítems del qüestionari de qualitat de son després de la cirurgia de les cataractes.

Aquests resultats coincideixen pels obtinguts en l'estudi de Yotsukura i col. (463)

En un estudi de seguiment a 10 anys sobre l'efecte de les LIO amb i sense filtre groc sobre el son de See i col. (520), es va observar una millora inicial en l'ICS en aquells pacients amb LIO FUV enfront dels quals portaven LIO FA, però no en un període més prolongat de temps. Aquests resultats són congruents amb els d'altres estudis (521) i amb els de la nostra mostra.

5.4 Cronotip en pacientes con cataratas mediante método subjetivo de medida: Test Munich

En analitzar la mitjana d'hores que dormen els subjectes en dies laborables i no laborables obtenim un nombre d'hores molt semblant, ja que són persones jubilades que segueixen les mateixes rutines i hàbits de vida, amb independència dels dies de la setmana. Aquests pacients no presenten JLS rellevant ni significatiu, ja que no tenen activitat ni condicionants socials com ocorre amb les persones més joves (522), la qual cosa fa que se senten sols i avorrits. Aquesta dada s'ha constatat en altres estudis (523).

No obstant això, obtenim diferències significatives a nivell estadístic, i amb signe negatiu, la qual cosa s'explica perquè durant la fi de setmana, dormen una mica més que els dies entre setmana. Potser pot explicar-se, perquè no tenen les obligacions d'anar a cites mèdiques ni a fer la compra, principalment.

En analitzar les hores de son per franges d'edat i gènere, obtenim que fins als 80 anys els homes dormen més hores que les dones, invertint-se aquesta proporció a partir dels 80 anys i produint-se un augment de les hores de son. S'observa una tendència a l'augment del

centre del son conforme augmenta l'edat dels subjectes. Aquests resultats no són congruents amb els d'estudis previs de Chokroverty (508,524). No obstant això, entre les persones majors, la duració llarga i curta del son s'associa amb un major risc de mortalitat per totes les causes, encara que la duració prolongada del son s'associa a la mortalitat cardiovascular (525,526).

Basant-nos en estudis previs (527), hem segmentat la mostra per franges d'hores de son. En la nostra mostra, tres quartes parts dels nostres pacients presentaven una duració mitjana de son (entre 6-10h) i del quart restant (25%), el 19% presenten una duració del son curta ($\leq 6h$) i només un xicotet percentatge (4,6%) presenten una duració del son llarga ($\geq 10h$).

En aquests estudis recents (528,529), es va observar que els participants amb una duració de son llarga tenien un major risc de fragilitat que els participants amb una duració de son mitjana o curta. La duració llarga del son podria considerar-se un fenomen compensatori dels trastorns del son que, a més, podria modificar la síntesi proteica i la composició corporal que poden reflectir una mala salut, la qual cosa augmenta significativament el risc de caigudes, fractures i sarcopènia, components clau o predictors de fragilitat. Això no s'observa en la nostra mostra de població. Tanmateix, relativament pocs dels individus afectats busquen tractament o consulta, i sembla que l'atenció dels individus als canvis en la son, es baixa. També hem obtingut un empitjorament de l'ICS en els cronotips matutins. Aquests resultats concorden amb els obtinguts en un estudi amb població italiana(530) que poden presentar moltes característiques culturals i ambientals amb la nostra mostra de població. Resultats similars ja havien sigut reportats per Monk i col. (531).

Diversos estudis han associat el cronotip amb la susceptibilitat a diversos trastorns mentals (532,533), de tal forma que el cronotip matutí s'associa amb millors resultats de salut mental (534), si bé per a tots els

cronotips, tenir un horari de son més primerenc és millor per a la salut mental (497).

Variacions del cronotip en funció del tipus de cataractes

En analitzar la relació entre el cronotip i el tipus de cataractes, obtenim resultats diferents per a cadascun dels ulls. En l'UD no hi ha una associació significativa mentre que en l'UE ocorre el contrari. Aquests resultats poden suggerir que el tipus de cataracta és una variable que hauríem de considerar en estudis posteriors, ja que no ha quedat clara la seua relació amb el cronotip. El grau d'opacitat no guarda una relació significativa amb el cronotip, com ja ens va succeir amb la variable de l'ICS. No hem trobat evidència científica que recolze o explique aquests resultats.

5.5 Monitoratge mitjançant mètode objectiu de mesura

Variables per a l'estimació del son

A partir de les 14 variables originals registrades pel dispositiu, se seleccionen les variables T de la pell de la nina, P* corporal, Al fet que està relacionada amb la intensitat de l'activitat física que realitza una persona i L, que ens informa de la intensitat i el temps d'exposició a la llum. A partir d'aquestes variables primàries, es va obtenir una variable integrada TAP, que expressa el nivell d'activació general.

Els resultats obtinguts en avaluar aquestes variables, és que existeixen canvis significatius en els valors de T, tant en son com en vigília. L'associació entre el son i la T de la pell és molt estreta i ha sigut

àmpliament documentada (470,535) pel que aquest canvi és un possible indicador que a nivell orgànic es produeixen canvis favorables per al sistema circadiari. Els valors de T baixos durant el son són indicadors una major fragmentació del son o una eficiència del mateix més baixa.

També s'observen canvis significatius de la intensitat de la llum rebuda abans i després de la cirurgia de les cataractes, principalment durant la vigília. Com la llum és el principal sincronitzador dels ritmes circadianis i del cicle son-vigília(536,537) i tenint en compte que les persones passen gran part del nostre temps sota il·luminació artificial, té sentit comparar els resultats abans i després de la cirurgia de les mateixes i valorar si hi ha hagut un augment de l'exposició a la llum, la qual cosa podria indicar canvis en els seus hàbits diaris, a causa de la millora de la qualitat visual per la millora de l'AV. No obstant això, no té sentit fer el plantejament comparant si la quantitat de llum que els arriba a la retina és major després de la cirurgia, ja que els valors obtinguts són la llum que capta el rellotge.

En avaluar els canvis en la variable TAP, aquests no són significatius. Sí que es produeixen canvis significatius en la T, però no en la variable integrada, tot i que aquesta variable ha mostrat major precisió per a l'estimació del son que les variables individuals, tal com han demostrat Ortiz-Tudela i col.(538). Això podria explicar-se perquè el temps en moviment i la intensitat de l'activitat no hagen augmentat, ja que no els subjectes no hagen variat el seu estil de vida.

Factors circadianis i la seua variació abans i després de la cirurgia de les cataractes

De les variables estimades s'han seleccionat una sèrie de paràmetres circadianis relacionats amb el son que permeten caracteritzar els ritmes del subjecte. L'AN que és un indicador del grau de contrast entre el dia i la nit, no presenta canvis significatius després de la cirurgia de les cataractes. En general com més gran és el valor d'AN, major serà la potència i funcionalitat del sistema circadiari. En el nostre cas, el valor no ha augmentat en l'avaluació postcirurgia. El mateix ocorre amb la resta de paràmetres com són la SA, el CFI i la RF, que no presenten canvis significatius entre abans i després. Així i tot, la SA és bastant alta, ja que com més gran és el valor i s'aproxima a 1, major és la sincronització. Respecte al CFI, ens proporciona una visió general de l'estat de salut circadiana dels subjectes, i en la nostra mostra aquest valor és una mica baix, ja que més pròxim a 1 indica un ritme menys fragmentat i estable i es correlaciona inversament amb situacions cronodisruptives com a patologies o envelliment (539).

El IEFC ha disminuït el seu valor el que podria suggerir una reducció en l'activitat motora del pacient a causa d'altres comorbiditats pròpies de l'edat, tot i que ha quedat demostrat la millora significativa en l'AV i l'ICS. Aquestes dades són congruents amb l'envelliment i l'augment de la fragilitat en les persones majors.

Els resultats trobats són congruents amb els de Tanaka i col. (540), que no van trobar canvis significatius en el grup d'estudi, ni en la quantitat de llum rebuda, ni en el temps dedicat a l'activitat física, abans i després de la cirurgia de les cataractes. Això va demostrar que no va haver-hi canvis en el seu estil de vida. No obstant això, a nivell individual els resultats sobre eficiència del son havien millorat després de la cirurgia.

Segons els seus resultats, sembla que la quantitat de llum rebuda a la nit influeix més significativament en el son que la que rebem durant el dia, ja que interromp la producció de melatonina i fragmenta el son.

Per tant, és important l'estudi i l'aplicació d'intervencions conductuals, mèdiques i/o farmacèutiques que poden ajudar a restablir l'alineació del sistema circadiari i millorar el son.

Segons Hodge i col. (541), les conseqüències d'esperar més de 6 mesos per a la cirurgia de cataractes poden provocar resultats negatius en els pacients relacionats amb la pèrdua de visió, disminució de la seua qualitat de vida i un increment de les caigudes. A més, es produeix una alteració del sistema circadiari i del son que inclouen innumbrables alteracions metabòliques que ens predisposen a patir malalties(542).

Els resultats obtinguts en aquesta Tesi Doctoral indiquen que hi ha una millora clínica després de la cirurgia de cataractes observats en tots els aspectes relacionats amb el son, excepte en la presa de medicació que no canvia i les pertorbacions del son relacionades en part, amb la nictúria pròpia de l'edat. Aquesta millora no és tan evident en els paràmetres fisiològics circadiaris mesurats de manera objectiva, que només s'expressa de manera lleu i aïllada en la T. I això pot ser pel fet que la sincronització només ha millorat per la quantitat de llum rebuda, ja que el pacient pot estar exposat a limitacions en l'activitat o altres comorbilitats pròpies de l'envelliment.

A més, pot ser que no s'observen aquestes diferències significatives, fins i tot que trobem un lleuger empitjorament en els índexs avaluats, causat per l'envelliment del sistema circadiari. Est, ha anat perdent la seua capacitat de revertir l'efecte de la disrupció ja que ha sigut privat de llum, de manera continuada, durant el procés de formació i evolució de les cataractes fins que finalment és eliminada mitjançant la cirurgia. És possible que aqueix moment siga molt dilatat en el temps i

encara que no tinga conseqüències secundàries a nivell visual, provoqe que el sistema circadiari no present tanta capacitat de resposta. Donem així resposta a la hipòtesi d'investigació plantejada en aquesta Tesi Doctoral.

Capítol VI
Limitacions i Línies
Futures

VI. LIMITACIONS I LÍNIES FUTURES

6.1. Limitacions dels estudis

A l'hora d'interpretar els resultats, s'han de considerar unes certes limitacions de l'estudi actual.

En primer lloc, es tracta d'un estudi transversal descriptiu. Per tant, no podem demostrar la causalitat que l'edat o les cataractes siguin la causa de l'empitjorament de la qualitat del son. Per a això, hauríem de plantejar un estudi longitudinal. Tanmateix, ens permet avaluar la freqüència i la distribució de la qualitat del son en un determinat grup demogràfic, com són els pacients majors de 60 anys amb cataractes.

A més, hauria d'haver-se avaluat un grup control de pacients sense cataractes per a poder analitzar les diferències estadístiques entre tots dos grups. No obstant això, a causa de la dificultat de trobar un grup tan ampli de pacients que no presentaren cataractes senils aparellats per edat i gènere amb el grup de pacients amb cataractes, es va prendre la decisió que els mateixos pacients, una vegada foren operats, foren monitorats com a grup control per a poder realitzar les corresponents anàlisis estadístiques dels resultats obtinguts, minimitzant així els biaixos d'edat i gènere. També hauria d'haver-se pres una grandària de mostra mínim per tipus de cataracta ja que alguns grups són, comparativament, molt xicotets, i això pot distorsionar els resultats i que potser, no es troben diferències significatives.

En segon lloc, seria que la interpretació dels resultats de l'enquesta pot ser inexacta, ja que la persona que entrevistava el participant no era un professional mèdic amb coneixements sobre el son

En tercer lloc, en l'enquesta, els horaris i temps de son es basaven en la memòria de l'enquestat, per la qual cosa existia una alta possibilitat de biaix de record.

Una altra limitació addicional són els hàbits, temps social i temps ambiental de la població espanyola, que difereixen considerablement d'altres països, per a poder realitzar les comparacions sense cap biaix.

Hem de considerar que els pacients avaluats eren caucàsics, i la latitud geogràfica on viuen els pacients (hores de llum). Això no limita la interpretació dels resultats obtinguts, encara que pot limitar la seua generalització a l'hora d'extrapolar-los a altres poblacions d'altres latituds on les hores de llum siguen diferents.

En la interpretació d'algunes variables mesurades en aquesta tesi, com la T de la pell, s'ha de valorar que hi ha determinat tipus de medicació, com els bloquejadors beta, que produeixen una vasoreactivitat, influint en la resposta del to vascular, i això no ha sigut tingut en compte

Finalment, ha de tenir-se en consideració que encara que molts d'aquests estudis presenten resultats que poden o no, ser estadísticament significatius, l'absència de valors que indiquen canvis mínims importants enfront de canvis mínims clínicament importants, dificulta la interpretació dels resultats de l'estudi en el context clínic.

6.2. Línies futures

A partir dels resultats obtinguts en aquest treball, i considerant les limitacions explicades, es poden plantejar noves línies d'investigació prenent com a referència els presents resultats i que van enfocades a:

- Crear campanyes per a reduir, d'una banda, els trastorns del son i les conseqüències que suposen per a la salut humana, i al seu torn, els alts costos per al SS.
- Establir teràpies lumíniques enfocades a millorar la qualitat del son de la població.
- Crear una app (PROMS) per a recopilar informació de seguiment dels trastorns del son tenint en compte la resposta subjectiva del propi pacient per a prendre decisions clíniques en base no sols a les mètriques clíniques tradicionals. Això ens ofereix un enfocament més centrat en el pacient, oferint-nos una visió més completa de l'impacte de les patologies visuals i del son en la vida diària del pacient.
- Resulta imprescindible desenvolupar teràpies per a enfortir la sincronització dels ritmes interns i externs augmentant el contrast entre el dia i la nit, amb ajuda de luminoteràpia, establint horaris d'exercici físic o regulant els horaris dels menjars, entre altres.

El ritme circadiari regula moltes de les funcions fisiològiques en l'organisme. Això inclou funcions visuals i oculars com són la secreció lacrimal, el creixement de l'ull, o el flux de l'humor aquós, entre altres. Per tant, les patologies oculars i de la funció visual han d'abordar-se de manera integral i multidisciplinària amb especialistes del son i cronobiòlegs.

El metge del futur no donarà medicines, sinó que instruirà al seu pacient en la cura dels factors exògens que afecten la salut de l'organisme, com són el son, l'activitat física i l'alimentació, com a pilars de la salut i prevenció de les malalties. Per aquest motiu, seria desitjable i interessant crear una xarxa temàtica d'investigació que conjuminara l'Oftalmologia, l'Optometria i la Cronobiologia, per a un abordatge multidisciplinari i multicèntric del sistema visual i el sistema circadiari. Això permetria personalitzar l'atenció oftalmològica del pacient, generant nous coneixements orientats a resultats que foren significatius no sols a nivell estadístic, sinó també en la seua qualitat de vida. Es fa necessari abordar aspectes tan importants com l'envelliment saludable de la població mundial, sense subestimar l'efecte dels problemes de son sobre la salut i l'economia.

Capítol VII

Conclusions

VII. CONCLUSIONS

Les cataractes són una patologia visual freqüent en les persones majors, i el seu tractament és la cirurgia, que està indicada en la majoria dels casos. Diversos estudis han demostrat que la cirurgia de cataractes millora, a més de la funció visual, la qualitat de vida de les persones.

La hipòtesi plantejada en la present Tesi Doctoral s'ha basat en la possible millora de la funció del sistema circadiari i, per tant, del son després de la cirurgia de les cataractes. Així doncs, després d'investigar de manera subjectiva i objectiva les principals variables del son en relació amb les cataractes senils en població major, es poden extraure les següents conclusions:

- La meitat dels pacients amb cataractes presenten un ICS > 5 el que suggereix un son deficient, sent les dones les més afectades, les que dormen menys hores i les que prenen més medicació per a dormir.
- No s'ha trobat una relació entre l'ICS i el tipus de cataracta ni grau d'opacitat d'aquesta, sent la cataracta P la més invalidant a nivell visual i la que presenta pitjor ICS.
- S'ha trobat una millora significativa en l'AV i les variables relacionades amb la qualitat subjectiva del son després de la cirurgia de les cataractes, sense que puga demostrar la seua relació amb el tipus de LIO implantada ni amb el tipus de filtre d'aquesta.

- El cronotip més comú en població major amb cataractes senils és el normal seguit del matutí, sent les dones més matutines que els homes, encara que sense una relació estadística significativa amb el gènere. S'ha trobat una relació significativa entre l'ICS i el cronotip. El 76% dels subjectes dormen entre 6 i 10h, existint una diferència significativa entre el nombre d'hores que dormen els dies laborables i no laborables, encara que això no indica que patixen de JLS.
- Cal considerar el tipus de cataracta, però no el grau d'opacitat d'aquesta, com un possible factor estretament relacionat amb el cronotip.
- La funció circadiària no presenta millores significatives després de la cirurgia de les cataractes. S'observen canvis en la T de la nina després de la cirurgia de les cataractes que podrien indicar una millora en el sistema circadiari intern. Per a prendre una decisió clínica, els resultats de l'actigrafia no han d'utilitzar-se aïllats; ha de tenir-se en compte la resposta subjectiva del pacient, que eventualment, pot servir com un marcador substituït fiable.

Referències

VIII. REFERÈNCIES

1. Martín-Olalla JM. Seasonal synchronization of sleep timing in industrial and pre-industrial societies. *Sci Rep*. 2019 May 1;9(1):6772.
2. Ekirch AR. Segmented Sleep in Preindustrial Societies. *Sleep*. 2016 Mar 1;39(3):715–6.
3. McHill AW, Czeisler CA, Phillips AJK, Keating L, Barger LK, Garaulet M, et al. Caloric and Macronutrient Intake Differ with Circadian Phase and between Lean and Overweight Young Adults. *Nutrients*. 2019 Mar 11;11(3):587.
4. Caliandro R, Streng AA, van Kerkhof LWM, van der Horst GTJ, Chaves I. Social Jetlag and Related Risks for Human Health: A Timely Review. *Nutrients*. 2021 Dec 18;13(12):4543.
5. Razavi P, Devore EE, Bajaj A, Lockley SW, Figueiro MG, Ricchiuti V, et al. Shift Work, Chronotype, and Melatonin Rhythm in Nurses. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2019 Jul 1;28(7):1177–86.
6. Roenneberg T. How can social jetlag affect health? *Nat Rev Endocrinol*. 2023 Jul 23;19(7):383–4.
7. Youngstedt SD, Elliott JA, Kripke DF. Human circadian phase-response curves for exercise. *J Physiol*. 2019 Apr 1;597(8):2253–68.
8. Tahara Y, Aoyama S, Shibata S. The mammalian circadian clock and its entrainment by stress and exercise. *J Physiol Sci*. 2017 Jan 1;67(1):1–10.
9. Roenneberg T, Winnebeck EC, Klerman EB. Daylight Saving Time and Artificial Time Zones – A Battle Between Biological and Social Times. *Front Physiol*. 2019 Aug 7;10(Jul):470644.
10. Bixler E. Sleep and society: An epidemiological perspective. *Sleep Med*. 2009 Sep 1;10(SUPPL.1):S3–6.
11. Grandner MA. Sleep, Health, and Society. *Sleep Med Clin*. 2017 Mar 1;12(1):1–22.

12. Boyce N. Have we lost sleep? A reconsideration of segmented sleep in early modern England. *Med Hist.* 2023 Apr 1 ;67(2):91–108.
13. Wells ME, Vaughn B V. Poor sleep challenging the health of a Nation. *Neurodiagn J.* 2012 Sep 1;52(3):233–49.
14. Pak VM, Onen SH, Gooneratne NS, Falissard B, Onen F. Observation and Interview-based Diurnal Sleepiness Inventory for measurement of sleepiness in older adults. *Nat Sci Sleep.* 2017 Sep;Vol 9:241–7.
15. Makarem N, Castro-Diehl C, St-Onge MP, Redline S, Shea S, Lloyd-Jones D, et al. Redefining Cardiovascular Health to Include Sleep: Prospective Associations With Cardiovascular Disease in the MESA Sleep Study. *J Am Heart Assoc.* 2022 Nov 1;11(21):e025252.
16. Depner CM, Stothard ER, Wright KP. Metabolic consequences of sleep and circadian disorders. *Curr Diab Rep.* 2014 Jul 10;14(7):507.
17. Fermin AM, Afzal U, Culebras A. Sleep in Neuromuscular Diseases. *Sleep Med Clin.* 2016 Mar;11(1):53–64.
18. Alhola P, Polo-Kantola P. Sleep deprivation: Impact on cognitive performance. 2022
19. Ikkilikyan D, Walker MJ. Sleep, cognition, and neurodegenerative diseases. *Life Research.* 2020;3(2):63.
20. Chokroverty S. Sleep and neurodegenerative diseases. *Semin Neurol.* 2009 Sep;29(4):446–67.
21. Medic G, Wille M, Hemels ME. Short- and long-term health consequences of sleep disruption. *Nat Sci Sleep.* 2017;9:151–61.
22. Hafycz JM, Naidoo NN. Sleep, Aging, and Cellular Health: Aged-Related Changes in Sleep and Protein Homeostasis Converge in Neurodegenerative Diseases. *Front Aging Neurosci.* 2019 Jun 11;466422.
23. Luyster FS, Strollo PJ, Zee PC, Walsh JK, Boards of Directors of the American Academy of Sleep Medicine and the Sleep Research

- Society. Sleep: a health imperative. *Sleep*. 2012 Jun 1;35(6):727–34.
24. Pérez Díaz J, Ramiro Fariñas D, Aceituno Nieto P, Muñoz Díaz C, Bueno López C, Ruiz-Santacruz JS, et al. Un perfil de las personas mayores en España, 2022. Indicadores estadísticos básicos. 2022; Disponible en: <https://digital.csic.es/handle/10261/341844>
25. Proyecciones de Población Años 2024-2074 [Internet]. Instituto Nacional de Estadística (INE). Disponible en: <https://www.ine.es/dyngs/Prensa/es/PROP20242074.htm>
26. Cepero Pérez I, González García M, González García O, Conde Cueto T, Docente P, Pennini JJA. Trastornos del sueño en adulto mayor. Actualización diagnóstica y terapéutica. *MediSur*. 2020;18(1):112–25.
27. Zdanys KF, Steffens DC. Sleep Disturbances in the Elderly. *Psychiatr Clin North Am*. 2015 Dec 1;38(4):723–41.
28. Latimer Hill E, Cumming RG, Lewis R, Carrington S, Le Couteur DG. Sleep disturbances and falls in older people. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2007 Jan 1;62(1):62–6.
29. Gulia KK, Kumar VM. Sleep disorders in the elderly: a growing challenge. *Psychogeriatrics*. 2018 May 1;18(3):155–65.
30. Moreno-Tamayo K, Ramírez-García E, Sánchez-García S. Las dificultades del sueño se asocian con fragilidad en adultos mayores. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2018 Jul 30;56(S1):38–44.
31. Delmonte Piovezan R, Poyares D, Tufik S. Frailty and sleep disturbances in the elderly: possible connections and clinical implications. *Sleep Sci*. 2013;6(4):175–9.
32. Del Brutto OH, Mera RM, Sedler MJ, Zambrano M, Nieves JL, Cagino K, et al. The Effect of Age in the Association between Frailty and Poor Sleep Quality: A Population-Based Study in Community-Dwellers (The Atahualpa Project). *J Am Med Dir Assoc*. 2016 Mar 1;17(3):269–71.
33. Ostrin LA. Ocular and systemic melatonin and the influence of light exposure. *Clin Exp Optom*. 2019 Mar 1;102(2):99–108.

34. Wahl S, Engelhardt M, Schaupp P, Lappe C, Ivanov I V. The inner clock-Blue light sets the human rhythm. *J Biophotonics*. 2019 Dec 1;12(12):e201900102.
35. Bonmati-Carrion MA, Hild K, Isherwood C, Sweeney SJ, Revell VL, Skene DJ, et al. Relationship between Human Pupillary Light Reflex and Circadian System Status. *PLoS One*. 2016 Sep 16;11(9):e0162476.
36. Lax P, Ortuño-Lizarán I, Maneu V, Vidal-Sanz M, Cuenca N. Photosensitive Melanopsin-Containing Retinal Ganglion Cells in Health and Disease: Implications for Circadian Rhythms. *International Journal of Molecular Sciences* 2019, Vol 20, Page 3164. 2019 Jun 28;20(13):3164.
37. Waller EA. Sleep Disorders and the Eye. *Mayo Clin Proc*. 2008;83(11):1251–61.
38. Asplund R. Sleep, health and visual impairment in the elderly. *Arch Gerontol Geriatr*. 2000 Feb 1;30(1):7–15.
39. Schmoll C, Lascaratos G, Dhillon B, Skene D, Riha RL. The role of retinal regulation of sleep in health and disease. *Sleep Med Rev*. 2011 Apr 1;15(2):107–13.
40. Eto T, Teikari P, Najjar RP, Nishimura Y, Motomura Y, Kuze M, et al. A Purkinje image-based system for an assessment of the density and transmittance spectra of the human crystalline lens in vivo. *Scientific Reports* 2020 10:1. 2020 Oct 5;10(1):1–12.
41. Sakanishi Y, Awano M, Mizota A, Tanaka M, Murakami A, Ohnuma K. Age-Related Changes in Spectral Transmittance of the Human Crystalline Lens in situ. *Ophthalmologica*. 2012;228:174–80.
42. Artigas JM, Felipe A, Navea A, Fandiño A, Artigas C. Spectral Transmission of the Human Crystalline Lens in Adult and Elderly Persons: Color and Total Transmission of Visible Light. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012 Jun 1;53(7):4076–84.
43. Acosta-Rojas ER, Comas M, Sala M, Castells X. Association Between Visual Impairment and Patient-Reported Visual Disability at Different Stages of Cataract Surgery. *Ophthalmic Epidemiol*. 2006 Oct 1;13(5):299–307.

44. Shandiz JH, Derakhshan A, Daneshyar A, Azimi A, Moghaddam OH, Yekta AA, et al. Effect of Cataract Type and Severity on Visual Acuity and Contrast Sensitivity. *J Ophthalmic Vis Res.* 2011;6(1):26.
45. Chua BE, Mitchell P, Cumming RG. Effects of cataract type and location on visual function: The Blue Mountains Eye Study. *Eye* 2004 18:8. 2004 Mar 26;18(8):765–72.
46. Jansone-Langina Z, Trukša R, Ozolinsh M, Langina-Jansone Z, Truksa R. Visual acuity and color discrimination in patients with cataracts. *JOSA A.* 2020;37(4):A212–6.
47. Elawad HEA, Hamad AAE, Elawad MA. Assessment of color vision in elderly patients: Pre- and post-cataract surgery. *Al-Basar International Journal of Ophthalmology.* 2017;4(1):18.
48. Ikeda M, Obama T. Desaturation of color by environment light in cataract eyes. *Color Res Appl.* 2008 Apr 1;33(2):142–7.
49. Turner PL, Van Someren EJW, Mainster MA. The role of environmental light in sleep and health: Effects of ocular aging and cataract surgery. *Sleep Med Rev.* 2010 Aug 1;14(4):269–80.
50. Eto T, Ohashi M, Nagata K, Shin N, Motomura Y, Higuchi S. Crystalline lens transmittance spectra and pupil sizes as factors affecting light-induced melatonin suppression in children and adults. *Ophthalmic and Physiological Optics.* 2021 Jul 1;41(4):900–10.
51. Yan SS, Wang W. The effect of lens aging and cataract surgery on circadian rhythm. *Int J Ophthalmol.* 2016 Jul 18;9(7):1066.
52. Erichsen JH, Brøndsted AE, Kessel L. Effect of cataract surgery on regulation of circadian rhythms. *J Cataract Refract Surg.* 2015 Sep 1;41(9):1997–2009.
53. Brøndsted AE, Sander B, Haargaard B, Lund-Andersen H, Jennum P, Gammeltoft S, et al. The Effect of Cataract Surgery on Circadian Photoentrainment: A Randomized Trial of Blue-Blocking versus Neutral Intraocular Lenses. *Ophthalmology.* 2015 Oct 1;122(10):2115–24.
54. Charman WN. Age, lens transmittance, and the possible effects of light on melatonin suppression. *Ophthalmic and Physiological Optics.* 2003 Mar 1;23(2):181–7.

55. Lydston JA. The relationship between the eyes and the brain. *J Am Med Assoc.* 1895;25:792–3.
56. London A, Benhar I, Schwartz M. The retina as a window to the brain—from eye research to CNS disorders. *Nature Reviews Neurology.* 2012 Nov 20;9(1):44–53.
57. Graves J, Balcer LJ. Eye disorders in patients with multiple sclerosis: Natural history and management. *Clinical Ophthalmology.* 2010;4(1):1409–22.
58. Cennamo G, Romano MR, Vecchio EC, Minervino C, Della Guardia C, Velotti N, et al. Anatomical and functional retinal changes in multiple sclerosis. *Eye.* 2015 Dec 18;30(3):456–62.
59. Kumar V. Eye is the Window to the Brain Pathology. *Curr Adv Ophthalmol.* 2018 Nov 15;1(1):3.
60. Sivak JM. The aging eye: common degenerative mechanisms between the Alzheimer's brain and retinal disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013 Jan;54(1):871–80.
61. Ansari MW, Nadeem A. Atlas of Ocular Anatomy [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2016. 11–27 p.
62. Artal P, Berrio E, Guirao A, Piers P. Contribution of the cornea and internal surfaces to the change of ocular aberrations with age. *J Opt Soc Am A Opt Image Sci Vis.* 2002;19(1):137–43.
63. Netter Fh. Atlas de Anatomía Humana. Abordaje Por Sistemas. 8ª Edición. Barcelona: Elsevier España, S.L.U; 2023.
64. Forrester John V, Dick Andrew D, McMenamin Paul G, Roberts Fiona, Pearlman Eric. The Eye: Basic Sciences in Practice. 4ª Edición. Elsevier Health Sciences; 2015.
65. Kasthurirangan S, Markwell EL, Atchison DA, Pope JM. In Vivo Study of Changes in Refractive Index Distribution in the Human Crystalline Lens with Age and Accommodation. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008 Jun 1;49(6):2531–40.
66. Chen W, Tan X, Chen X. Anatomy and physiology of the crystalline lens. *Pediatric Lens Diseases.* 2016 Jan 1;21–8.

67. Kasturi N, Matalia J. Anatomy of the human crystalline lens. Posterior Capsular Rent: Genesis and Management. 2017 Feb 24;13–6.
68. Kuszak JR, Zoltoski RK, Sivertson C. Fibre cell organization in crystalline lenses. *Exp Eye Res.* 2004 Mar 1;78(3):673–87.
69. Glasser A, Croft MA, Kaufman PL. Aging of the human crystalline lens and presbyopia. *Int Ophthalmol Clin.* 2001;41(2):1–15.
70. Donaldson PJ, Grey AC, Maceo Heilman B, Lim JC, Vaghefi E. The physiological optics of the lens. *Prog Retin Eye Res.* 2017 Jan 1;56:e1–24.
71. Willekens B, Kappelhof J, Vrensen G. Morphology of the aging human lens. *Lens Res.* 1987;4(4):207–30.
72. Augusteyn RC. On the growth and internal structure of the human lens. *Exp Eye Res.* 2010 Jun;90(6):643–54.
73. Kasturi N, Matalia J. Anatomy of the human crystalline lens. Posterior Capsular Rent: Genesis and Management. 2017 Feb 24;13–6.
74. Glasser A, C.W. Campbell M. Biometric, optical and physical changes in the isolated human crystalline lens with age in relation to presbyopia. *Vision Res.* 1999 Jun 1;39(11):1991–2015.
75. Iribarren R. Crystalline lens and refractive development. *Prog Retin Eye Res.* 2015 Jul 1;47:86–106.
76. Martinez-Enriquez E, de Castro A, Mohamed A, Geetha Sravani N, Ruggeri M, Manns F, et al. Age-Related Changes to the Three-Dimensional Full Shape of the Isolated Human Crystalline Lens. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2020 Apr 9;61(4):11–11.
77. Suzuki T aki, Okajima K, Funai T. Optical simulation of reduced retinal illuminance caused by senile miosis. *Opt Rev.* 2012 May 1;19(3):174–81.
78. Alió JL, Schimchak P, Negri HP, Montés-Micó R. Crystalline Lens Optical Dysfunction through Aging. *Ophthalmology.* 2005 Nov 1;112(11):2022–9.

79. García-Domene MC, Díez-Ajenjo MA, Gracia V, Felipe A, Artigas JM. A simple description of age-related changes in crystalline lens thickness. *Eur J Ophthalmol*. 2011 Jan 14;21(5):597–603.
80. Siik S, Airaksinen PJ, Tuulonen A. Light scatter in aging and cataractous human lens. *Acta Ophthalmol*. 1992 Jun 1;70(3):383–8.
81. Dhadwal HS, Wittpenn J. In vivo dynamic light scattering characterization of a human lens: Cataract index. *Curr Eye Res*. 2000;20(6):502–10.
82. Ao M, Li X, Qiu W, Hou Z, Su J, Wang W. The impact of age-related cataracts on colour perception, postoperative recovery and related spectra derived from test of hue perception. *BMC Ophthalmol*. 2019 Feb 20;19(1):1–9.
83. Díez Ajenjo MA, García Domene MC, Peris Martínez C. Refractive changes in nuclear, cortical and posterior subcapsular cataracts. Effect of the type and grade. *J Optom*. 2015 Apr 1;8(2):86–92.
84. Alamri M, Alsammahi A, Alharbi M, Alshammari H, Alshehri M, Saeedi I, et al. Pathophysiology of cataracts. *Int J Community Med Public Health*. 2018 Aug 24;5(9):3668.
85. López-de la Rosa A, Díez-Montero C, Martínez-Plaza E, López-Miguel A, Maldonado MJ. Senile Cataract Formation Does Not Affect Crystalline Lens Thickness. *Ophthalmol Ther*. 2024 Mar 1;13(3):819–30.
86. Krag S, Olsen T, Andreassewff TT. Biomechanical characteristics of the human anterior lens capsule in relation to age. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1997 Feb 1;38(2):357–63.
87. Sharma KK, Santhoshkumar P. Lens aging: Effects of crystallins. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects*. 2009 Oct 1;1790(10):1095–108.
88. Ruan X, Liu Z, Luo L, Liu Y. Structure of the lens and its associations with the visual quality. *BMJ Open Ophthalmol*. 2020 Sep 18;5(1):459.

89. Van Den Berg TJTP, Van Rijn LJ René, Michael R, Heine C, Coeckelbergh T, Nischler C, et al. Straylight Effects with Aging and Lens Extraction. *Am J Ophthalmol*. 2007 Sep 1;144(3):358-363.e1.
90. Al-Ghoul KJ, Nordgren RK, Kuszak AJ, Freel CD, Costello MJ, Kuszak JR. Structural Evidence of Human Nuclear Fiber Compaction as a Function of Ageing and Cataractogenesis. *Exp Eye Res*. 2001 Mar 1;72(3):199–214.
91. Pokorny J, Smith VC, Lutze M. Aging of the human lens. *Appl Opt*. 1987 Apr 15;26(8):1437.
92. Xu J, Pokorny J, Smith VC. Optical density of the human lens. *J Opt Soc Am A Opt Image Sci Vis*. 1997;14(5):953–60.
93. Lerman S, Borkman R. Spectroscopic Evaluation and Classification of the Normal, Aging, and Cataractous Lens. (With 1 color plate). *Ophthalmic Res*. 1976 May 1;8(5):335–53.
94. Jones CE, Atchison DA, Meder R, Pope JM. Refractive index distribution and optical properties of the isolated human lens measured using magnetic resonance imaging (MRI). *Vision Res*. 2005 Aug;45(18):2352–66.
95. Castro A de, Birkenfeld J, Maceo B, Manns F, Arrieta E, Parel J-M, et al. Influence of shape and gradient refractive index in the accommodative changes of spherical aberration in nonhuman primate crystalline lenses. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54(9):6197–207.
96. Santos Bueso E. Catarata en el paciente adulto: Guía de práctica clínica actualizada. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2010 Jan;85:45–6.
97. Ascaso FJ, Huerv V. The history of cataract surgery. En: *Cataract Surgery*. InTech; 2013. p. 76–90.
98. Hwang AD, Tuccar-Burak M, Goldstein R, Peli E. Impact of oncoming headlight glare with cataracts: A pilot study. *Front Psychol*. 2018 Mar 6;9:304008.
99. De Waard PWT, Uspeerf JK, Thomas, Van Den Berg JTP, De Jong PTVM. Intraocular light scattering in age-related cataracts. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1992 Mar 1;33(3):618–25.

100. Kamiya K, Fusako F, Takushi K, Takahashi M, Ando W, Iida Y, et al. Quantitative Analysis of Objective Forward Scattering and Its Relevant Factors in Eyes with Cataract. *Scientific Reports* 2019 9:1. 2019 Feb 28;9(1):1–5.
101. Van den Berg TJTP, van Rijn LJ, Kaper-Bongers R, Vonhoff DJ, Völker-Dieben HJ, Grabner G, et al. Disability Glare in the Aging Eye. Assessment and Impact on Driving. *J Optom.* 2009 Jan 1;2(3):112–8.
102. Superstein R. Functional complaints, visual acuity, spatial contrast sensitivity, and glare disability in preoperative and postoperative cataract patients. *J Cataract Refract Surg.* 1999 Apr 1;25(4):575–81.
103. Gupta A, Ruminski D, Villar AJ, Toledo RD, Gondek G, Pierscionek B, et al. Age-related changes in geometry and transparency of human crystalline lens revealed by optical signal discontinuity zones in swept-source OCT images. *Eye Vis.* 2023 Dec;10(1):46.
104. Fandiño Lopez A, Dirigida por, Navea Tejerina A, Artigas Verde JM. Determinación de la curva de transmitancia espectral y coordenadas cromáticas del cristalino humano en función de la edad. CEU Cardenal Herrera; 2015. Disponible en: https://repositorioinstitucional.ceu.es/bitstream/10637/7835/4/Determinacion_Fandi%C3%B1o_UCHCEU_Tesis_2015.pdf
105. Pradeep More V, Nilesh Jagtap P, Kailas Musale S, Mahadeo Kadam A, Shivaling Bobade S, Dattatray Pol K. Pathophysiology, Diagnosis and Management of Cataract. *Asian Journal of Pharmaceutical Research.* 2024 Mar 8;77–82.
106. Takemoto L, Sorensen CM. Protein–protein interactions and lens transparency. *Exp Eye Res.* 2008 Dec 10;87(6):496–501.
107. Michael R, Bron AJ. The ageing lens and cataract: a model of normal and pathological ageing. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences.* 2011 Apr 27;366(1568):1278–92.
108. Cabezas M. Cirugía de cataratas hoy: una actualización. *Revista Médica Clínica Las Condes.* 2023 Sep 1;34(5):344–58.

109. Truscott RJW, Friedrich MG. Molecular Processes Implicated in Human Age-Related Nuclear Cataract. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2019 Dec 2;60(15):5007–21.
110. Díez-Ajenjo MA, García-Domene MC, Artigas JM, Felipe A, Peris-Martínez C, Menezo JL. Lens opacities in Valencia, Spain. *Eur J Ophthalmol*. 2011 Mar 31;21(6):715–22.
111. Richardson RB, Ainsbury EA, Prescott CR, Lovicu FJ. Etiology of posterior subcapsular cataracts based on a review of risk factors including aging, diabetes, and ionizing radiation. *Int J Radiat Biol*. 2020 Nov 1;96(11):1339–61.
112. Sanderson J, Marcantonio JM, Duncan G. A human lens model of cortical cataract: Ca²⁺-induced protein loss, vimentin cleavage and opacification. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000 Jul 1;41(8):2255–61.
113. Rhodes JD, Sanderson J. The mechanisms of calcium homeostasis and signalling in the lens. *Exp Eye Res*. 2009 Feb 2;88(2):226–34.
114. Duncan G, Webb SF, Dawson AP, Bootman MD, Elliott AJ. Calcium regulation in tissue-cultured human and bovine lens epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1993 Sep 1;34(10):2835–42.
115. Worgul B V, Merriam GR, Medvedovsky C. Cortical cataract development--an expression of primary damage to the lens epithelium. *Lens Eye Toxic Res*. 1989;6(4):559–71.
116. Gali HE, Sella R, Afshari NA. Cataract grading systems: A review of past and present. *Curr Opin Ophthalmol*. 2019 Jan 1;30(1):13–8.
117. Chylack LT, Kim T im, Azar DT. Classification and Quantitation of Human Cataract. *Albert and Jakobiec's Principles and Practice of Ophthalmology*. 2021;1–28.
118. Bernal-Reyes N, Hormigó-Puertas I, Arias-Díaz A. Correlación de la densidad del cristalino medida por imágenes de Scheimpflug y parámetros facodinámicos en la optimización de la facoemulsificación. *Revista Mexicana de Oftalmología*. 2014 Jan 1;88(1):32–8.
119. Leske MC, Wu SY, Hyman L, Sperduto R, Underwood B, Chylack LT, et al. Biochemical Factors in the Lens Opacities Case-Control Study. *Archives of Ophthalmology*. 1995 Sep 1;113(9):1113–9.

120. Sparrow JM, Bron AJ, Brown NAP, Ayliffe W, Hill AR. The Oxford Clinical Cataract Classification and Grading System. *Int Ophthalmol*. 1986 Dec;9(4):207–25.
121. Maraini G, Pasquini P, Sperduto RD, Donadini M, Carrieri M, Corona R, et al. The effect of cataract severity and morphology on the reliability of the Lens Opacities Classification System II (LOCS II). *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1991 Jul 1;32(8):2400–3.
122. Klein BEK, Klein R, Linton KLP, Magli YL, Neider MW. Assessment of Cataracts from Photographs in the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology*. 1990 Nov 1;97(11):1428–33.
123. Chylack LT, Wolfe JK, Singer DM, Leske MC, Bullimore MA, Bailey IL, et al. The Lens Opacities Classification System III. *Archives of Ophthalmology*. 1993 Jun 1;111(6):831–6.
124. Kassoff A, Kassoff J, Mehu M, Buehler JA, Eglow M, Kaufman F, et al. The age-related eye disease study (AREDS) system for classifying cataracts from photographs: AREDS report no. 4. *Am J Ophthalmol*. 2001 Feb 1;131(2):167–75.
125. Pei X, Bao Y, Chen Y, Li X. Correlation of lens density measured using the Pentacam Scheimpflug system with the Lens Opacities Classification System III grading score and visual acuity in age-related nuclear cataract. *British Journal of Ophthalmology*. 2008 Nov 1;92(11):1471–5.
126. Barraquer R I, Tsiplakos F, Alvarez M. Clasificación de las cataratas. La hidrofacoemulsificación mediante el sistema Aqualase: una nueva alternativa en cirugía del cristalino. *An Inst Barraquer*. 2007;68:13–38.
127. Cheung CYL, Li H, Lamoureux EL, Mitchell P, Wang JJ, Tan AG, et al. Validity of a New Computer-Aided Diagnosis Imaging Program to Quantify Nuclear Cataract from Slit-lamp Photographs. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011 Mar 1;52(3):1314–9.
128. Li H, Ko L, Lim JH, Liu J, Wong DWK, Wong TY. Image based diagnosis of cortical cataract. *Proceedings of the 30th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, EMBS'08 - "Personalized Healthcare through Technology."* 2008;3904–7.

129. Acosta R, Hoffmeister L, Román R, Comas M, Castilla M, Castells X. Revisión sistemática de estudios poblacionales de prevalencia de catarata. Arch Soc Esp Oftalmol. 2006;81(9):509–16.
130. Adelson JD, A Bourne RR, Svitil Briant P, Flaxman SR, B Taylor HR, Jonas JB, et al. Causes of blindness and vision impairment in 2020 and trends over 30 years, and prevalence of avoidable blindness in relation to VISION 2020: the Right to Sight: an analysis for the Global Burden of Disease Study. 2020;
131. News Eurostat. Disponible en: <https://ec.europa.eu/eurostat/en/web/main/news>
132. Skrzypczak T, Jany A, Michałowicz J, Hossa M, Bogusławska J, Targonska M. Public Interest in Cataract Surgery: Analysis and Implications of Google Trends Data from 14 European Countries. Ophthalmic Epidemiol. 2022 Jan 2;29(1):108–15.
133. Surgical operations and procedures statistics. Europa.eu. Disponible en: https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Surgical_operations_and_procedures_statistics
134. García-Martín MJ, Giménez-Gómez R, García-Catalán R, Herrador MA, Gallardo JM. Variabilidad clínica en la cirugía de la catarata. Arch Soc Esp Oftalmol. 2015 May 1;90(5):220–32.
135. Juan José Mura C. Cirugía actual de la catarata. Revista Médica Clínica Las Condes. 2010 Nov 1;21(6):912–9.
136. Mahmud I, Kelley T, Stowell C, Haripriya A, Boman A, Kossler I, et al. A Proposed Minimum Standard Set of Outcome Measures for Cataract Surgery. JAMA Ophthalmol. 2015 Nov 1;133(11):1247–52.
137. Comas M, Román R, Cots F, Quintana JM, Mar J, Reidy A, et al. Unmet needs for cataract surgery in Spain according to indication criteria. Evaluation through a simulation model. British Journal of Ophthalmology. 2008 Jul 1;92(7):888–92.
138. Consejo General de Ópticos Optometristas. Libro Blanco de la Salud Visual en España. Madrid: Grpo ICM Comunicación; 2019.

139. Chen X, Xu J, Chen X, Yao K. Cataract: Advances in surgery and whether surgery remains the only treatment in future. *Advances in Ophthalmology Practice and Research*. 2021 Nov 1;1(1):100008.
140. Pesudovs K, Elliott DB. Refractive error changes in cortical, nuclear, and posterior subcapsular cataracts. *British Journal of Ophthalmology*. 2003 Aug 1;87(8):964–7.
141. Espallargues M, Alonso J. Effectiveness of Cataract Surgery in Barcelona, Spain: site results of an international study. *J Clin Epidemiol*. 1998 Oct 1;51(10):843–52.
142. Spalton D, Koch D. The constant evolution of cataract surgery. *BMJ*. 2000 Nov 25;321(7272):1304.
143. Statue of the Lector Priest Kaaper, Sheikh el-Balad - Egypt Museum. Disponible en: <https://egypt-museum.com/statue-of-kaaper/>
144. Metwaly AM, Ghoneim MM, Eissa IH, Elsehemy IA, Mostafa AE, Hegazy MM, et al. Traditional ancient Egyptian medicine: A review. *Saudi J Biol Sci*. 2021 Oct 1;28(10):5823.
145. Blomstedt P. Cataract surgery in ancient Egypt. *J Cataract Refract Surg*. 2014 Mar;40(3):485–9.
146. Albert DM. Jacques Daviel: The invention of modern cataract surgery. In: *Foundations of Ophthalmology: Great Insights that Established the Discipline*. Springer International Publishing; 2017. p. 11–22.
147. Moore DB, Harris A, Siesky B. The world through a lens: the vision of Sir Harold Ridley. *British Journal of Ophthalmology*. 2010 Oct 1;94(10):1277–80.
148. Kelman CD. Phaco-Emulsification and Aspiration: A New Technique of Cataract Removal: A Preliminary Report. *Am J Ophthalmol*. 2018 Jul 1;191:xxx–xl.
149. Apple DJ, Trivedi RH. Sir Nicholas Harold Ridley, Kt, MD, FRCS, FRS: Contributions in Addition to the Intraocular Lens. *Archives of Ophthalmology*. 2002 Sep 1;120(9):1198–202.

150. Lindegger DJ, Wawrzynski J, Saleh GM. Evolution and Applications of Artificial Intelligence to Cataract Surgery. *Ophthalmology Science*. 2022 Sep 1;2(3):100164.
151. Roberts HW, Day AC, O'Brart DP. Femtosecond laser-assisted cataract surgery: A review. *Eur J Ophthalmol*. 2020 May 4;30(3):417–29.
152. Touma S, Antaki F, Duval R. Development of a code-free machine learning model for the classification of cataract surgery phases. *Scientific Reports*. 2022 Feb 14;12(1):1–7.
153. Lee AC, Qazi MA, Pepose JS. Biometry and intraocular lens power calculation. *Curr Opin Ophthalmol*. 2008 Jan;19(1):13–7.
154. Olsen T. Calculation of intraocular lens power: a review. *Acta Ophthalmol Scand*. 2007 Aug 1;85(5):472–85.
155. Iribarne Y, Ortega Usobiaga J, Sedó S, Fossas M, Lehmann PM. Cálculo del poder dióptrico de lentes intraoculares. *Ann Oftalmol*. 2003;11(3):152–65.
156. Longstaff S. Factors affecting intraocular lens power calculation. *Trans Ophthalmol Soc U K*. 1986;105 (Pt 6):642–6.
157. Savini G, Hoffer KJ, Kohnen T. IOL power formula classifications. *J Cataract Refract Surg*. 2024 Feb 1;50(2):105–7.
158. Fyodorov SN, Galin MA, Linksz A. Calculation of the optical power of intraocular lenses. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1975 Aug 1;14(8):625–8.
159. Hoffer KJ. The Hoffer Q formula: A comparison of theoretic and regression formulas. *J Cataract Refract Surg*. 1993;19(6):700–12.
160. Melles RB, Holladay JT, Chang WJ. Accuracy of Intraocular Lens Calculation Formulas. *Ophthalmology*. 2018 Feb 1;125(2):169–78.
161. Holladay JT, Musgrove KH, Prager TC, Lewis JW, Chandler TY, Ruiz RS. A three-part system for refining intraocular lens power calculations. *J Cataract Refract Surg*. 1988 Jan 1;14(1):17–24.
162. Ladas J, Ladas D, Lin SR, Devgan U, Siddiqui AA, Jun AS. Improvement of Multiple Generations of Intraocular Lens

- Calculation Formulae with a Novel Approach Using Artificial Intelligence. *Transl Vis Sci Technol*. 2021 Mar 1;10(3):7–7.
163. Olsen T. Theoretical, computer-assisted prediction versus SRK prediction of postoperative refraction after intraocular lens implantation. *J Cataract Refract Surg*. 1987 Mar 1;13(2):146–50.
 164. Jay B, Apple DJ, Sims J. Harold Ridley and the Invention of the Intraocular Lens. *Surv Ophthalmol*. 1996;40(4):279–92.
 165. Menezo Rozalen JL, Ferrer Galindo E, Taboada Esteve JuanF, Cisneros Lanuza Á. Implantación secundaria de lentes intraoculares de soporte angular: análisis de nuestros resultados. *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología*. 1983;44(6):421–9.
 166. History - Rayner: Global. Disponible en: <https://rayner.com/about-us/history/>
 167. Brito RB, Piedra CRB. Evolución histórica en la implantación de lentes intraoculares. *Revista Médica Electrónica*. 2003;25(1):52–9.
 168. Vargas LG, Peng Q, Escobar-Gomez M, Schmidbauer JM, Apple DJ. Overview of modern foldable intraocular lenses and clinically relevant anatomy and histology of the crystalline lens. *Int Ophthalmol Clin*. 2001;41(3):1–15.
 169. Vacalebri M, Frison R, Corsaro C, Neri F, Santoro A, Conoci S, et al. Current State of the Art and Next Generation of Materials for a Customized IntraOcular Lens according to a Patient-Specific Eye Power. 2023 Mar 22;15(6):1590.
 170. Werner L. Intraocular Lenses: Overview of Designs, Materials, and Pathophysiologic Features. *Ophthalmology*. 2021 Nov 1;128(11):e74–93.
 171. Bellucci R. An introduction to intraocular lenses: material, optics, haptics, design and aberration. In: *Cataract*. Karger; 2013. p. 38–55.
 172. Cheng JW, Wei RL, Cai JP, Xi GL, Zhu H, Li Y, et al. Efficacy of Different Intraocular Lens Materials and Optic Edge Designs in Preventing Posterior Capsular Opacification: A Meta-Analysis. *Am J Ophthalmol*. 2007 Mar 1;143(3):428–436.e3.

173. Barbour W, Saika S, Miyamoto T, Ohnishi Y. Biological Compatibility of Polymethyl Methacrylate, Hydrophilic Acrylic and Hydrophobic Acrylic Intraocular Lenses. *Ophthalmic Res.* 2005 Oct 1;37(5):255–61.
174. Miyata A, Uchida N, Nakajima K, Yaguchi S. Clinical and Experimental Observation of Glistening in Acrylic Intraocular Lenses. *Jpn J Ophthalmol.* 2001 Nov 1;45(6):564–9.
175. Brown DC, Ziémka SL. Collamer intraocular lens: clinical results from the U.S. FDA core study. *J Cataract Refract Surg.* 2001 Jun 1;27(6):833–40.
176. Yao K, Huang XD, Huang XJ, Xu ZK. Improvement of the surface biocompatibility of silicone intraocular lens by the plasma-induced tethering of phospholipid moieties. *J Biomed Mater Res A.* 2006 Sep 15;78A(4):684–92.
177. Alio JL, Plaza-Puche AB, Javaloy J, Ayala MJ, Moreno LJ, Piero DP. Comparison of a New Refractive Multifocal Intraocular Lens with an Inferior Segmental Near Add and a Diffractive Multifocal Intraocular Lens. *Ophthalmology.* 2012 Mar 1;119(3):555–63.
178. Madrid-Costa D, Ruiz-Alcocer J, Ferrer-Blasco T, García-Lázaro S, Montés-Micó R. Optical quality differences between three multifocal intraocular lenses: Bifocal low add, bifocal moderate add, and trifocal. *Journal of Refractive Surgery.* 2013;29(11):749–54.
179. Laube T, Apel H, Koch HR. Ultraviolet radiation absorption of intraocular lenses. *Ophthalmology.* 2004 May 1;111(5):880–5.
180. Tanito M, Okuno T, Ishiba Y, Ohira A. Transmission spectrums and retinal blue-light irradiance values of untinted and yellow-tinted intraocular lenses. *J Cataract Refract Surg.* 2010 Feb 1;36(2):299–307.
181. Kohnen T, Klaproth OK, Bühren J. Effect of Intraocular Lens Asphericity on Quality of Vision after Cataract Removal: An Intraindividual Comparison. *Ophthalmology.* 2009 Sep 1;116(9):1697–706.

182. Ernest PH. Light-transmission-spectrum comparison of foldable intraocular lenses. *J Cataract Refract Surg*. 2004 Aug;30(8):1755–8.
183. Mainster MA, Turner PL. Blue-blocking IOLs Decrease Photoreception Without Providing Significant Photoprotection. *Surv Ophthalmol*. 2010 May;55(3):272–83.
184. Artigas JM, Felipe A, Navea A, Artigas C, Garca-Domene MC. Spectral Transmittance of Intraocular Lenses under Natural and Artificial Illumination: Criteria Analysis for Choosing a Suitable Filter. *Ophthalmology*. 2011 Jan 1;118(1):3–8.
185. Li X, Kelly D, Nolan JM, Dennison JL, Beatty S. The evidence informing the surgeon's selection of intraocular lens on the basis of light transmittance properties. *Eye* 2017 31:2. 2016 Dec 9;31(2):258–72.
186. Klarsfeld A, Ortous JJ. At the dawn of chronobiology. Translated by Helen Tomlin. 2013.
187. Cardinali Daniel P, Carpizo Alfayate R, Cos Corral S, Fernández López R, Mediavilla Aguado MD, Noriega Borge MJ, et al. Introducción a la cronobiología. Fisiología de los ritmos biológicos. Editorial Universidad de Cantabria. 1994. p. 155-156.
188. Halberg F. Chronobiology. *Annu Rev Physiol*. 1969;31:675–725.
189. Sollars PJ, Pickard GE. The Neurobiology of Circadian Rhythms. *Psychiatr Clin North Am*. 2015 Dec 1;38(4):645–65.
190. Reinberg A. Methodologic considerations for human chronobiology. *J Interdiscipl Cycle Res*. 1971 Mar 30;2(1):1–15.
191. Rietveld WJ. Chronobiology. *Horm Res*. 1990 Dec 31;33(2–4):53–7.
192. Lewy AJ, Sack RL. The role of melatonin and light in the human circadian system. In: *Progress in brain research*. 1996. p. 205–16.
193. Martínez-Carpio PA, Corominas A. Introducción general a la cronobiología clínica y a la manipulación terapéutica de los ritmos biológicos. *Med Clin (Barc)*. 2004;123(6):12–5.

194. Smolensky MH, Siegel RA, Haus E, Hermida R, Portaluppi F. Biological rhythms, drug delivery, and chronotherapeutics [Internet]. *Fundamentals and Applications of Controlled Release Drug Delivery*. Springer US; 2012. 359–443 p.
195. Volpato GL, Trajano E. Biological Rhythms. *Fish Physiology*. 2005 Jan 1;21(C):101–53.
196. Refinetti R. *Circadian Physiology, Second Edition*. *Circadian Physiology, Second Edition*. 2016 Apr 19;1–667.
197. Erren TC, Reiter RJ. Defining chronodisruption. *J Pineal Res*. 2009 Apr 1;46(3):245–7.
198. Escobar C, Salgado-Delgado R, Gonzalez-Guerra E, Osorio AT, Angeles-Castellanos M, Buijs RM. Circadian Disruption Leads to Loss of Homeostasis and Disease. *Sleep Disord*. 2011 Jan 1;2011(1):964510.
199. Roenneberg T, Wirz-Justice A, Mellow M. Life between clocks: Daily temporal patterns of human chronotypes. *J Biol Rhythms*. 2003 Feb 1;18(1):80–90.
200. Koronowski KB, Sassone-Corsi P. Communicating clocks shape circadian homeostasis. *Science*. 2021 Feb 12;371(6530).
201. McGinnis GR, Young ME. Circadian regulation of metabolic homeostasis: Causes and consequences. *Nat Sci Sleep*. 2016;8:163–80.
202. Madrid Pérez JA, Pin Arboledas G, Ferrández Gomariz MC. Ritmo circadiano y sus trastornos. *Revista Pediatría Integral* N° 8. 2023;8:450–561.
203. Moore RY, Lenn NJ. A retinohypothalamic projection in the rat. *Journal of Comparative Neurology*. 1972 Sep 9;146(1):1–14.
204. Ramón y Cajal S 1852 1934, Cuenca N editor, De la Villa P editor. *La retina de los vertebrados*. CSIC, Consejo Superior de Investigaciones Científicas. 2021. 1–253 p.
205. Esquema de la estructura de la retina de los mamíferos. Ucm.es. Disponible en: <https://www.ucm.es/cultura/esquema-de-la-estructura-de-la-retina-de-los>

206. Lang GK. Ophthalmology: A Pocket Textbook Atlas. Thieme. 2007.
207. Curcio CA, Sloan KR, Packer O, Hendrickson AE, Kalina RE. Distribution of Cones in Human and Monkey Retina: Individual Variability and Radial Asymmetry. *Science* (1979). 1987 May 1;236(4801):579–82.
208. Müller B, Peichl L. Topography of cones and rods in the tree shrew retina. *Journal of Comparative Neurology*. 1989 Apr 22;282(4):581–94.
209. Jonas JB, Schneider U, Naumann GO. Count and density of human retinal photoreceptors. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1992 Oct;230(6):505–10.
210. Mehri A. Non-extensive distribution of human eye photoreceptors. *J Theor Biol*. 2017 Apr 21;419:305–9.
211. Blume C, Garbazza C, Spitschan M. Effects of light on human circadian rhythms, sleep and mood. *Somnologie*. 2019 Sep 20;23(3):147–56.
212. Kolb H, Nelson RF, Ahnelt PK, Ortuño-Lizarán I, Cuenca N. The Architecture of the Human Fovea. *Webvision: The Organization of the Retina and Visual System*. University of Utah Health Sciences Center; 1995.
213. Foster RG, Argamaso S, Coleman S, Colwell CS, Lederman A, Provencio I. Photoreceptors regulating circadian behavior: a mouse model. *J Biol Rhythms*. 1993 Jan 1;8 Suppl:S17-23.
214. Czeisler CA, Shanahan TL, Klerman EB, Martens H, Brotman DJ, Emens JS, et al. Suppression of Melatonin Secretion in Some Blind Patients by Exposure to Bright Light. *New England Journal of Medicine*. 1995 Jan 5;332(1):6–11.
215. Provencio I, Rodriguez IR, Jiang G, Hayes WP, Moreira EF, Rollag MD. A Novel Human Opsin in the Inner Retina. *Journal of Neuroscience*. 2000 Jan 15;20(2):600–5.
216. Berson DM, Dunn FA, Takao M. Phototransduction by retinal ganglion cells that set the circadian clock. *Science* (1979). 2002 Feb 8;295(5557):1070–3.

217. Brainard GC, Hanifin JP, Greeson JM, Byrne B, Glickman G, Gerner E, et al. Action Spectrum for Melatonin Regulation in Humans: Evidence for a Novel Circadian Photoreceptor. *The Journal of Neuroscience*. 2001 Aug 15;21(16):6405–12.
218. Pickard GE, Sollars PJ. Intrinsically photosensitive retinal ganglion cells. *Rev Physiol Biochem Pharmacol*. 2012;162:59–90.
219. Esquiva G, Lax P, Pérez-Santonja JJ, García-Fernández JM, Cuenca N. Loss of Melanopsin-Expressing Ganglion Cell Subtypes and Dendritic Degeneration in the Aging Human Retina. *Front Aging Neurosci*. 2017 Apr 4;9:79.
220. Altimus CM, Güler AD, Villa KL, McNeill DS, LeGates TA, Hattar S. Rods-cones and melanopsin detect light and dark to modulate sleep independent of image formation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2008 Dec 16;105(50):19998–20003.
221. Güler AD, Ecker JL, Lall GS, Haq S, Altimus CM, Liao HW, et al. Melanopsin cells are the principal conduits for rod-cone input to non-image-forming vision. *Nature*. 2008 May 1;453(7191):102–5.
222. Brown TM, Gias C, Hatori M, Keding SR, Semo M, Coffey PJ, et al. Melanopsin Contributions to Irradiance Coding in the Thalamo-Cortical Visual System. Rieke F, editor. *PLoS Biol*. 2010 Dec 7;8(12):e1000558.
223. Tovée MJ. *An Introduction to the Visual System*. Cambridge University Press; 2008.
224. Nelson R. *Visual Responses of Ganglion Cells. Webvision: The Organization of the Retina and Visual System*. 2007 Apr 10
225. Yoonessi A, Yoonessi A. Functional Assessment of Magno, Parvo and Konio-Cellular Pathways; Current State and Future Clinical Applications. *J Ophthalmic Vis Res*. 2011;6(2):119.
226. Jeong MJ, Kim HG, Jeon CJ. The organization of melanopsin-immunoreactive cells in microbat retina. *PLoS One*. 2018 Jan 1;13(1):e0190435.
227. Murav'eva S V., Deshkovich AA, Shelepin YE. The human magno and parvo systems and selective impairments of their functions. *Neurosci Behav Physiol*. 2009 Jun 11;39(6):535–43.

228. Sincich LC, Horton JC. The circuitry of V1 and V2: Integration of color, form, and motion. *Annu Rev Neurosci*. 2005 Jul 21;28(Vol 28, 2005):303–26.
229. La Morgia C, Carelli V, Carbonelli M. Melanopsin Retinal Ganglion Cells and Pupil: Clinical Implications for Neuro-Ophthalmology. *Front Neurol*. 2018 Dec 7;9:1047.
230. Hattar S, Liao HW, Takao M, Berson DM, Yau KW. Melanopsin-containing retinal ganglion cells: Architecture, projections, and intrinsic photosensitivity. *Science*. 2002 Feb 8;295(5557):1065–70.
231. Monteggia LM, Kavalali ET. Depression brought to light. *Nature*. 2012 Nov 14;491(7425):537–8.
232. Legates TA, Altimus CM, Wang H, Lee HK, Yang S, Zhao H, et al. Aberrant light directly impairs mood and learning through melanopsin-expressing neurons. *Nature*. 2012 Nov 14;491(7425):594–8.
233. Cajochen C, Kräuchi K, Wirz-Justice A. Role of Melatonin in the Regulation of Human Circadian Rhythms and Sleep. *J Neuroendocrinol*. 2003 Apr 1;15(4):432–7.
234. Especial De Cronobiología RE, Madrid JA, Rol MA. Ritmos, relojes y relojeros. Una introducción a la Cronobiología. *Eubacteria*, nº 33. 2015.
235. Madrid Pérez Juan Antonio. Cronobiología: ritmos, relojes y tiempos. Academia de Ciencias de la Región de Murcia. 2019; Disponible en: https://webs.um.es/aferr/miwiki/lib/exe/fetch.php?media=investidura_jamadrid_discursos.pdf
236. Mongrain V, Lavoie S, Selmaoui B, Paquet J, Dumont M. Phase relationships between sleep-wake cycle and underlying circadian rhythms in Morningness-Eveningness. *J Biol Rhythms*. 2004 Jun 1;19(3):248–57.
237. Horne JA, Östberg O. Individual differences in human circadian rhythms. *Biol Psychol*. 1977 Sep 1;5(3):179–90.

238. Kalmbach DA, Schneider LD, Cheung J, Bertrand SJ, Kariharan T, Pack AI, et al. Genetic Basis of Chronotype in Humans: Insights From Three Landmark GWAS. *Sleep*. 2017 Feb 1;40(2).
239. Samson DR, Crittenden AN, Mabulla IA, Mabulla AZP, Nunn CL. Chronotype variation drives night-time sentinel-like behaviour in hunter-gatherers. *Proc Biol Sci*. 2017 Jul 12;284(1858).
240. Roenneberg T, Kuehnle T, Juda M, Kantermann T, Allebrandt K, Gordijn M, et al. Epidemiology of the human circadian clock. *Sleep Med Rev*. 2007 Dec 1;11(6):429–38.
241. Goel N, Basner M, Rao H, Dinges DF. Circadian Rhythms, Sleep Deprivation, and Human Performance. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2013 Jan 1;119:155–90.
242. Hsu CY, Gau SSF, Shang CY, Chiu YN, Lee MB. Associations Between Chronotypes, Psychopathology, and Personality Among Incoming College Students. *Chronobiol Int*. 2012 May;29(4):491–501.
243. Auger RR, Burgess HJ, Emens JS, Deriy L V., Thomas SM, Sharkey KM. Clinical Practice Guideline for the Treatment of Intrinsic Circadian Rhythm Sleep-Wake Disorders: Advanced Sleep-Wake Phase Disorder (ASWPD), Delayed Sleep-Wake Phase Disorder (DSWPD), Non-24-Hour Sleep-Wake Rhythm Disorder (N24SWD), and Irregular Sleep-Wake Rhythm Disorder (ISWRD). An Update for 2015. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2015 Oct 15;11(10):1199–236.
244. Martin JS, Hébert M, Ledoux E, Gaudreault M, Laberge L. Relationship of chronotype to sleep, Light exposure, and work-related fatigue in student workers. *Chronobiol Int*. 2012 Apr;29(3):295–304.
245. Adan A, Natale V. Gender differences in morningness–eveningness preference. *Chronobiol Int*. 2002;19(4):709–20.
246. Instituto Internacional de la Melatonina. Disponible en: <https://institutodemelatonina.com/>

247. Taillard J, Sagaspe P, Philip P, Bioulac S. Sleep timing, chronotype and social jetlag: Impact on cognitive abilities and psychiatric disorders. *Biochem Pharmacol*. 2021 Sep 1;191:114438.
248. Roenneberg T, Pilz LK, Zerbini G, Winnebeck EC. Chronotype and Social Jetlag: A (Self-) Critical Review. *Biology* 2019, Vol 8, Page 54. 2019 Jul 12;8(3):54.
249. Marino M, Li Y, Rueschman MN, Winkelman JW, Ellenbogen JM, Solet JM, et al. Measuring Sleep: Accuracy, Sensitivity, and Specificity of Wrist Actigraphy Compared to Polysomnography. *Sleep*. 2013 Nov 1;36(11):1747–55.
250. Martinez-Nicolas A, Ortiz-Tudela E, Rol MA, Madrid JA. Uncovering Different Masking Factors on Wrist Skin Temperature Rhythm in Free-Living Subjects. *PLoS One*. 2013 Apr 5;8(4):e61142.
251. Sarabia JA, Rol MA, Mendiola P, Madrid JA. Circadian rhythm of wrist temperature in normal-living subjects: A candidate of new index of the circadian system. *Physiol Behav*. 2008 Nov 28;95(4):570–80.
252. Blazquez A, Martinez-Nicolas A, Salazar FJ, Rol MA, Madrid JA. Wrist Skin Temperature, Motor Activity, and Body Position as Determinants of the Circadian Pattern of Blood Pressure. *Chronobiol Int*. 2012 Jul;29(6):747–56.
253. Pace-Schott EF, Hobson JA. The Neurobiology of Sleep: Genetics, cellular physiology and subcortical networks. *Nature Reviews Neuroscience* 2002 3:8. 2002;3(8):591–605.
254. Carley DW, Farabi SS. Physiology of Sleep. *Diabetes Spectrum*. 2016 Feb 1;29(1):5–9.
255. Baranwal N, Yu PK, Siegel NS. Sleep physiology, pathophysiology, and sleep hygiene. *Prog Cardiovasc Dis*. 2023 Mar 1;77:59–69.
256. Velayos JL, Moleres FJ, Irujo AM, Yllanes D, Paternain B. Anatomical basis of sleep. *An Sist Sanit Navar*. 2007;30 Suppl 1:7–17.
257. Franco Pérez J, Ballesteros Zebadúa P, Custodio V, Paz C. Principales neurotransmisores involucrados en la regulación del

- ciclo sueño-vigilia. Revista de investigación clínica, ISSN 0034-8376, ISSN-e 2564-8896. 2012;64(2):182–91.
258. Iliff JJ, Wang M, Liao Y, Plogg BA, Peng W, Gundersen GA, et al. A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid β . *Sci Transl Med*. 2012 Aug 15;4(147).
 259. Ju YES, Ooms SJ, Sutphen C, Macauley SL, Zangrilli MA, Jerome G, et al. Slow wave sleep disruption increases cerebrospinal fluid amyloid- β levels. *Brain*. 2017 Aug 1;140(8):2104–11.
 260. Cai X, Qiao J, Kulkarni P, Harding IC, Ebong E, Ferris CF. Imaging the effect of the circadian light–dark cycle on the glymphatic system in awake rats. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020 Jan 7;117(1):668–76.
 261. Scott-Massey A, Boag MK, Magnier A, Bispo DPCF, Khoo TK, Pountney DL. Glymphatic System Dysfunction and Sleep Disturbance May Contribute to the Pathogenesis and Progression of Parkinson's Disease. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022 Oct 26;23(21):12928.
 262. Jessen NA, Munk ASF, Lundgaard I, Nedergaard M. The Glymphatic System: A Beginner's Guide. *Neurochemical Research* 2015 40:12. 2015 May 7;40(12):2583–99.
 263. Shokri-Kojori E, Wang GJ, Wiers CE, Demiral SB, Guo M, Kim SW, et al. β -Amyloid accumulation in the human brain after one night of sleep deprivation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018 Apr 24;115(17):4483–8.
 264. Lee H, Xie L, Yu M, Kang H, Feng T, Deane R, et al. The Effect of Body Posture on Brain Glymphatic Transport. *Journal of Neuroscience*. 2015 Aug 5;35(31):11034–44.
 265. Benveniste H, Liu X, Koundal S, Sanggaard S, Lee H, Wardlaw J. The Glymphatic System and Waste Clearance with Brain Aging: A Review. *Gerontology*. 2019 Mar 20;65(2):106–19.
 266. American Academy of Sleep Disorders - AASM. Disponible en: <https://aasm.org/>

267. Carrillo-Mora P, Ramírez-Peris J, Magaña-Vázquez K. Neurobiología del sueño y su importancia: antología para el estudiante universitario. 2013;56.
268. Carrillo-Mora P, Gabriela Barajas-Martínez K, Sánchez-Vázquez I, Fernanda Rangel-Caballero M. Trastornos del sueño: ¿qué son y cuáles son sus consecuencias? Revista de la Facultad de Medicina (México) 2018;61(1), 6-20.
269. Chokroverty S. Polysomnography and related procedures. Vol. Chapter 10, Handbook of Clinical Neurophysiology. Elsevier; 2003. 139–151 p.
270. Mason IC, Grimaldi D, Reid KJ, Warlick CD, Malkani RG, Abbott SM, et al. Light exposure during sleep impairs cardiometabolic function. Proc Natl Acad Sci U S A. 2022 Mar 22;119(12):e2113290119.
271. Ohayon MM, Carskadon MA, Guilleminault C, Vitiello M V. Meta-Analysis of Quantitative Sleep Parameters From Childhood to Old Age in Healthy Individuals: Developing Normative Sleep Values Across the Human Lifespan. Sleep. 2004 Oct 1;27(7):1255–73.
272. Orzeł-Gryglewska J. Consequences of sleep deprivation. Int J Occup Med Environ Health. 2010;23(1):95–114.
273. Szentkirályi A, Madarász CZ, Novák M. Sleep disorders: impact on daytime functioning and quality of life. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res. 2009 Feb;9(1):49–64.
274. Zeitlhofer J, Schmeiser-Rieder A, Tribl G, Rosenberger A, Bolitschek J, Kapfhammer G, et al. Sleep and quality of life in the Austrian population. Acta Neurol Scand. 2000 Oct 1;102(4):249–57.
275. Calidad De Vida SY, Miró E, del Carmen Cano-Lozano M, Buela-Casal G. Sueño y Calidad de Vida. Revista Colombiana de Psicología, ISSN-e 0121-5469. 2005;Vol 14(1):11–27.
276. Dijk DJ, Czeisler CA. Contribution of the circadian pacemaker and the sleep homeostat to sleep propensity, sleep structure, electroencephalographic slow waves, and sleep spindle activity in humans. Journal of Neuroscience. 1995 May;15(5):3526–38.

277. Sack RL, Auckley D, Auger RR, Carskadon MA, Wright KP, Vitiello M V., et al. Circadian Rhythm Sleep Disorders: Part II, Advanced Sleep Phase Disorder, Delayed Sleep Phase Disorder, Free-Running Disorder, and Irregular Sleep-Wake Rhythm. *Sleep*. 2007 Nov 1;30(11):1484–501.
278. Masa JF, Rubio M, Findley LJ, Palomo L, Sojo A, Sanchez de Cos J, et al. Habitually Sleepy Drivers Have a High Frequency of Automobile Crashes Associated with Respiratory Disorders during Sleep. *American Journal of respiratory and critical care medicine*. 2000;162(4):1407-1412.
279. Andrés H, Agudelo M, Franco AF, Alpi SV, Tobón S, Sandín B. Trastornos del sueño, salud y calidad de vida: una perspectiva desde la medicina comportamental del sueño. Bogotá (Col) *Suma Psicológica*. 2008;15:217–40.
280. Sateia MJ. International Classification of Sleep Disorders-Third Edition. *Chest*. 2014 Nov 1;146(5):1387–94.
281. Chokroverty S. Overview of sleep & sleep disorders. *Indian Journal of Medical Research*. 2010 Feb 1;131(2):126–41.
282. Barion A, Zee PC. A clinical approach to circadian rhythm sleep disorders. *Sleep Med*. 2007 Sep 1;8(6):566–77.
283. Saxvig IW, Wilhelmsen-Langeland A, Pallesen S, Vedaa Ø, Nordhus IH, Bjorvatn B. A randomized controlled trial with bright light and melatonin for delayed sleep phase disorder: Effects on subjective and objective sleep. *Chronobiol Int*. 2014 Feb;31(1):72–86.
284. Micic G, Lovato N, Gradisar M, Ferguson SA, Burgess HJ, Lack LC. The etiology of delayed sleep phase disorder. *Sleep Med Rev*. 2016 Jun 1;27:29–38.
285. Zee PC. Melatonin for the Treatment of Advanced Sleep Phase Disorder. *Sleep*. 2008 Jul 1;31(7):923–923.
286. Delayed and advanced sleep phase symptoms. *Isr J Psychiatry Relat Sci*. 2002;39(1):11–8.
287. Sack RL, Auckley D, Auger RR, Carskadon MA, Wright KP, Vitiello M V., et al. Circadian Rhythm Sleep Disorders: Part I, Basic

- Principles, Shift Work and Jet Lag Disorders. *Sleep*. 2007 Nov 1;30(11):1460–83.
288. Evans JA, Davidson AJ. Health Consequences of Circadian Disruption in Humans and Animal Models. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2013 Jan 1;119:283–323.
289. Rijo-Ferreira F, Takahashi JS. Genomics of circadian rhythms in health and disease. *Genome Medicine* 2019 11:1. 2019 Dec 17;11(1):1–16.
290. Broussard JL, Cauter E Van. Disturbances of sleep and circadian rhythms: Novel risk factors for obesity. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2016;23(5):353–9.
291. Sulli G, Manoogian ENC, Taub PR, Panda S. Training the Circadian Clock, Clocking the Drugs, and Drugging the Clock to Prevent, Manage, and Treat Chronic Diseases. *Trends Pharmacol Sci*. 2018 Sep 1;39(9):812–27.
292. Dauchy RT, Xiang S, Mao L, Brimer S, Wren MA, Yuan L, et al. Circadian and melatonin disruption by exposure to light at night drives intrinsic resistance to tamoxifen therapy in breast cancer. *Cancer Res*. 2014 Aug 1;74(15):4099–110.
293. Baron KG, Reid KJ. Circadian misalignment and health. *International Review of Psychiatry*. 2014;26(2):139–54.
294. Woller A, Gonze D. Circadian Misalignment and Metabolic Disorders: A Story of Twisted Clocks. *Biology*. 2021 Mar 10;10(3):207.
295. Fishbein AB, Knutson KL, Zee PC. Circadian disruption and human health. *J Clin Invest*. 2021 Oct 1;131(19).
296. Touitou Y, Reinberg A, Touitou D. Association between light at night, melatonin secretion, sleep deprivation, and the internal clock: Health impacts and mechanisms of circadian disruption. *Life Sci*. 2017 Mar 15;173:94–106.
297. Hale L. Inadequate Sleep Duration as a Public Health and Social Justice Problem: Can We Truly Trade Off Our Daily Activities for More Sleep? *Sleep*. 2014 Dec 1;37(12):1879–80.

298. Nena E, Katsaouni M, Steiropoulos P, Theodorou E, Constantinidis TC, Tripsianis G. Effect of shift work on sleep, health, and quality of life of health-care workers. *Indian J Occup Environ Med.* 2018 Jan 1;22(1):29–34.
299. Boivin DB, Boudreau P. Impacts of shift work on sleep and circadian rhythms. *Pathologie Biologie.* 2014 Oct 1;62(5):292–301.
300. Chattu VK, Manzar MD, Kumary S, Burman D, Spence DW, Pandi-Perumal SR. The Global Problem of Insufficient Sleep and Its Serious Public Health Implications. *Healthcare.* 2018 Dec 20;7(1):1.
301. Rosenberg C. Sleep and Alertness. *Neurology.* 1990 May;40(5):869.
302. Andrés H, Agudelo M, Sosa Rodríguez S, Vivanco D, Aristizábal N, Berrio C, et al. Factores culturales que privan de sueño y causan somnolencia excesiva en estudiantes universitarios: un estudio piloto. *Psicología y Salud.* 2005;15(1):57–68.
303. Ganesan S, Magee M, Stone JE, Mulhall MD, Collins A, Howard ME, et al. The Impact of Shift Work on Sleep, Alertness and Performance in Healthcare Workers. *Scientific Reports* 2019 9:1. 2019 Mar 15;9(1):1–13.
304. Duffy JF, Zitting KM, Chinoy ED. Aging and Circadian Rhythms. *Sleep Med Clin.* 2015 Dec 1;10(4):423–34.
305. Buijink MR, Olde Engberink AHO, Wit CB, Almog A, Meijer JH, Rohling JHT, et al. Aging Affects the Capacity of Photoperiodic Adaptation Downstream from the Central Molecular Clock. *J Biol Rhythms.* 2020 Apr 1;35(2):167–79.
306. Nakamura TJ, Nakamura W, Yamazaki S, Kudo T, Cutler T, Colwell CS, et al. Age-Related Decline in Circadian Output. *Journal of Neuroscience.* 2011 Jul 13;31(28):10201–5.
307. Farajnia S, Michel S, Deboer T, van der Leest HT, Houben T, Rohling JHT, et al. Evidence for Neuronal Desynchrony in the Aged Suprachiasmatic Nucleus Clock. *Journal of Neuroscience.* 2012 Apr 25;32(17):5891–9.

308. Zhao J, Warman GR, Cheeseman JF. The functional changes of the circadian system organization in aging. *Ageing Res Rev.* 2019 Jul 1;52:64–71.
309. Zhong HH, Yu B, Luo D, Yang LY, Zhang J, Jiang SS, et al. Roles of aging in sleep. *Neurosci Biobehav Rev.* 2019 Mar 1;98:177–84.
310. Carroll JE, Prather AA. Sleep and biological aging: A short review. Vol. 18, *Current Opinion in Endocrine and Metabolic Research.* Elsevier Ltd; 2021. p. 159–64.
311. Guidozzi F. Gender differences in sleep in older men and women. *Climacteric.* 2015 Sep 3;18(5):715–21.
312. Mecacci L, Scaglione MR, Vitrano I. Diurnal and monthly variations of temperature and self-reported activation in relation to sex and circadian typology. *Pers Individ Dif.* 1991 Jan 1;12(8):819–24.
313. McCarthy MM, Arnold AP. Reframing sexual differentiation of the brain. *Nature Neuroscience* 2011 14:6. 2011 May 25;14(6):677–83.
314. Manber R, Armitage R. Sex, Steroids, and Sleep: A Review. *Sleep.* 1999 Aug 1;22(5):540–1.
315. Paul KN, Turek FW, Kryger MH. Influence of Sex on Sleep Regulatory Mechanisms. *Journal of women's health.* 2008 Sep 6;17(7):1201–8.
316. Theorell-Haglöw J, Miller CB, Bartlett DJ, Yee BJ, Openshaw HD, Grunstein RR. Gender differences in obstructive sleep apnoea, insomnia and restless legs syndrome in adults – What do we know? A clinical update. *Sleep Med Rev.* 2018 Apr 1;38:28–38.
317. Pengo MF, Won CH, Bourjeily G. Sleep in Women Across the Life Span. *Chest.* 2018 Jul 1;154(1):196.
318. Miller EH. Women and insomnia. *Clin Cornerstone.* 2004 Jan 1;6(1):S6–18.
319. Lee W, Nagubadi S, Kryger MH, Mokhlesi B. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population-based perspective. *Expert Rev Respir Med.* 2008;2(3):349–64.

320. Ekblom K, Ulfberg J. Restless legs syndrome. *J Intern Med*. 2009 Nov 1;266(5):419–31.
321. Jaussent I, Dauvilliers Y, Ancelin ML, Dartigues JF, Tavernier B, Touchon J, et al. Insomnia Symptoms in Older Adults: Associated Factors and Gender Differences. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*. 2011 Jan 1;19(1):88–97.
322. Guidozzi F. Sleep and sleep disorders in menopausal women. *Climacteric*. 2013 Apr;16(2):214–9.
323. Abbott SM, Malkani RG, Zee PC. Circadian disruption and human health: A bidirectional relationship. *European Journal of Neuroscience*. 2020 Jan 1;51(1):567–83.
324. Davis EM, Ramani C, Quigg M. Neurologic Manifestations of Systemic Disease: Sleep Disorders. *Curr Treat Options Neurol*. 2020 Oct 6;22(10):30.
325. Pelttari L, Rauhala E, Polo O, Hyyppä M, Kronholm E, Viikari J, et al. Upper airway obstruction in hypothyroidism. *J Intern Med*. 1994 Aug 1;236(2):177–81.
326. Skomro RP, Ludwig S, Salamon E, Kryger MH. Sleep complaints and restless legs syndrome in adult type 2 diabetics. *Sleep Med*. 2001 Sep 1;2(5):417–22.
327. Mong JA, Cusmano DM. Sex differences in sleep: impact of biological sex and sex steroids. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*. 2016 Feb 19;371(1688).
328. Lin CH, Lurie RC, Lyons OD. Sleep Apnea and Chronic Kidney Disease: A State-of-the-Art Review. *Chest*. 2020 Mar 1;157(3):673–85.
329. Drewes AM. Pain and Sleep Disturbances: Clinical, experimental and methodological aspects with special reference to the fibromyalgia syndrome and rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*. 1999 Jan 1;28(2):126.
330. Whittaker A, Anson M, Harky A. Neurological Manifestations of COVID-19: A systematic review and current update. *Acta Neurol Scand*. 2020 Jul 1;142(1):14–22.

331. Shawon MSR, Perret JL, Senaratna C V., Lodge C, Hamilton GS, Dharmage SC. Current evidence on prevalence and clinical outcomes of co-morbid obstructive sleep apnea and chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review. *Sleep Med Rev.* 2017 Apr 1;32:58–68.
332. Collen J, Lettieri C, Wickwire E, Holley A. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease, a story of confounders! *Sleep and Breathing.* 2020 Dec 1;24(4):1299–313.
333. Gazendam JAC, Van Dongen HPA, Grant DA, Freedman NS, Zwaveling JH, Schwab RJ. Altered Circadian Rhythmicity in Patients in the ICU. *Chest.* 2013 Aug 1;144(2):483–9.
334. Savard J, Simard S, Blanchet J, Ivers H, Morin CM. Prevalence, Clinical Characteristics, and Risk Factors for Insomnia in the Context of Breast Cancer. *Sleep.* 2001 Aug 1;24(5):583–90.
335. Palma JA, Urrestarazu E, Iriarte J. Sleep loss as risk factor for neurologic disorders: A review. *Sleep Med.* 2013 Mar 1;14(3):229–36.
336. Leng Y, Musiek ES, Hu K, Cappuccio FP, Yaffe K. Association between circadian rhythms and neurodegenerative diseases. *Lancet Neurol.* 2019 Mar 1;18(3):307–18.
337. Martínez-águila A, Martín-gil A, Carpena-torres C, Pastrana C, Carracedo G. Influence of Circadian Rhythm in the Eye: Significance of Melatonin in Glaucoma. *Biomolecules.* 2021 Feb 24;11(3):340.
338. Gracitelli CPB, Duque-Chica GL, Moura AL, Nagy B V, De Melo GR, Roizenblatt M, et al. A positive association between intrinsically photosensitive retinal ganglion cells and retinal nerve fiber layer thinning in glaucoma. *Investigative ophthalmology & visual science.* 2014;55:7997–8005.
339. Chaitanya A, Pai VH, Mohapatra AK, Ve RS. Glaucoma and its association with obstructive sleep apnea: A narrative review. *Oman J Ophthalmol.* 2016 Oct 1;9(3):125–34.

340. Li M, Du C, Zhu D, Shen M, Cui L, Wang J. Daytime variations of tear osmolarity and tear meniscus volume. *Eye Contact Lens*. 2012 Sep;38(5):282–7.
341. Carracedo G, Carpena C, Concepción P, Díaz V, García-García M, Jemni N, et al. Presence of melatonin in human tears. *J Optom*. 2017 Jan 1;10(1):3.
342. Gil FJN, Huete-Toral F, Crooke A, Godinez COD, Carracedo G, Pintor J. Effect of Melatonin and Its Analogs on Tear Secretion. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2019 Oct 1;371(1):186–90.
343. Zhou X, Pardue MT, Iuvone PM, Qu J. Dopamine signaling and myopia development: What are the key challenges. *Prog Retin Eye Res*. 2017 Nov 1;61:60–71.
344. Wiechmann AF, Udin SB, Summers Rada JA. Localization of Mel1b melatonin receptor-like immunoreactivity in ocular tissues of *Xenopus laevis*. *Exp Eye Res*. 2004 Oct 1;79(4):585–94.
345. Sharma A, Tiwari S, Singaravel M. Circadian rhythm disruption: health consequences. *Biol Rhythm Res*. 2016 Mar 3;47(2):191–213.
346. Sletten TL, Cappuccio FP, Davidson AJ, Van Cauter E, Rajaratnam SMW, Scheer FAJL. Health consequences of circadian disruption. *Sleep*. 2020;43(1).
347. Smolensky MH, Hermida RC, Reinberg A, Sackett-Lundeen L, Portaluppi F. Circadian disruption: New clinical perspective of disease pathology and basis for chronotherapeutic intervention. *Chronobiol Int*. 2016 Sep 13;33(8):1101–19.
348. Dibner C. The importance of being rhythmic: Living in harmony with your body clocks. *Acta Physiologica*. 2020 Jan 1;228(1):e13281.
349. Vetter C. Circadian disruption: What do we actually mean? *Eur J Neurosci*. 2020 Jan 5;51(1):531–50.
350. Mendell MJ, Fisk WJ, Kreiss K, Levin H, Alexander D, Cain WS, et al. Improving the Health of Workers in Indoor Environments: Priority Research Needs for a National Occupational Research Agenda. 2011 Oct 10;92(9):1430–40.

351. Foster RG. Sleep, circadian rhythms and health. *Interface Focus*. 2020 Jun 6;10(3).
352. Choi Y, Nakamura Y, Akazawa N, Park I, Kwak HB, Tokuyama K, et al. Effects of nocturnal light exposure on circadian rhythm and energy metabolism in healthy adults: A randomized crossover trial. *Chronobiol Int*. 2022 Apr 3;39(4):602–12. A
353. Chepesiuk R. Missing the dark: Health effects of light pollution. *Environ Health Perspect*. 2009;117(1).
354. Tassinio B, Silva A. Environmental, social, and behavioral challenges of the human circadian clock in real-life conditions. *Front Physiol*. 2024 Mar 7;15:1347377.
355. Kolla BP, Coombes BJ, Morgenthaler TI, Mansukhani MP. Increased Patient Safety-Related Incidents Following the Transition into Daylight Savings Time. *J Gen Intern Med*. 2021 Jan 1;36(1):51–4.
356. Knutson KL, von Schantz M. Associations between chronotype, morbidity and mortality in the UK Biobank cohort. *Chronobiol Int*. 2018 Aug 3;35(8):1045–53.
357. James SM, Honn KA, Gaddameedhi S, Van Dongen HPA. Shift Work: Disrupted Circadian Rhythms and Sleep—Implications for Health and Well-being. *Curr Sleep Med Rep*. 2017 Jun 1;3(2):104–12.
358. Barnes CM, Drake CL. Prioritizing Sleep Health: Public Health Policy Recommendations. *Perspect Psychol Sci*. 2015 Nov 17;10(6):733–7.
359. Weaver MD, Barger LK. Sleep health as an issue of public safety. *Sleep and Health*. 2019 Jan 1;489–99.
360. Filip I, Tidman M, Saheba N, Bennett H, Wick B, Rouse N, et al. Public health burden of sleep disorders: underreported problem. *Journal of Public Health* 2016 25:3. 2016 Dec 6;25(3):243–8.
361. Streatfeild J, Smith J, Mansfield D, Pezzullo L, Hillman D. The social and economic cost of sleep disorders. *Sleep*. 2021 Nov 12;44(11).

362. The Lancet Diabetes Endocrinology. Sleep: a neglected public health issue. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2024 Jun 1;12(6):365.
363. Hillman D, Mitchell S, Streatfeild J, Burns C, Bruck D, Pezzullo L. The economic cost of inadequate sleep. *Sleep.* 2018 Aug 1;41(8):1–13.
364. Benetó Pascual A. El sueño: una cuestión de salud pública. *Vigilia-Sueño.* 2003;15(2):114–8.
365. Potter GDM, Skene DJ, Arendt J, Cade JE, Grant PJ, Hardie LJ. Circadian Rhythm and Sleep Disruption: Causes, Metabolic Consequences, and Countermeasures. *Endocr Rev.* 2016;37(6):584–608.
366. Foster RG, Peirson SN, Wulff K, Winnebeck E, Vetter C, Roenneberg T. Sleep and Circadian Rhythm Disruption in Social Jetlag and Mental Illness. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2013 Jan 1;119:325–46.
367. Finger AM, Kramer A. Mammalian circadian systems: Organization and modern life challenges. *Acta Physiol (Oxf).* 2021 Mar 1;231(3):e13548.
368. Peruzzi WT. Sleep in the Intensive Care Unit. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy.* 2005 May 1;25(5P2):34S–39S.
369. Carskadon MA. Sleep deprivation: Health consequences and societal impact. *Medical Clinics of North America.* 2004 May 1;88(3):767–76.
370. Yaggi HK, Araujo AB, McKinlay JB. Sleep Duration as a Risk Factor for the Development of Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2006 Mar 1;29(3):657–61.
371. Kripke DF, Garfinkel L, Wingard DL, Klauber MR, Marler MR. Mortality Associated With Sleep Duration and Insomnia. *Arch Gen Psychiatry.* 2002 Feb 1;59(2):131–6.
372. Gangwisch JE, Heymsfield SB, Boden-Albala B, Buijs RM, Kreier F, Pickering TG, et al. Short Sleep Duration as a Risk Factor for Hypertension. *Hypertension.* 2006 May 1;47(5):833–9.

373. Liu Y, Tanaka K, Kodama H, Kono S, Miyake Y, Sasazuki S, et al. Overtime work, insufficient sleep, and risk of non-fatal acute myocardial infarction in Japanese men. *Occup Environ Med*. 2002 Jul 1;59(7):447–51.
374. Bernhardt JR, O'Connor MI, Sunday JM, Gonzalez A. Life in fluctuating environments. *Philosophical Transactions of the Royal Society B*. 2020 Dec 21;375(1814).
375. Dibner C, Schibler U, Albrecht U. The mammalian circadian timing system: organization and coordination of central and peripheral clocks. *Annu Rev Physiol*. 2010 Mar 17;72:517–49.
376. Fuhr L, Abreu M, Pett P, Relógio A. Circadian systems biology: When time matters. *Comput Struct Biotechnol J*. 2015 Jan 1;13:417–26.
377. Deak M, Epstein LJ. The History of Polysomnography. *Sleep Med Clin*. 2009 Sep 1;4(3):313–21.
378. Haba-Rubio J, Krieger J, Haba-Rubio J, Krieger J, Chiang PY, Kang SCJ. Evaluation Instruments for Sleep Disorders: A Brief History of Polysomnography and Sleep Medicine. *Intelligent Systems, Control and Automation: Science and Engineering*. 2012;64:19–31.
379. Smith MT, McCrae CS, Cheung J, Martin JL, Harrod CG, Heald JL, et al. Use of Actigraphy for the Evaluation of Sleep Disorders and Circadian Rhythm Sleep-Wake Disorders: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2018 Jul 15;14(7):1231–7.
380. Ortiz-Tudela E, Martinez-Nicolas A, Albares J, Segarra F, Campos M, Estivill E, et al. Ambulatory Circadian Monitoring (ACM) based on Thermometry, motor Activity and body Position (TAP): A comparison with polysomnography. *Physiol Behav*. 2014 Mar 14;126:30–8.
381. Madrid-Navarro CJ, Cuesta FJP, Escamilla-Sevilla F, Campos M, Abellán FR, Rol MA, et al. Validation of a device for the ambulatory monitoring of sleep patterns: A pilot study on Parkinson's disease. *Front Neurol*. 2019 Apr 11;10:444679.

382. Togeiro SMGP, Smith AK. Diagnostics methods for sleep disorders. *Brazilian Journal of Psychiatry*. 2005 May;27(SUPPL. 1):8–15.
383. Mollayeva T, Thurairajah P, Burton K, Mollayeva S, Shapiro CM, Colantonio A. The Pittsburgh sleep quality index as a screening tool for sleep dysfunction in clinical and non-clinical samples: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 2016 Feb 1;25:52–73.
384. Jia Y, Chen S, Deutz NEP, Bukkapatnam STS, Woltering S. Examining the structure validity of the Pittsburgh Sleep Quality Index. *Sleep Biol Rhythms*. 2019 Apr 15;17(2):209–21.
385. Otero P, Simón MA, Bueno AM, Blanco V, Vázquez FL. Factorial Structure and Psychometric Properties of the Spanish Version of the Pittsburgh Sleep Quality Index in Non-Professional Caregivers. *Healthcare*. 2022 Dec 26;11(1):67.
386. Roenneberg T, Merrow M. Entrainment of the Human Circadian Clock. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*. 2007 Jan 1;72:293–9.
387. Wittmann M, Dinich J, Merrow M, Roenneberg T. Social Jetlag: Misalignment of Biological and Social Time. *Chronobiol Int*. 2006;23(1–2):497–509.
388. Randler C, Schredl M, Göritz AS. Chronotype, Sleep Behavior, and the Big Five Personality Factors. 2017 Aug 31;7(3):1–9.
389. Druiven SJM, Riese H, Kamphuis J, Haarman BCM, Antypa N, Penninx BWJH, et al. Chronotype changes with age; seven-year follow-up from the Netherlands study of depression and anxiety cohort. *J Affect Disord*. 2021 Dec 1;295:1118–21.
390. Bartlett DJ, Marshall NS, Williams A, Grunstein RR. Predictors of primary medical care consultation for sleep disorders. *Sleep Med*. 2008 Dec 1;9(8):857–64.
391. Ohayon MM, Sagales T. Prevalence of insomnia and sleep characteristics in the general population of Spain. *Sleep Med*. 2010 Dec 1;11(10):1010–8.
392. Villafaina Barroso A, Gavilán Moral E. Pacientes polimedicados frágiles, un reto para el sistema sanitario. *Información terapéutica*

- del Sistema Nacional de Salud, ISSN 1130-8427. 2011;35(4):114–23.
393. Zisapel N. Sleep and sleep disturbances: Biological basis and clinical implications. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2007 May 15;64(10):1174–86.
394. Waldhauser F, Saletu B, Trinchard-Lugan I. Sleep laboratory investigations on hypnotic properties of melatonin. *Psychopharmacology (Berl)*. 1990 Feb;100(2):222–6.
395. Morgenthaler TI, Lee-Chiong T, Alessi C, Friedman L, Aurora RN, Boehlecke B, et al. Practice Parameters for the Clinical Evaluation and Treatment of Circadian Rhythm Sleep Disorders. *Sleep*. 2007 Nov 1;30(11):1445–59.
396. Currie SR. Cognitive-behavioural treatment of insomnia secondary to chronic pain. 1998;
397. Jungquist CR, O'Brien C, Matteson-Rusby S, Smith MT, Pigeon WR, Xia Y, et al. The efficacy of cognitive-behavioral therapy for insomnia in patients with chronic pain. *Sleep Med*. 2010 Mar 1;11(3):302–9.
398. Culnan E, McCullough LM, Wyatt JK. Circadian Rhythm Sleep-Wake Phase Disorders. *Neurol Clin*. 2019 Aug 1;37(3):527–43.
399. Van Someren EJW, Riemersma-Van Der Lek RF. Live to the rhythm, slave to the rhythm. *Sleep Med Rev*. 2007 Dec 1;11(6):465–84.
400. Lavado À, Serra-Colomer J, Serra-Prat M, Burdoy E, Cabré M. Relationship of frailty status with health resource use and healthcare costs in the population aged 65 and over in Catalonia. *Eur J Ageing*. 2023 Dec 1;20(1):1–10.
401. García-Nogueras I, Aranda-Reneo I, Peña-Longobardo LM, Oliva-Moreno J, Abizanda P. Use of health resources and healthcare costs associated with frailty: The FRADEA study. *J Nutr Health Aging*. 2017 Feb 1;21(2):207–14.
402. Statista. Población mundial mayor de 65 años. Disponible en: <https://es.statista.com/grafico/23071/poblacion-mayor-de-65-anos-como-porcentaje-de-la-poblacion-mundial-total/>

403. World Health Organization (WHO). Informe Mundial sobre la Visión. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331423/9789240000346-spa.pdf>
404. Clark A, Lange T, Hallqvist J, Jennum P, Rod NH. Sleep impairment and prognosis of acute myocardial infarction: a prospective cohort study. *Sleep*. 2014 May 1;37(5):851–8.
405. Blask DE. Melatonin, sleep disturbance and cancer risk. *Sleep Med Rev*. 2009 Aug 1;13(4):257–64.
406. da Silva RAPC. Sleep disturbances and mild cognitive impairment: A review. *Sleep Science*. 2015 Jan 1;8(1):36–41.
407. Stone KL, Blackwell TL, Ancoli-Israel S, Cauley JA, Redline S, Marshall LM, et al. Sleep Disturbances and Risk of Falls in Older Community-Dwelling Men: The Outcomes of Sleep Disorders in Older Men (MrOS Sleep) Study. *J Am Geriatr Soc*. 2014 Feb 1;62(2):299–305.
408. Turek FW, Penev P, Zhang Y, van Reeth O, Zee P. Effects of age on the circadian system. *Neurosci Biobehav Rev*. 1995 Mar 1;19(1):53–8.
409. Turner PL, Mainster MA. Circadian photoreception: ageing and the eye's important role in systemic health. *Br J Ophthalmol*. 2008 Nov;92(11):1439–44.
410. Kessel L, Lundeman JH, Herbst K, Andersen TV, Larsen M. Age-related changes in the transmission properties of the human lens and their relevance to circadian entrainment. *J Cataract Refract Surg*. 2010 Feb;36(2):308–12.
411. Kessel L, Siganos G, Jørgensen T, Larsen M. Sleep Disturbances Are Related to Decreased Transmission of Blue Light to the Retina Caused by Lens Yellowing. *Sleep*. 2011 Sep 1;34(9):1215–9.
412. Asplund R, Lindblad BE. Sleep and sleepiness 1 and 9 months after cataract surgery. *Arch Gerontol Geriatr*. 2004 Jan 1;38(1):69–75.
413. Obayashi K, Saeki K, Iwamoto J, Okamoto N, Tomioka K, Nezu S, et al. Positive Effect of Daylight Exposure on Nocturnal Urinary Melatonin Excretion in the Elderly: A Cross-Sectional Analysis of the

- HEIJO-KYO Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Nov 1;97(11):4166–73.
414. Nishi T, Saeki K, Miyata K, Yoshikawa T, Ueda T, Kurumatani N, et al. Effects of Cataract Surgery on Melatonin Secretion in Adults 60 Years and Older: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol.* 2020 Apr 1;138(4):405–11.
415. Shenshen Y, Minshu W, Qing Y, Yang L, Suodi Z, Wei W. The effect of cataract surgery on salivary melatonin and sleep quality in aging people. *Chronobiol Int.* 2016 Sep 13;33(8):1064–72.
416. Ayaki M, Muramatsu M, Negishi K, Tsubota K. Improvements in sleep quality and gait speed after cataract surgery. *Rejuvenation Res.* 2013 Feb 1;16(1):35–42.
417. Ayaki M, Negishi K, Tsubota K. Rejuvenation effects of cataract surgery with ultraviolet blocking intra-ocular lens on circadian rhythm and gait speed. *Rejuvenation Res.* 2014 Aug 8;17(4):359–65.
418. Asplund R, Ejdervik Lindblad B. The development of sleep in persons undergoing cataract surgery. *Arch Gerontol Geriatr.* 2002;35(2):179–87.
419. Saeki K, Obayashi K, Nishi T, Miyata K, Maruoka S, Ueda T, et al. Short-term influence of cataract surgery on circadian biological rhythm and related health outcomes (CLOCK-IOL trial): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2014 Dec 29;15(1):514.
420. Weinert D, Gubin DG. The circadian body temperature rhythm- Origin and implications for health and wellbeing. *Тюменский медицинский журнал.* 2018;20(2):6–14.
421. Samson DR. Taking the sleep lab to the field: Biometric techniques for quantifying sleep and circadian rhythms in humans. *American Journal of Human Biology.* 2021 Nov 1;33(6):e23541.
422. Kolodyazhniy V, Späti J, Frey S, Götz T, Wirz-Justice A, Kräuchi K, et al. An improved method for estimating human circadian phase derived from multichannel ambulatory monitoring and artificial neural networks. *Chronobiol Int.* 2012 Oct;29(8):1078–97.

423. Ajenjo, M. A. D., Domene, M. C. G., & Martínez, C. P. Refractive changes in nuclear, cortical and posterior subcapsular cataracts. Effect of the type and grade. *Journal of Optometry*. 2015;8(2), 86-92.
424. Mishima K, Okawa M, Shimizu T, Hishikawa Y. Diminished Melatonin Secretion in the Elderly Caused by Insufficient Environmental Illumination. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 Jan 1;86(1):129–34.
425. Riemersma-van Der Lek RF, Swaab DF, Twisk J, Hol EM, Hoogendijk WJG, Van Someren EJW. Effect of Bright Light and Melatonin on Cognitive and Noncognitive Function in Elderly Residents of Group Care Facilities: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2008 Jun 11;299(22):2642–55.
426. Lieveise R, Nielen MMA, Veltman DJ, Uitdehaag BMJ, van Someren EJW, Smit JH, et al. Bright light in elderly subjects with nonseasonal major depressive disorder: A double blind randomised clinical trial using early morning bright blue light comparing dim red light treatment. *Trials*. 2008 Jul 31;9(1):1–10.
427. Behar Rivero Daniel Salomóm. *Introducción a la Metodología de la Investigación*. Editorial Shalom. 2008.
428. GRANMO - DATARUS. Disponible en: <https://www.datarus.eu/aplicaciones/granmo/>
429. L'IMIM - Hospital del Mar Research Institute. Disponible en: <https://www.imim.es/infocorporativa/institucion.html>
430. Zisapel N. Sleep and sleep disturbances: Biological basis and clinical implications. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2007 May 15;64(10):1174–86.
431. Graus MEG. El cálculo del tamaño de la muestra en la investigación científica. *Dilemas contemporáneos: Educación, Política y Valores*. 2023 Sep.
432. García-García JA, Reding-Bernal A, López-Alvarenga JC. Cálculo del tamaño de la muestra en investigación en educación médica. *Investigación en Educación Médica*. 2013 Oct.

433. Rodríguez-González-moro MT, Rodríguez-González-moro JM, Rivera-Caravaca JM, Vera-Catalán T, Simonelli-Muñoz AJ, Gallego-Gómez JI. Work Shift and Circadian Rhythm as Risk Factors for Poor Sleep Quality in Public Workers from Murcia (Spain). *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2020 Aug 13;17(16):5881.
434. Rodríguez Méndez, E. M., & Guarnizo Martínez, N. Test de agudeza visual Snellen y Logmar, comparación de diseño y uso clínico. 2016. Disponible en: <https://ciencia.lasalle.edu.co/optometria/265>
435. Chamorro Gutiérrez Gutiérrez E, Sánchez Ramos C, Villar Arrondo E, Blanco Torcal B. Nuevos Avances en Tomografía de Coherencia Óptica. *Ver y Oír*. 2010;Vol 27:96–101.
436. Mirzaie M, Bahremani E, Taheri N, Khamnian Z, Ghadim BK. Cataract Grading in Pure Senile Cataracts: Pentacam versus LOCS III. *J Ophthalmic Vis Res*. 2022 Jul 1;17(3):337.
437. Delcourt C, Cristol JP, Tessier F, Léger CL, Michel F, Papoz L. Risk Factors for Cortical, Nuclear, and Posterior Subcapsular Cataracts: The POLA Study. *Am J Epidemiol*. 2000 Mar 1;151(5):497–504.
438. Ray WA, O'doy DM. Statistical analysis of multi-eye data in ophthalmic research. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1985 Aug 1;26(8):1186–8.
439. Gassmann PV. Cuestionarios: herramientas de estudio en oftalmología. *Oftalmología Clínica y Experimental*. 2023 Mar 13;16(01).
440. Mercieca-Bebber R, King MT, Calvert MJ, Stockler MR, Friedlander M. The importance of patient-reported outcomes in clinical trials and strategies for future optimization. *Patient Relat Outcome Meas*. 2018 Nov;Vol 9:353–67.
441. Wu AW, Snyder C. Getting ready for patient-reported outcomes measures (PROMs) in clinical practice. *Healthc Pap*. 2011;11(4):48–53.
442. Braithwaite T, Calvert M, Gray A, Pesudovs K, Denniston AK. The use of patient-reported outcome research in modern

- ophthalmology: impact on clinical trials and routine clinical practice. Taylor & Francis. 2019.
443. Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh sleep quality index: A new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res.* 1989;28(2):193–213.
444. Royuela A, Macías JA. Propiedades clinimétricas de la versión castellana del cuestionario de Pittsburgh. *Vigilia-Sueño.* 1997;9:81–94.
445. Otero P, Simón MA, Bueno AM, Blanco V, Vázquez FL. Factorial Structure and Psychometric Properties of the Spanish Version of the Pittsburgh Sleep Quality Index in Non-Professional Caregivers. *Healthcare.* 2023;11(1):67.
446. Mollayeva T, Thurairajah P, Burton K, Mollayeva S, Shapiro CM, Colantonio A. The Pittsburgh sleep quality index as a screening tool for sleep dysfunction in clinical and non-clinical samples: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev.* 2016 Feb 1;25:52–73.
447. Roenneberg T. What is chronotype? *Sleep Biol Rhythms.* 2012;10:75–6.
448. Cronobiología- Grupo Cronolab - Universidad de Murcia. Disponible en: <https://www.um.es/cronobiologia/taller-del-relojero/autoevaluacion/>
449. Ortiz-Tudela E, Martínez-Nicolas A, Campos M, Rol MÁ, Madrid JA. A New Integrated Variable Based on Thermometry, Actimetry and Body Position (TAP) to Evaluate Circadian System Status in Humans. *PLoS Comput Biol.* 2010;6(11):e1000996.
450. Kronowizard. Disponible en: <https://kronowizard.um.es/kronowizard/plataforma.seam>
451. Ortiz-Tudela E, Innominato PF, Rol MA, Lévi F, Madrid JA. Relevance of internal time and circadian robustness for cancer patients. *BMC cancer.* 2016 Apr 21;16(1).
452. Francisco J. El espectro electromagnético: la longitud de onda. *Electricidad-Electrónica - Centro Integrado de Formación Profesional Número Uno de Santander.* Departamento de

- Electricidad-Electrónica; 2018. Disponible en: <https://cifpn1.com/electronica/?p=4034>
453. Leek JT, Peng RD. Statistics: P values are just the tip of the iceberg. *Nature*. 2015;520(7549):612
454. Baker, M. Statisticians issue warning on P values. *Nature* 2016;531(7593):151-151.
455. Pradeep More V, Nilesh Jagtap P, Kailas Musale S, Mahadeo Kadam A, Shivaling Bobade S, Dattatray Pol K. Pathophysiology, Diagnosis and Management of Cataract. *Asian Journal of Pharmaceutical Research*. 2024 Mar 8;77–82.
456. Adán A. Implicaciones de la diferencia individual de tipología circadiana para la salud. *Revista Eubacteria*. 2018;(37).
457. Lamoureux EL, Fenwick E, Pesudovs K, Tan D. The impact of cataract surgery on quality of life. *Curr Opin Ophthalmol*. 2011;22(1).
458. Durmus B, Emre S, Cankaya C, Baysal O, Altay Z. Gain in visual acuity after cataract surgery improves postural stability and mobility. *Bratisl Lek Listy*. 2011;112(12):701–5.
459. Desapriya E, Subzwari S, Scime-Beltrano G, Samayawardhena LA, Pike I. Vision improvement and reduction in falls after expedited cataract surgery: Systematic review and metaanalysis. *J Cataract Refract Surg*. 2010;36(1):13–9.
460. Wang S, Du Z, Lai C, Seth I, Wang Y, Huang Y, et al. The association between cataract surgery and mental health in older adults: a review. *International Journal of Surgery*. 2024;110(4).
461. Ishii K, Kabata T, Oshika T. The Impact of Cataract Surgery on Cognitive Impairment and Depressive Mental Status in Elderly Patients. *Am J Ophthalmol*. 2008;146(3):404–9.
462. Ishikawa T, Desapriya E, Puri M, Kerr JM, Hewapathirane DS, Pike I. Evaluating the benefits of second-eye cataract surgery among the elderly. *J Cataract Refract Surg*. 2013;39(10):1593–603.
463. Feeny S, Posso A, McDonald L, Chuyen TTK, Tung ST. Beyond monetary benefits of restoring sight in Vietnam: Evaluating well-

- being gains from cataract surgery. PLoS One. 2018;13(2):e0192774.
464. Abrahamsson M, Carlsson B, Törnqvist M, Sterner B, Sjöstrand J. Changes of visual function and visual ability in daily life following cataract surgery. Acta Ophthalmol Scand. 1996;74(1):69–73.
465. Yotsukura E, Ayaki M, Nezu N, Torii H, Arai H, Sakatani K, et al. Changes in patient subjective happiness and satisfaction with cataract surgery. Sci Rep. 2020;10(1):17273.
466. Ayaki M, Muramatsu M, Negishi K, Tsubota K. Improvements in sleep quality and gait speed after cataract surgery. Rejuvenation Res. 2013 Feb 1;16(1):35–42.
467. Zheng L, Wu XH, Lin HT. The effect of cataract surgery on sleep quality: a systematic review and Meta-analysis. Int J Ophthalmol. 2017;10(11):1734.
468. Kurina LM, McClintock MK, Chen JH, Waite LJ, Thisted RA, Lauderdale DS. Sleep duration and all-cause mortality: a critical review of measurement and associations. Ann Epidemiol. 2013;23(6):361–70.
469. Foley D, Ancoli-Israel S, Britz P, Walsh J. Sleep disturbances and chronic disease in older adults: results of the 2003 National Sleep Foundation Sleep in America Survey. J Psychosom Res. 2004;56(5):497–502.
470. Madrid-Navarro CJ, Cuesta FJP, Escamilla-Sevilla F, Campos M, Abellán FR, Rol MA, et al. Validation of a device for the ambulatory monitoring of sleep patterns: A pilot study on Parkinson's disease. Front Neurol. 2019 Apr 11;10(Apr):444679.
471. Sarabia JA, Rol MA, Mendiola P, Madrid JA. Circadian rhythm of wrist temperature in normal-living subjects: A candidate of new index of the circadian system. Physiol Behav. 2008 Nov 28;95(4):570–80.
472. Praveen MR, Shah GD, Vasavada AR, Mehta PG, Gilbert C, Bhagat G. A study to explore the risk factors for the early onset of cataract in India. Eye. 2010;24(4):686–94.

473. Esteban JJN, Martínez MS, Navalón PG, Serrano OP, Patino JRC, Purón MEC, et al. Visual impairment and quality of life: gender differences in the elderly in Cuenca, Spain. *Quality of life research*. 2008;17:37–45.
474. Hales AM, Chamberlain CG, Murphy CR, McAvoy JW. Estrogen protects lenses against cataract induced by transforming growth factor- β (TGF β). *J Exp Med*. 1997;185(2):273–80.
475. Wimalasundera S. Is gender a risk factor for cataract? *Galle Medical Journal*. 2009;13(1).
476. Michel P, Cumming RG, Attebo K, Panchapakesan J. Prevalence of cataract in Australia. The Blue Mountain Eye Study, *Ophthalmology*. 1997;104:581–8.
477. Cumming RG, Mitchell P. Hormone replacement therapy, reproductive factors, and cataract The Blue Mountains Eye Study. *Am J Epidemiol*. 1997;145(3):242–9.
478. Zetterberg M, Celojovic D. Gender and cataract—the role of estrogen. *Curr Eye Res*. 2015;40(2):176–90.
479. Sperduto RD, Hiller R. The Prevalence of Nuclear, Cortical, and Posterior Subcapsular Lens Opacities in a General Population Sample. *Ophthalmology*. 1984;91(7):815–8.
481. Chua BE, Mitchell P, Cumming RG. Effects of cataract type and location on visual function: The Blue Mountains Eye Study. *Eye*. 2004 Mar 26;18(8):765–72.
482. Klein BEK, Klein R, Lee KE. Incidence of Age-Related Cataract: The Beaver Dam Eye Study. *Archives of Ophthalmology*. 1998 Feb 1;116(2):219–25.
483. Alamri M, Alsammahi A, Alharbi M, Alshammari H, Alshehri M, Saeedi I, et al. Pathophysiology of cataracts. *Int J Community Med Public Health*. 2018 Aug 24;5(9):3668.
484. Delcourt C, Cristol JP, Tessier F, Léger CL, Michel F, Papoz L. Risk Factors for Cortical, Nuclear, and Posterior Subcapsular Cataracts: The POLA Study. *Am J Epidemiol*. 2000 Mar 1;151(5):497–504.

485. Chew M, Chiang PPC, Zheng Y, Lavanya R, Wu R, Saw SM, et al. The impact of cataract, cataract types, and cataract grades on vision-specific functioning using Rasch analysis. *Am J Ophthalmol*. 2012;154(1):29–38.
486. Chang JR, Koo E, Agrón E, Hallak J, Clemons T, Azar D, et al. Risk factors associated with incident cataracts and cataract surgery in the Age-related Eye Disease Study (AREDS): AREDS report number 32. *Ophthalmology*. 2011;118(11):2113–9.
487. Tsai SY, Hsu WM, Cheng CY, Liu JH, Chou P. Epidemiologic study of age-related cataracts among an elderly Chinese population in Shih-Pai, Taiwan. *Ophthalmology*. 2003;110(6):1089–95.
488. Shandiz JH, Derakhshan A, Daneshyar A, Azimi A, Moghaddam OH, Yekta AA, et al. Effect of Cataract Type and Severity on Visual Acuity and Contrast Sensitivity. *J Ophthalmic Vis Res*. 2011;6(1):26.
489. Stifter E, Sacu S, Weghaupt H. Functional vision with cataracts of different morphologies: Comparative study. *J Cataract Refract Surg*. 2004 Sep;30(9):1883–91.
490. Stifter E, Sacu S, Benesch T, Weghaupt H. Impairment of visual acuity and reading performance and the relationship with cataract type and density. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46(6):2071–5.
491. Truscott RJW. Age-related nuclear cataract—oxidation is the key. *Exp Eye Res*. 2005 May 1;80(5):709–25.
492. Hayashino Y, Yamazaki S, Takegami M, Nakayama T, Sokejima S, Fukuhara S. Association between number of comorbid conditions, depression, and sleep quality using the Pittsburgh Sleep Quality Index: results from a population-based survey. *Sleep Med*. 2010;11(4):366–71.
493. Asplund R. Nocturia, nocturnal polyuria, and sleep quality in the elderly. *J Psychosom Res*. 2004;56(5):517–25.
494. Xiao Q, Hale L. Neighborhood socioeconomic status, sleep duration, and napping in middle-to-old aged US men and women. *Sleep*. 2018;41(7):zsy076.

495. Meadows R, Venn S, Hislop J, Stanley N, Arber S. Investigating couples' sleep: an evaluation of actigraphic analysis techniques. *J Sleep Res.* 2005;14(4):377–86.
496. Dittami J, Keckeis M, Machatschke I, Katina S, Zeitlhofer J, Kloesch G. Sex differences in the reactions to sleeping in pairs versus sleeping alone in humans. *Sleep Biol Rhythms.* 2007;5:271–6.
497. Lange A, Waterman DÉ, Kerkhof G. Sleep-wake patterns of partners. *Percept Mot Skills.* 1998;86(3_suppl):1141–2.
498. Hauglund, N. L., Andersen, M., Tokarska, K., Radovanovic, T., Kjaerby, C., Sørensen, F. L., ... & Nedergaard, M. Norepinephrine-mediated slow vasomotion drives glymphatic clearance during sleep. *Cell.* 2025;188(3):606-622.
499. Rayón P, Serrano-Castro M, Barrio H del, Alvarez C, Montero D, Madurga M, et al. Hypnotic drug use in Spain: a cross-sectional study based on a network of community pharmacies. *Annals of Pharmacotherapy.* 1996;30(10):1092–100.
500. Cebrino J, Portero de la Cruz S. Polypharmacy and associated factors: a gender perspective in the elderly Spanish population (2011–2020). *Front Pharmacol.* 2023;14:1189644.
501. Fratello F, Curcio G, Ferrara M, Marzano C, Couyoumdjian A, Petrillo G, et al. Can an inert sleeping pill affect sleep? Effects on polysomnographic, behavioral and subjective measures. *Psychopharmacology (Berl).* 2005;181:761–70.
502. Lok R, Weed L, Winer J, Zeitzer JM. Perils of the nighttime: impact of behavioral timing and preference on mental health in 73,888 community-dwelling adults. *Psychiatry Res.* 2024;337:115956.
503. Krističević T, Štefan L, Sporiš G. The associations between sleep duration and sleep quality with body-mass index in a large sample of young adults. *Int J Environ Res Public Health.* 2018;15(4):758.
504. Gonnissen HKJ, Adam TC, Hursel R, Rutters F, Verhoef SPM, Westerterp-Plantenga MS. Sleep duration, sleep quality and body weight: parallel developments. *Physiol Behav.* 2013;121:112–6.

505. Luca G, Haba Rubio J, Andries D, Tobback N, Vollenweider P, Waeber G, et al. Age and gender variations of sleep in subjects without sleep disorders. *Ann Med*. 2015;47(6):482–91.
506. Rediehs MH, Reis JS, Creason NS. Sleep in old age: focus on gender differences. *Sleep*. 1990;13(5):410–24.
507. Guidozzi F. Gender differences in sleep in older men and women. *Climacteric*. 2015 Sep 3;18(5):715–21.
508. Gadie A, Shafto M, Leng Y, Kievit RA. How are age-related differences in sleep quality associated with health outcomes? An epidemiological investigation in a UK cohort of 2406 adults. *BMJ Open*. 2017;7(7):e014920.
509. Kim M, Um YH, Kim TW, Kim SM, Seo HJ, Jeong JH, et al. Association between age and sleep quality: Findings from a community health survey. *Sleep Med Res*. 2021;12(2):155–60.
510. Zdanys KF, Steffens DC. Sleep Disturbances in the Elderly. *Psychiatr Clin North Am*. 2015 Dec 1;38(4):723–41.
511. Hellström A, Hellström P, Willman A, Fagerström C. Association between Sleep Disturbances and Leisure Activities in the Elderly: A Comparison between Men and Women. *Sleep Disord*. 2014 Jan 1;2014(1):595208.
512. Zisapel N. Sleep and sleep disturbances: Biological basis and clinical implications. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2007 May 15;64(10):1174–86.
513. Suzuki K, Miyamoto M, Hirata K. Sleep disorders in the elderly: Diagnosis and management. *J Gen Fam Med*. 2017;18(2):61–71.
514. Kokune-Takahashi A, Ayaki M, Tsubota K, Negishi K. Effects of cataract opacity and surgery on sleep quality. *Rejuvenation Res*. 2018;21(1):53–60.
515. Alexander I, Cuthbertson FM, Ratnarajan G, Safa R, Mellington FE, Foster RG, et al. Impact of cataract surgery on sleep in patients receiving either ultraviolet-blocking or blue-filtering intraocular lens implants. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014;55(8):4999–5004.

516. Artigas JM, Felipe A, Navea A, Fandiño A, Artigas C. Spectral Transmission of the Human Crystalline Lens in Adult and Elderly Persons: Color and Total Transmission of Visible Light. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012 Jun 1;53(7):4076–84.
517. Riemersma-van der Lek RF, Swaab DF, Twisk J, Hol EM, Hoogendijk WJG, Van Someren EJW. Effect of Bright Light and Melatonin on Cognitive and Noncognitive Function in Elderly Residents of Group Care Facilities: A Randomized Controlled Trial. *JAMA.* 2008 Jun 11;299(22):2642–55.
518. Bliwise DL, Foley DJ, Vitiello M V, Ansari FP, Ancoli-Israel S, Walsh JK. Nocturia and disturbed sleep in the elderly. *Sleep Med.* 2009;10(5):540–8.
519. Bonanni E, Tognoni G, Maestri M, Salvati N, Fabbrini M, Borghetti D, et al. Sleep disturbances in elderly subjects: an epidemiological survey in an Italian district. *Acta Neurol Scand.* 2010;122(6):389–97.
520. Ayaki M, Muramatsu M, Negishi K, Tsubota K. Improvements in sleep quality and gait speed after cataract surgery. *Rejuvenation Res.* 2013;16(1):35–42.
521. Feng X, Xu K, Hao Y, Qi H. Impact of blue-light filtering intraocular lens implantation on the quality of sleep in patients after cataract surgery. *Medicine.* 2016;95(51):e5648.
522. See LC, Li PR, Lin KK, Hou CH, Lee JS. Effect of Blue Light–Filtering Intraocular Lenses on Insomnia After Cataract Surgery: A Nationwide Cohort Study With 10-Year Follow-up. *Am J Ophthalmol.* 2022;239:26–36.
523. Yan SS, Wang W. The effect of lens aging and cataract surgery on circadian rhythm. *Int J Ophthalmol.* 2016 Jul 18;9(7):1066.
524. Minz S, Pati AK, Mohapatra M, Pati UC, Sahu P, Acharya PK, et al. Patterns in behavioural sleep variables and social jetlag in elderly people of Western Odisha. *Chronobiol Int.* 2024;41(4):473–84.
525. Miner B, Kryger MH. Sleep in the aging population. *Sleep Med Clin.* 2016;12(1):31.

526. da Silva AA, de Mello RGB, Schaan CW, Fuchs FD, Redline S, Fuchs SC. Sleep duration and mortality in the elderly: a systematic review with meta-analysis. *BMJ Open*. 2016;6(2):e008119.
527. Jike M, Itani O, Watanabe N, Buysse DJ, Kaneita Y. Long sleep duration and health outcomes: a systematic review, meta-analysis and meta-regression. *Sleep Med Rev*. 2018;39:25–36.
528. Liu H, Li D, Zhao X, Fang B, Zhang Q, Li T. Longitudinal impact of frailty states and sleep duration on subsequent depressive symptoms of older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2021;69(4):1003–11.
529. Chen S, Wang Y, Wang Z, Zhang X, Deng C, Ma B, et al. Sleep duration and frailty risk among older adults: evidence from a retrospective, population-based cohort study. *J Nutr Health Aging*. 2022;26(4):383–90.
530. Baniak LM, Yang K, Choi J, Chasens ER. Long sleep duration is associated with increased frailty risk in older community-dwelling adults. *J Aging Health*. 2020;32(1–2):42–51.
531. Castelli L, Galasso L, Mulè A, Bruno E, Shokohyar S, Esposito F, et al. Physical activity, chronotype and sleep in a sample of Italian elderly population. *Sport Sci Health*. 2020;16:55–64.
532. Monk TH, Buysse DJ. Chronotype, bed timing and total sleep time in seniors. *Chronobiol Int*. 2014;31(5):655–9.
533. Konttinen H, Kronholm E, Partonen T, Kanerva N, Männistö S, Haukkala A. Morningness–eveningness, depressive symptoms, and emotional eating: a population-based study. *Chronobiol Int*. 2014;31(4):554–63.
534. Lemoine P, Zawieja P, Ohayon MM. Associations between morningness/eveningness and psychopathology: an epidemiological survey in three in-patient psychiatric clinics. *J Psychiatr Res*. 2013;47(8):1095–8.
535. Jones SE, Lane JM, Wood AR, van Hees VT, Tyrrell J, Beaumont RN, et al. Genome-wide association analyses of chronotype in 697,828 individuals provides insights into circadian rhythms. *Nat Commun*. 2019;10(1):343.

536. Bonmati-Carrion MA, Middleton B, Revell V, Skene DJ, Rol MA, Madrid JA. Circadian phase assessment by ambulatory monitoring in humans: correlation with dim light melatonin onset. *Chronobiol Int.* 2014 Feb;31(1):37–51.
537. Bonmatí Carrión MA, Argüelles R. La luz en el sistema circadiano. *Eubacteria.* 2015;33.
538. Martínez-Nicolas A, Ortiz Tudela E, Rol de Lama M de los Á, Madrid Pérez JA. Influencia de la exposición a la luz sobre el sistema circadiano. *Vigilia Sueño.* 2013;25(1):1–15.
539. Martinez-Nicolas A, Madrid JA, García FJ, Campos M, Moreno-Casbas MT, Almailda-Pagán PF, et al. Circadian monitoring as an aging predictor. *Sci Rep.* 2018 Oct 9;8(1):15027.
540. Tanaka M, Hosoe K, Hamada T, Morita T. Change in sleep state of the elderly before and after cataract surgery. *J Physiol Anthropol.* 2010 Jan 1;29(6):219–24.
541. Hodge W, Horsley T, Albiani D, Baryla J, Belliveau M, Buhrmann R, et al. The consequences of waiting for cataract surgery: a systematic review. *Cmaj.* 2007;176(9):1285–90.
542. Fishbein AB, Knutson KL, Zee PC. Circadian disruption and human health. *J Clin Invest.* 2021 Oct 1;131(19).

Annexos

ANNEXOS

Annex I. Contribucions Científiques de la Tesi Doctoral

De la present Tesi Doctoral s'han dut a terme les següents publicacions:

-PRESENTACIONES EN CONGRESSOS:

1.-Título: The effect of cataract surgery on Circadian Rhythms

Autores: Fambuena-Muedra I, Puertas-Cuesta FJ, Díez-Ajenjo MA

Modalidad: Póster.

Congreso: I Congreso Nacional de Jóvenes Investigadores en Biomedicina

Número de autores: 3

Clasificación: Nacional

Organización Congreso: Congreso Biomedicina Predocs Valencia. ConBioPreVal

Ciudad: Valencia

País: España- 2016

2.-Título: Monitorización ambulatoria de los ritmos circadianos tras la cirugía de la catarata

Autores: Fambuena-Muedra I, Puertas-Cuesta FJ, Argüelles-Prieto R, Ordiñaga-Monreal E, Díez-Ajenjo MA

Modalidad: Presentación oral.

Congreso: XXVIII Reunión Anual de la Sociedad Española de Sueño. SES 2020.

Número de autores: 5

Clasificación: Nacional

Organización Congreso: Sociedad Española de Sueño

Ciudad: Virtual

País: España- 2020

3.-Título: Valoración del impacto de las cataratas en la calidad del sueño

Autores: Fambuena-Muedra I, Ordiñaga-Monreal E, Puertas-Cuesta FJ, Díez-Ajenjo MA, Peris-Martínez C

Modalidad: Presentación oral.

Congreso: XXIX Reunión Anual de la Sociedad Española de Sueño. SES 2021.

Número de autores: 5

Clasificación: Nacional

Organización Congreso: Sociedad Española de Sueño

Ciudad: Virtual

País: España- 2021

4.-Título: Are sleep disturbances related to types of cataracts?

Autores: Fambuena-Muedra I, Díez-Ajenjo MA, Ordiñaga-Monreal E, Peris-Martínez C, Puertas-Cuesta FJ

Modalidad: Póster.

Congreso: Women in Vision and Eye Research Ireland Conference. WVER 2021.

Número de autores: 5

Clasificación: Internacional

Organización Congreso: Irish College of Ophthalmologists

Ciudad: Virtual

País: Ireland- 2021

5.-Título: Influencia de la edad y el sexo en la calidad del sueño en pacientes con cataratas

Autores: Fambuena-Muedra I, Díez-Ajenjo MA, Puertas-Cuesta FJ, Ordiñaga-Monreal E, Peris-Martínez C

Modalidad: Presentación oral.

Congreso: Congreso Internacional de Optometría, Contactología y Óptica Oftálmica. OPTOM 2022.

Número de autores: 5

Clasificación: Internacional

Organización Congreso: Colegio Nacional de Ópticos Optometristas

Ciudad: Madrid

País: España- 2022

Annex II. Aprovació Comit     tic d'Investigació

II.1 Aprovació Comit     tic d'Investigació Hospital Universitari de La Ribera (Alzira)



INFORME DEL COMIT   DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN- COMISIÓN DE INVESTIGACIÓN

Dra. Mar   Cuenca Torres, Secretaria del Comit   de   tica de la Investigación- Comisión de Investigación del Departamento de Salud de La Ribera de la Comunidad Valenciana, Hospital Universitario de La Ribera de Alzira.

CERTIFICA

Que esta Comisión ha evaluado la propuesta del investigador principal local Dr. Javier Puertas Cuesta e investigadores colaboradores D  a Isabella Fambuena Muedra para que se realice el proyecto de investigación titulado: "Efecto de la cirugía de cataratas en los ritmos circadianos."

Y considera que:

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del Proyecto de Investigación en relación con los objetivos.

La capacidad de los investigadores.

La adecuación del proyecto a los medios existentes en este Centro.

La adecuada elaboración y presentación de la Memoria.

La conveniencia e inter  s de los resultados para el Departamento de Salud y el Sistema Nacional de Salud.

Y que esta Comisión acepta que dicho proyecto sea realizado en el Departamento de Salud de La Ribera/ Hospital Universitario de La Ribera por el Dr. Javier Puertas y D  a Isabel Fambuena como investigadores.

Esta aprobación est   sujeta a la consecución de ayuda económica para el desarrollo del mismo. En el caso de no concederse, el proyecto no podrá ser desarrollado.

Lo que firmo en Alzira, 17 de Marzo de 2016

Comisión de Investigación

Fdo.: Dra. Mar   Cuenca Torres

II.II Aprobació Comité Ètic d'Investigació Universitat de València

El comité Ético de Investigación en Humanos de la Comisión de Ética en Investigación Experimental de la Universitat de València,

CERTIFICA:

Que el Comité d'Ètica d'Investigació en Humans, en la reunió celebrada el dia , una vez estudiado el proyecto de tesis doctoral: *"Efecto de la cirugía de las cataratas en los ritmos circadianos"*,

Cuyo/a responsable es D/Dña.

ISABEL FAMBUENA MUEDRA, dirigida por D/Dña. MARIA AMPARO

DIEZ AJENJO

ha acordado informar favorablemente el mismo.

Y para que conste, se firma el presente certificado

Av. Blasco Ibáñez, 13 tel: 963864109 vicerec.investigacio@uv.es
València 46010 fax: 963983221 www.uv.es/serinves

Firmado digitalmente por
PEDRO JESUS PEREZ ZAFRILLA
Cargo: Presidente del Comité de Ética de la Investigación en Humanos
Fecha: 11/02/2021 23:57:08 CE



II.III Aprovació Comit   Ètic d'Investigació Fisabio Oftalmologia M  dica (FOM)



GENERALITAT
VALENCIANA



Fundació
Fisabio

DICTAMEN DEL COMIT   ÈTICO DE INVESTIGACIÓ

Título: "Efecto de la cirug   de las cataratas en los ritmos circadianos."

IP: Isabel Fambuena Muedra

Centro: **FISABIO-Oftalmolog   M  dica**

El Comit   Ètico de Investigació **CEI de FISABIO – Oftalmolog   M  dica** en su reunión del **25 de marzo de 2021**, tras la evaluación realizada de la propuesta del Investigador Principal al proyecto especificado, y teniendo en consideración las siguientes cuestiones:

1. Cuestiones relacionadas con la idoneidad del investigador y de sus colaboradores.
2. Cuestiones relacionadas con la idoneidad de las instalaciones.
3. Cuestiones relacionadas con la memoria económica relativa al proyecto.
4. Cuestiones relacionadas con la Ley de Investigación biom  dica (*LEY 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biom  dica*).
5. Consideraciones generales del proyecto.

Emite un DICTAMEN FAVORABLE para su realización en el centro.

Y CERTIFICA

Que en dicha reunión del Comit   Ètico de Investigación se cumplió el quórum preceptivo legalmente.

Que en el caso de que se evalúe algún proyecto del que un miembro sea investigador/colaborador, éste se ausent  r   de la reunión durante la discusión del proyecto.



GENERALITAT
VALENCIANA



Fundació
Fisabio

Los asistentes a la reunión del CEI de fecha 25 de marzo de 2021 fueron:

Dña. Gisela Carmona Ibáñez
Dña. Cristina Peris Martínez
Dña. Isabel Ferrandis Moscardó
D. Aitor Lanzagorta Aresti
D. Sebastià Longàs López
Dña. Elena Quintana Gallego

No asistentes:

Dña. M^a Carmen Desco Esteban
Dña. Julia Cañada Blasco
D. Enrique Jesús Jareño Roglán
D. Francisco Bosch Morell
D. Salvador Aliño Pellicer

Lo que firmo en Valencia a 30 de marzo de 2021

Firmado:



GENERALITAT
VALENCIANA



Fundació
Fisabio

Dña. Isabel Ferrandis Moscardó
Secretaria del CEI

Annex III. Quadern de Recollida de Dades

VISITA 1 ESTUDIOS 1, 2 Y 3 (INCLUSIÓN)

Fecha Visita (dd/mm/aaaa): _____

Nº Historia: _____

Consentimiento Informado

¿El paciente ha firmado el Consentimiento Informado para entrar en el estudio?

☐ ☐ No

☐ ☐ Sí

Fecha firma(dd/mm/aaaa): _____

¿El paciente ha firmado el Consentimiento Informado para la cirugía de cataratas?

☐ ☐ Sí ☐ ☐ No

Fecha firma(dd/mm/aaaa): _____

Criterios de Inclusión

1. Mujeres y hombres mayores de 18 años

☐ ☐ No

☐ ☐ Sí

2. Agudeza visual mayor o igual a 0,3 en la escala LogMAR (ETDRS)

☐ ☐ Sí ☐ ☐ No

3. Cataratas seniles con indicación quirúrgica

☐ ☐ Sí ☐ ☐ No

Criterios de Exclusión

1. Cataratas distintas a las seniles ☐ ☐ Sí ☐ ☐ No

2. Patología ocular distinta a la catarata ☐ ☐ Sí ☐ ☐ No

3. Incapacidad para contestar un formulario por confusión o demencia ☐ ☐ Sí ☐ ☐ No

4. Imposibilidad de cumplir con todas las citas postoperatorias de control ☐ ☐ Sí ☐ ☐ No

5. Cirugía ocular previa en los 3 meses anteriores ☐ ☐ Sí ☐ ☐ No

6. Medicación que pueda afectar a los resultados ☐ ☐ Sí ☐ ☐ No

Datos Demográficos

Fecha nacimiento(dd/mm/aaaa): _____ **Edad (años):** _____

Sexo: ☐ ☐ Masculino ☐ ☐ Femenino

IMC: _____

Raza:

☐ ☐ ☐ ☐ Caucásica

☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ Negra

☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ Asiática

☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ Otras (especificar): _____

Etnia:

☐ ☐ Hispana o Latina ☐ ☐ ☐ ☐ Otras (especificar): _____

Historia Médica General y Oftalmológica

¿Ha tenido o tiene actualmente el paciente algún hallazgo
☐ ☐ Sí ☐ ☐ No

médico relevante que influya en el proyecto?

Especificar:

Medicación Concomitante

¿El paciente recibe alguna medicación concomitante general?

☐ ☐ No ☐ ☐ Sí

Especificar:

¿El paciente recibe alguna medicación concomitante ocular?

☐ ☐ No ☐ ☐ OD ☐ ☐ OI ☐ ☐ Ambos ojos (AO) ☐ ☐ Sí

Especificar:

Agudeza Visual (BCVA) LogMAR

Ojo Derecho (OD)

BCVA:

Si no se lee ninguna letra, indicar la mejor AV:

- ☐ ☐ Movimiento de la mano
 - ☐ ☐ Percepción de luz
 - ☐ ☐ No percepción de luz
-

Ojo Izquierdo (OI)

BCVA:

Si no se lee ninguna letra, indicar la mejor AV:

☐ ☐ Movimiento de la mano

☐ ☐ Percepción de luz

☐ ☐ No percepción de luz

Biomicroscopía

Ojo Derecho (OD)

Córnea: ☐ ☐ Normal ☐ ☐ Anormal

Si es anormal especificar (queratitis, edema, otros...): _____

Cámara anterior: ☐ ☐ Normal ☐ ☐ Anormal

Si es anormal especificar (signos de inflamación y otros): _____

Inflamación en cámara anterior (Tyndall/Flare): _____

Iris: ☐ ☐ Normal ☐ ☐ Anormal

Si es anormal especificar (neovascularización, atrofia, aumento de transparencia en retroiluminación u otros): _____

Cristalino (Clasificación según LOCS III):

- catarata nuclear ☐ ☐ + ☐ ☐ ++ ☐ ☐ +++ ☐ ☐ ++++

☐ ☐ + + + + +

- catarata cortical ☐ ☐ + ☐ ☐ ++ ☐ ☐ +++ ☐ ☐ ++++

- catarata subcapsular posterior ☐ ☐ + ☐ ☐ ++ ☐ ☐ +++

☐ ☐ + + + + +

Ojo Izquierdo (OI)

Córnea: ☐☐Normal ☐☐Anormal

Si es anormal especificar (queratitis, edema, otros...):_____

Cámara anterior: ☐☐Normal ☐☐Anormal

Si es anormal especificar (signos de inflamación y otros):_____

Inflamación en cámara anterior (Tyndall/Flare):_____

Iris: ☐☐Normal ☐☐Anormal

Si es anormal especificar (neovascularización, atrofia, aumento de transparencia en retroiluminación u otros):_____

Cristalino (Clasificación según LOCS III):

- catarata nuclear ☐☐+ ☐☐++ ☐☐+++ ☐☐++++
☐☐+++++

☐☐++++++

- catarata cortico-nuclear ☐☐+ ☐☐++ ☐☐+++ ☐☐++++
++ ☐☐+++++

- catarata subcapsular posterior ☐☐+ ☐☐++ ☐☐+++
☐☐++++

☐☐+++++

Cuestionario de Cronotipo de Munich (MCQT)

Cuestionario Pittsburgh del Índice de Calidad del Sueño (PSQI)

VISITA 1 ESTUDIO 3 (INCLUSIÓN)

Entrega del reloj

Nombre y apellidos: _____

Fecha(dd/mm/aaaa): _____

Recogida del reloj

Nombre y apellidos: _____

Fecha(dd/mm/aaaa): _____

VISITA 2 (CIRUGÍA DE CATARATAS DEL PRIMER OJO)

Nº Historia: _____

Fecha cirugía (dd/mm/aaaa): _____

Cirujano: _____

Tipo, Marca y Potencia de LIO: _____

VISITA 3 (SEGUIMIENTO TRAS LA CIRUGÍA DEL PRIMER OJO) día
30 ±7 días

Nº Historia: _____

Fecha Visita (dd/mm/aaaa): _____

Agudeza Visual (BCVA) LogMAR

Ojo Derecho (OD)

BCVA:

Si no se lee ninguna letra, indicar la mejor AV:

☐ ☐ Movimiento de la mano

☐ ☐ Percepción de luz

☐ ☐ No percepción de luz

Ojo Izquierdo (OI)

BCVA:

Si no se lee ninguna letra, indicar la mejor AV:

☐ ☐ Movimiento de la mano

☐ ☐ Percepción de luz

☐ ☐ No percepción de luz

Biomicroscopía

Ojo Derecho (OD)

Córnea: ☐ ☐ Normal ☐ ☐ Anormal

Si es anormal especificar (queratitis, edema, otros...): _____

Cámara anterior: ☐ ☐ Normal ☐ ☐ Anormal

Si es anormal especificar (signos de inflamación y otros): _____

Inflamación en cámara anterior (Tyndall/Flare): _____

Iris: ☐ ☐ Normal ☐ ☐ Anormal

Si es anormal especificar (neovascularización, atrofia, aumento de transparencia en retroiluminación u otros): _____

Cristalino:

- Pseudoafaquia normal ☐ Sí ☐ No

- Opacidad capsular ☐ Sí ☐ No

Ojo Izquierdo (OI)

Córnea: ☐ Normal ☐ Anormal

Si es anormal especificar (queratitis, edema, otros...): _____

Cámara anterior: ☐ Normal ☐ Anormal

Si es anormal especificar (signos de inflamación y otros): _____

Inflamación en cámara anterior (Tyndall/Flare): _____

Iris: ☐ Normal ☐ Anormal

Si es anormal especificar (neovascularización, atrofia, aumento de transparencia en retroiluminación u otros): _____

Cristalino:

- Pseudoafaquia normal ☐ Sí ☐ No

- Opacidad capsular ☐ Sí ☐ No

VISITA 4 (CIRUGÍA DE CATARATAS DEL SEGUNDO OJO)

Nº Historia: _____

Fecha cirugía (dd/mm/aaaa): _____

Cirujano: _____

Tipo, Marca y Potencia de LIO: _____

**VISITA FINAL ESTUDIOS 1 Y 2 (SEGUIMIENTO TRAS LA CIRUGÍA
DEL SEGUNDO OJO) día 30 ±7 días**

Nº Historia:

Fecha Visita (dd/mm/aaaa):

Agudeza Visual (BCVA)

Ojo Derecho (OD)

BCVA:

Si no se lee ninguna letra, indicar la mejor AV:

☐ ☐ Movimiento de la mano

☐ ☐ Percepción de luz

☐ ☐ No percepción de luz

Ojo Izquierdo (OI)

BCVA:

Si no se lee ninguna letra, indicar la mejor AV:

☐ ☐ Movimiento de la mano

☐ ☐ Percepción de luz

☐ ☐ No percepción de luz

Biomicroscopía

Ojo Derecho (OD)

Córnea: ☐ ☐ Normal ☐ ☐ Anormal

Si es anormal especificar (queratitis, edema, otros...): _____

Cámara anterior: ☐ ☐ Normal ☐ ☐ Anormal

Si es anormal especificar (signos de inflamación y otros): _____

Inflamación en cámara anterior (Tyndall/Flare): _____

Iris: ☐ ☐ Normal ☐ ☐ Anormal

Si es anormal especificar (neovascularización, atrofia, aumento de transparencia en retroiluminación u otros): _____

Cristalino:

- Pseudoafaquia normal ☐ ☐ Sí ☐ ☐ No

- Opacidad capsular ☐ ☐ Sí ☐ ☐ No

Ojo Izquierdo (OI)

Córnea: ☐ ☐ Normal ☐ ☐ Anormal

Si es anormal especificar (queratitis, edema, otros...): _____

Cámara anterior: ☐ ☐ Normal ☐ ☐ Anormal

Si es anormal especificar (signos de inflamación y otros): _____

Inflamación en cámara anterior (Tyndall/Flare): _____

Iris: ☐ ☐ Normal ☐ ☐ Anormal

Si es anormal especificar (neovascularización, atrofia, aumento de transparencia en retroiluminación u otros): _____

Cristalino:

- Pseudoafaquia normal ☐ ☐ Sí ☐ ☐ No

- Opacidad capsular ☐ ☐ Sí ☐ ☐ No

Cuestionario Morningness-Eveningness Questionnaire (MEQ)

Cuestionario Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)

**VISITA FINAL ESTUDIO 3 (SEGUIMIENTO TRAS LA CIRUGÍA DEL
SEGUNDO OJO) 1 año**

N Historia: _____

Fecha(dd/mm/aaaa): _____

Agudeza Visual (BCVA)

Ojo Derecho (OD)

BCVA:

Si no se lee ninguna letra, indicar la mejor AV:

☐ ☐ Movimiento de la mano

☐ ☐ Percepción de luz

☐ ☐ No percepción de luz

Ojo Izquierdo (OI)

BCVA:

Si no se lee ninguna letra, indicar la mejor AV:

☐ ☐ Movimiento de la mano

☐ ☐ Percepción de luz

☐ ☐ No percepción de luz

Cuestionario Morningness-Eveningness Questionnaire (MEQ)

Cuestionario Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)

Entrega del reloj

Nombre y apellidos: _____

Fecha(dd/mm/aaaa): _____

Recogida del reloj

Nombre y apellidos: _____

Fecha(dd/mm/aaaa): _____

Annexo IV. Full Informació al Pacient i Consentiment Informat per a la cirurgia de cataractes i l'anestèsia



GENERALITAT
VALENCIANA



Fundació
Fisabio

FISABIO-OFTALMOLOGIA MÈDICA
(FOM)

Nº HISTORIA

Paciente D/Dº

En cumplimiento de las leyes 41/2002 de Sanidad y 1/2003 del 28 enero de la Generalitat, de Derechos e Información al paciente de la Comunidad Valenciana

Consentimiento informado a pacientes de: CIRUGÍA DE CATARATAS

La catarata es la pérdida de la transparencia del cristalino que produce pérdida progresiva de visión, llegando a ser total en algunos casos.

TÉCNICA QUIRÚRGICA

El cristalino debe ser sustituido del interior del globo ocular. Esta sustitución no se realiza en su totalidad, sino que en el acto quirúrgico se deja la cápsula posterior de este órgano, de modo que el ojo queda más protegido que con técnicas de extracción totales.

El procedimiento más generalizado y de elección es la facoemulsificación: deshacer el núcleo del cristalino mediante una sonda que emite ultrasonidos y simultáneamente aspirarlo a través de la misma, sustituyéndolo por uno artificial (lente intraocular) de polimetil-metacrilato, silicona u otro material análogo. Esto permite una rápida recuperación de visión y reintegración casi inmediata a la vida cotidiana. En casos aislados, es necesario recurrir a la extracción del cristalino sin ultrasonidos, pudiendo llevar a un retraso de la recuperación visual. Cabe la posibilidad de cambiar la técnica quirúrgica según los hallazgos intraoperatorios.

La técnica anestésica para realizar esta intervención puede ser local (infiltración anestésica en la región orbitaria) o tópica (simple instalación de colirios anestésicos). El resultado de la cirugía es generalmente satisfactorio, con recuperaciones visuales que oscilan entre horas o días en la gran mayoría de los casos. Sólo en casos extraordinarios es necesario la anestesia general.

En caso de existir también astigmatismos, podría colocarse unas lentes intraoculares especiales, precisarse una segunda intervención para su corrección o usar gafas correctoras (gafas de lejos). La sustitución del cristalino por uno artificial conlleva la pérdida de la acomodación, por lo que tras dicha cirugía se deberá utilizar corrección óptica para trabajos de visión próxima (gafas de cerca).

RESULTADOS

Es necesario tras la cirugía utilizar gafas de lejos y/o cerca en la mayoría de los casos para tener una visión máxima, aunque sin ellas, generalmente, la visión es mucho mejor que antes de operarse y permite realizar una gran cantidad de actividades cotidianas sin gafas.

POSIBLES COMPLICACIONES

Los problemas más habituales son: Visión de halos o destellos alrededor de focos luminosos; este fenómeno se manifiesta por la noche.

Entre otras complicaciones poco frecuentes pero no imposibles están las derivadas de anestesia como: Lesión del nervio óptico, caída del párpado, hemorragia o hematoma, perforación ocular, alteraciones del ritmo cardíaco o de la tensión arterial, depresión cardiovascular respiratoria, se ha descrito shock y parada cardiorrespiratoria.

De la propia cirugía: reacciones toxico-alérgicas a la medicación, oclusión de la arteria central de la retina, astigmatismo, extracción incompleta de la catarata, error del cálculo de la potencia de la lente intraocular, inflamación, infección intraocular (diagnosticada precozmente puede tratarse, en general, con éxito mediante

cirugía y antibióticos, aunque a veces conduce a la pérdida visual), hemorragia vítrea, aumento de tensión ocular, edema de córnea, degeneraciones corneales, hemorragia expulsiva (puede llevar a la pérdida de la visión e incluso el propio órgano) edema macular cistoide (se resuelve bien con medicación, pero en alguna ocasión puede dejar un déficit en la agudeza visual), desprendimiento de retina (operable), deformidades pupilares, opacidad de la cápsula del cristalino (solucionable con láser), desplazamiento o rotura de la lente y/o de la cápsula posterior (solucionable con una segunda intervención), visión doble, visión de moscas volantes.

Si la catarata es total, la falta de transparencia impide ver el estado de la retina y nervio óptico previo a la cirugía, por lo que el resultado de la misma no puede garantizarse. Ningún procedimiento invasivo está absolutamente exento de riesgos importantes, incluyendo la pérdida total de visión, si bien esta posibilidad es bastante improbable.

Necesitamos su colaboración al ser la anestesia local, manteniendo reposo total durante la intervención; pues un movimiento brusco e imprevisible podría complicar las maniobras que se estuvieran realizando en ese momento; y reposo relativo después de la cirugía evitando golpes en el ojo que pudieran complicar el pronóstico. Deberá llevar tratamiento médico postoperatorio y realizar visitas a la consulta durante el mes siguiente a la operación.

CONSENTIMIENTO

Yo,.....he sido informado por el Dr./Dra..... y comprendo y doy mi consentimiento y autorización para que se me realice la operación descrita arriba y los procedimientos concurrentes a la misma. Doy mi consentimiento para que se tomen fotografías o videos de los ojos con fines promocionales, divulgativos, docentes o para publicaciones de la Fundación, asimismo pueden ser utilizadas por profesionales y presentadas en congresos, seminarios o sesiones clínicas siempre sin emplear mi nombre ni el de mi familia. Al firmar el consentimiento informado certifico que he leído la información precedente y he entendido su contenido. Autorizo a resolver los imprevistos que puedan surgir con los medios y técnicas adecuadas para cada caso. Cualquier duda ha sido contestada satisfactoriamente por el cirujano o por su equipo y mi decisión para operarme ha sido tomada voluntaria y libremente. También comprendo que, en cualquier momento y sin necesidad de dar ninguna explicación, puedo revocar el consentimiento que ahora presto y tener una copia del mismo.

En València a de de
Firma del paciente o representante legal Firma de médico
D.N.I. Nº col:

(CUMPLIMENTAR SOLO EN EL CASO DE ANULACIÓN DEL CONSENTIMIENTO)

REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO.

Revoco el consentimiento prestado.

En a de de

(Firma paciente o representante legal)

Fdo: D.

D.N.I.



GENERALITAT
VALENCIANA



Fundació
Fisabio

CONSENTIMIENTO INFORMADO ANESTESIA:

**TÓPICA
REGIONAL
SEDACION**

CONSIDERACIONES GENERALES

La anestesia es el procedimiento médico que permite realizar intervenciones quirúrgicas sin dolor. La administración y supervisión de la misma, corre a cargo del anestesiólogo que está encargado del controlar el proceso en todo momento, así como de tratar todas las complicaciones que de ella pudieran derivarse.

TIPOS DE ANESTESIA

TOPICA: consiste en la aplicación de gotas de anestésico en el ojo. Durante este tipo de anestesia usted permanecerá despierto/a.

REGIONAL: la anestesia se le administra mediante inyección en la zona donde se le va a intervenir o cerca de los nervios correspondientes. Durante este tipo de anestesia usted permanecerá despierto/a.

Tanto la anestesia tópica, como la regional, pueden ir apoyadas de una técnica de **SEDACION**. Esta consiste en la administración, a través de una bránula (tubito) introducido en una vena, de medicamentos (fármacos) anestésicos, analgésicos y tranquilizantes administrados en la proporción y dosis adecuadas para cada paciente, según sea el procedimiento a realizar, las características personales de paciente, su sensibilidad a los fármacos y su estado clínico, proporcionando un estado consciente, relajado confortable y sin dolor, en el que el paciente, gracias a la conservación de la conciencia, puede prestar colaboración activa.

RIESGOS DERIVADOS DE LA ANESTESIA

Existen riesgos derivados de la anestesia regional, como la hemorragia retrobulbar, oclusión de la arteria central de la retina, lesión del nervio óptico, perforación ocular, depresión cardiovascular y pulmonar, reacción tóxica-alérgica, infecciones intraoculares. Complicaciones que aunque poco frecuentes pueden implicar la pérdida de visión o del propio ojo.

Tras la sedación pueden aparecer diferentes síntomas, como descenso de la tensión arterial, aumento de las pulsaciones, dificultad respiratoria, agitación, mareo, náuseas, vómitos, temblores, que en general son considerados como molestias llegando, en muy pocos casos, a ser complicaciones.

No siempre es posible, predecir el punto de transición entre la sedación consciente y la inconsciente. Entre los riesgos potenciales se encuentran la sedación excesiva, con hipotensión y depresión respiratoria.

La administración de sueros y medicación puede producir reacciones alérgicas que son excepcionales. La práctica sistemática de pruebas alérgicas a los fármacos que pueden emplearse durante la anestesia está totalmente desaconsejada, pues estas pruebas no están libres de riesgos y además, aun siendo su resultado negativo, no significa que no pudieran producir reacciones adversas cuando las empleamos durante la anestesia.

RIESGOS DERIVADOS DE LA SITUACIÓN CLÍNICA DEL PACIENTE

Todo acto quirúrgico lleva implícitas una serie de complicaciones comunes y potencialmente serias que podrían requerir tratamientos complementarios, tanto médicos como quirúrgicos. Dependiendo de la situación vital del paciente, (existencia de situaciones como diabetes, cardiopatía, hipertensión, edad avanzada, obesidad, etc.) puede aumentar tanto el riesgo anestésico como la aparición de complicaciones clínicas relacionadas con su patología.

PROTECCIÓN DE DATOS DE CARÁCTER PERSONAL

Le informamos que de conformidad con la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal, sus datos formarán parte de un fichero cuyo responsable es la FUNDACIÓ PER AL FOMENT DE LA INVESTIGACIÓ SANITÀRIA I BIOMÈDICA DE LA COMUNITAT VALENCIANA. A su vez le informamos que otorga su consentimiento expreso, para el tratamiento de sus datos sanitarios, cuya finalidad es exclusivamente la referida intervención.

Igualmente le informamos que cuenta con los derechos de acceso, rectificación y cancelación, pudiéndolos ejercitar por escrito a través de correo físico a la siguiente dirección:

Avinguda Pío Baroja, 12
46015 VALENCIA

En la petición, deberá adjuntar la siguiente información: Nombre, apellidos, dirección, derecho que desea solicitar y contenido de su petición. La información le será entregada en mano en la propia Fundación, para evitar accesos fraudulentos.

DECLARO:

Que yo,, he sido informado y además he comprendido las ventajas e inconvenientes de la anestesia y/o sedación, así como que en cualquier momento puedo revocar mi consentimiento y tener una copia del mismo.

Autorizo a resolver los imprevistos que puedan surgir con los medios y técnicas adecuadas para cada caso. En consecuencia doy mi consentimiento para ser anestesiado/sedado.

En València a de de

Firma del paciente o representante legal
D.N.I.

Firma de médico
Nº col:

(CUMPLIMENTAR SOLO EN EL CASO DE ANULACIÓN DEL CONSENTIMIENTO)
REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO.

Revoco el consentimiento prestado.

En a de de

(Firma paciente o representante legal)

Fdo: D.

D.N.I.

Annex V. Full Informació al Pacient i Consentiment Informat per a l'estudi



CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN EL ESTUDIO DE LOS RITMOS CIRCADIANOS Y CALIDAD DEL SUEÑO Y SU RELACIÓN CON EL TIPO DE OPACIDAD DEL CRISTALINO, ANTES Y DESPUES DE LA CIRUGÍA DE LAS CATARATAS.

A través de este documento queremos hacerle una invitación a participar voluntariamente en un estudio de investigación clínica.

Antes de que usted acepte participar en este estudio, se le presenta este documento, que tiene como objetivo informarle de los posibles riesgos y beneficios para que usted pueda tomar una decisión.

El consentimiento informado le proporciona información sobre el estudio al que se le está invitando a participar, por ello es de suma importancia que lo lea cuidadosamente antes de tomar alguna decisión. Si usted tiene preguntas puede hacerlas directamente al personal del estudio quienes le ayudarán a resolver cualquier duda al respecto.

Una vez que tenga conocimiento sobre el estudio y los procedimientos que se llevarán a cabo, se le pedirá que firme este documento para poder participar en el estudio. Su decisión es voluntaria, lo que significa que usted es totalmente libre de participar o no en el mismo. Podrá retirar su consentimiento en cualquier momento y sin tener que explicar las razones sin que esto signifique una disminución en la calidad de la atención médica futura.

La autora del estudio tiene reservado el derecho a excluirle del mismo si considera que los requisitos de inclusión no se cumplen o dejan de hacerlo a lo largo del estudio.

Toda la información obtenida será considerada confidencial y será usada sólo a efectos de investigación, tanto de la presente como en sucesivas relacionadas. Los datos obtenidos serán tratados de conformidad con lo establecido en la Ley orgánica 15/1999 de Protección de Datos, pudiendo usted ejercer su derecho al acceso, rectificación, cancelación y oposición de datos, mediante petición dirigida a la autora del estudio, Dña. Isabel Fambuena Muedra. El acceso a su información personal quedará restringido a los autores y colaboradores del estudio, quienes estarán sometidos al deber secreto inherente a su profesión manteniendo la confidencialidad de los mismos.

El **Objetivo** de dicho estudio consiste en la evaluación de los ritmos biológicos y la producción de melatonina, y ver si existen variaciones antes y después de la cirugía de cataratas.

El ritmo de la temperatura periférica está relacionado tanto con la regulación de los ritmos circadianos, como en el ritmo sueño-vigilia, y con la secreción de la melatonina, mediante un reloj que informa a las células de todo el organismo de la hora del día, para que sincronicen sus funciones. Se sabe que la producción de melatonina desciende con la edad y con la opacidad del cristalino.

El **Procedimiento** que llevaremos a cabo será determinar en primer lugar el tipo de catarata que presenta el paciente. Deberá contestar a una encuesta para determinar su cronotipo, es decir, si el paciente es matutino o vespertino y una segunda para establecer la calidad del sueño.

Una semana antes de la cirugía de cataratas del primer ojo, el paciente recogerá un sensor de muñeca similar a un reloj digital, para la monitorización ambulatoria durante 7 días y que deberá devolver el mismo día de la cirugía para evaluar los ritmos biológicos.

Tras la operación de ambos ojos, volveremos a realizar la encuesta sobre calidad del sueño y volverá a emplear el sensor de muñeca durante 7 días, lo que nos servirá para obtener los ritmos circadianos tras la cirugía de cataratas. Esta monitorización será realizada pasado un mes y a los tres meses de la cirugía de ambos ojos.

Su participación en el estudio no le supondrá ningún coste, ni recibirá retribución económica alguna ni de otro tipo.

Con respecto a los **Riesgos** del estudio en el que va a participar, no existe ningún riesgo para su salud excepto los relacionados con la cirugía de cataratas, de los que será informado por parte del servicio de Oftalmología. El procedimiento de toma de muestras de los ritmos biológicos se lleva a cabo mediante un sensor de muñeca que no implica ningún posible riesgo para su salud.

A través de este documento queremos hacerle una invitación a participar voluntariamente en un estudio de investigación clínica.

Yo.....
.....
.....

Con DNI....., he sido correctamente informado tanto verbalmente como por escrito, pudiendo formular todas las preguntas que he creído convenientes, siendo aclaradas todas mis dudas.

Sé que el estudio se realiza con fines de investigación y que soy libre de retirar este consentimiento en cualquier momento sin repercusión alguna sobre mi tratamiento.

Se me ha informado sobre la confidencialidad de los datos y que estos se procesarán conforme a la legislación estatal y europea vigente en materia de Protección de Datos de Carácter Personal y en cumplimiento de las normas éticas vigentes (Declaración de Helsinki, Convenio de Oviedo, Ley 274/2002 de autonomía del paciente, Ley orgánica de protección de datos 15/1999 y Ley 14/2007 de investigación biomédica). Según me han informado los datos serán anónimos mediante asignación de un número de identificación y ningún caso se me identificará en las publicaciones que puedan realizarse con los resultados del estudio.

En consecuencia, accedo libre y voluntariamente a participar en el estudio, pudiendo revocarlo en cualquier momento sin dar explicaciones.

Recibo copia de este documento una vez firmado.

Firma del paciente

investigador

Firma del

En Valencia, a

de

202

REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO

Revoco el consentimiento prestado en fecha..... para participar en el proyecto titulado “Efecto de la Cirugía de las cataratas en los ritmos circadianos” y, para que así conste, firmo la presente revocación.

En Valencia, a de

202

Nombre y apellidos del / de la participante:

Firma:

Nombre y apellidos del investigador principal:

Firma:

Annex VI. Versió en castellà del Qüestionari de Qualitat del Son de Pittsburgh

Nombre: ID#..... Fecha:
.....Edad:.....

Instrucciones:

Las siguientes cuestiones solo tienen que ver con sus hábitos de sueño durante el último mes. En sus respuestas debe reflejar cual ha sido su comportamiento durante la mayoría de los días y noches del pasado mes. Por favor, conteste a todas las cuestiones.

1.- Durante el último mes, ¿cuál ha sido, normalmente, su hora de acostarse?

2.- ¿Cuánto tiempo habrá tardado en dormirse, normalmente, las noches del último mes? (Marque con una X la casilla correspondiente)

Menos de 15 min	Entre 16-30 min	Entre 31-60 min	Más de 60 min

3.- Durante el último mes, ¿a qué hora se ha levantado habitualmente por la mañana?

4.- ¿Cuántas horas calcula que habrá dormido verdaderamente cada noche durante el último mes?

5.- Durante el último mes, cuántas veces ha tenido usted problemas para dormir a causa de:

a) No poder conciliar el sueño en la primera media hora:

Ninguna vez en el último mes
Menos de una vez a la semana
Una o dos veces a la semana
Tres o más veces a la semana

b) Despertarse durante la noche o de madrugada:

Ninguna vez en el último mes
Menos de una vez a la semana
Una o dos veces a la semana
Tres o más veces a la semana

c) Tener que levantarse para ir al servicio:

Ninguna vez en el último mes
Menos de una vez a la semana
Una o dos veces a la semana
Tres o más veces a la semana

d) No poder respirar bien:
Ninguna vez en el último mes
Menos de una vez a la semana
Una o dos veces a la semana
Tres o más veces a la semana

e) Toser o roncar ruidosamente:
Ninguna vez en el último mes
Menos de una vez a la semana
Una o dos veces a la semana
Tres o más veces a la semana

f) Sentir frío:
Ninguna vez en el último mes
Menos de una vez a la semana
Una o dos veces a la semana
Tres o más veces a la semana

g) Sentir demasiado calor:
Ninguna vez en el último mes
Menos de una vez a la semana
Una o dos veces a la semana
Tres o más veces a la semana

h) Tener pesadillas o malos sueños:
Ninguna vez en el último mes
Menos de una vez a la semana
Una o dos veces a la semana
Tres o más veces a la semana

i) Sufrir dolores:
Ninguna vez en el último mes
Una o dos veces a la semana
Tres o más veces a la semana

j) Otras razones. Por favor descríbalas:
Ninguna vez en el último mes
Menos de una vez a la semana
Una o dos veces a la semana
Tres o más veces a la semana

6) Durante el último mes, ¿cómo valoraría en conjunto, la calidad de su sueño?

Muy buena
Bastante buena
Bastante mala
Muy mala

7) Durante el último mes, ¿cuántas veces habrá tomado medicinas (por su cuenta o recetadas por el médico) para dormir?

Ninguna vez en el último mes
Menos de una vez a la semana
Una o dos veces a la semana
Tres o más veces a la semana

8) Durante el último mes, ¿cuántas veces ha sentido somnolencia mientras conducía, comía o desarrollaba alguna otra actividad?

Ninguna vez en el último mes
Menos de una vez a la semana
Una o dos veces a la semana
Tres o más veces a la semana

9) Durante el último mes, ¿ha representado para usted mucho problema el tener ánimos para realizar alguna de las actividades detalladas en la pregunta anterior?

Ningún problema
Sólo un leve problema
Un problema
Un grave problema

10) ¿Duerme usted solo o acompañado?

Solo
Con alguien en otra habitación
En la misma habitación, pero en otra cama
En la misma cama

Annex VII. Versió en castellà del Qüestionari de Munich

DÍAS LABORABLES



1. Me acuesto a las horas



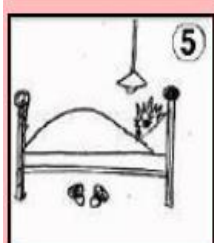
2. ¡Tenga en cuenta que algunas personas permanecen despiertas algún tiempo cuando están en la cama!



3. En realidad estoy listo/a para dormirme a las horas



4. Necesito ... minutos para conciliar el sueño



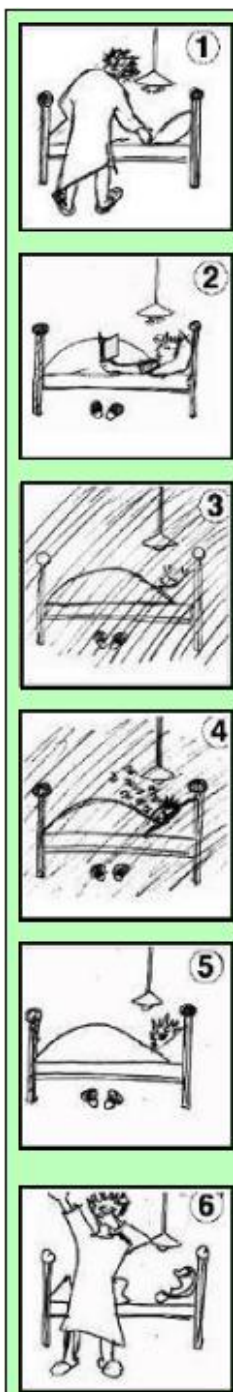
5. Me despierto a las horas

- a. Con despertador
- b. Sin despertador



6. Me levanto después de ... minutos

DÍAS NO LABORABLES



1. Me acuesto a las horas.
2. ¡Tenga en cuenta que algunas personas permanecen despiertas algún tiempo cuando están en la cama!
3. En realidad estoy listo para dormirme a las horas.
4. Necesito ... minutos para conciliar el sueño
5. Me despierto a las horas:
 - a. Con despertador
 - b. Sin despertador
6. Me levanto después de ... minutos

