

Artículo Original

El reto de reemplazar el cristalino

The challenge of replacing the crystalline lens

✉ **María S. Millán**

Facultad de Óptica y Optometría de Terrassa, Universitat Politècnica de Catalunya – BarcelonaTech, Barcelona, España

Artículo de posesión para admisión de María S. Millán, como miembro correspondiente a la Academia Colombiana de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales

Resumen

La catarata o pérdida de transparencia del cristalino es un trastorno de la visión muy invalidante que ha sufrido la humanidad a lo largo de la historia. En las últimas décadas se trata con éxito mediante la sustitución de la lente natural por una lente artificial intraocular. Este estudio se centra en los aspectos ópticos, desde el diseño del implante a los efectos en el sistema visual, y en dos temas relacionados con la formación de imágenes de gran interés actualmente: a) los diseños de lentes intraoculares que, además de eliminar la catarata, corrigen parcialmente la presbicia, y b) la calidad de una lente intraocular evaluada por dos vías metodológicas distintas: una óptica (*in vitro*), en el laboratorio, y otra visual (*in vivo*) mediante el examen clínico de pacientes con implante. Las métricas que correlacionan ambos métodos buscan una predictibilidad más ajustada de los resultados posoperatorios. Ante la gran variedad de lentes intraoculares existente en la actualidad, con propiedades ópticas notablemente diferentes, se hace necesaria una selección personalizada del implante que mejor se adapte a las características del paciente y tenga en cuenta su estilo de vida.

Palabras clave: Lente intraocular; Óptica visual; Calidad de formación de imágenes; Función de transferencia de modulación; Aberraciones ópticas; Cirugía de cataratas.

Abstract

Cataract, which involves a loss of transparency of the crystalline lens, is a very disabling vision disorder that has afflicted mankind throughout our history. In recent decades, it has been successfully treated by replacing the natural lens with an artificial intraocular lens. This paper focuses on the optical aspects, from the design of the implant to the effects on the visual system and considers two imaging issues of great interest currently: (a) intraocular lens designs that, besides eliminating cataract, partially correct presbyopia and b) the quality of an intraocular lens evaluated by two different methodological ways: one, optical (*in vitro*) in the laboratory, and the other visual (*in vivo*) by clinical examination of implanted patients. The metrics correlating both methods aim at better predictability of postoperative results. Given the wide variety of intraocular lenses currently available with markedly different optical properties, a personalized selection of the implant that best suits the patient's characteristics and takes into account their lifestyle is necessary.

Keywords: Intraocular lens; Visual optics; Imaging quality; Modulation transfer function; Optical aberrations; Cataract surgery.

Citación: Millán MS. El reto de reemplazar el cristalino. Rev. Acad. Colomb. Cienc. Ex. Fis. Nat. 45(177):1022-1038, octubre-diciembre de 2021. doi: <https://doi.org/10.18257/raccefyn.1522>

Editor: Román Eduardo Castañeda Sepúlveda

***Correspondencia:** María S. Millán m.millan@upc.edu

Recibido: 22 de julio de 2021

Aceptado: 3 de septiembre de 2021

Publicado: 15 de diciembre de 2021



Este artículo está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-Compartir Igual 4.0 Internacional

Introducción

La pérdida de transparencia del cristalino, la lente natural situada en el interior del ojo, se conoce como catarata y es una causa común del deterioro de la visión en todo el mundo. Aunque la formación de cataratas puede tener diversos orígenes, aparece por lo general a edades avanzadas y no es extraño que llegue a producir la ceguera. Hablamos de un trastorno muy invalidante que ha sufrido la humanidad a lo largo de su historia y que

en las últimas décadas se trata con éxito mediante la sustitución de la lente natural por una lente artificial o lente intraocular (*intraocular lens*, IOL). Los avances científicos y técnicos han propiciado que en la actualidad la intervención quirúrgica sea ambulatoria, de rápida recuperación y una de las más practicadas en el mundo, aunque con indicadores muy diferentes según la situación socioeconómica (Wang, *et al.*, 2016), pues en los países desarrollados la tasa es de 4.000 a 10.000 por millón de habitantes al año y raramente la catarata llega a producir la ceguera, en tanto que en los países en vías de desarrollo la tasa está entre 500 y 2.000. Los pacientes se someten a esta cirugía cuando la catarata se encuentra en las primeras fases, mucho antes de que madure y sus efectos limiten su actividad, autonomía y estilo de vida. Más allá de la sustitución del cristalino, el implante de una lente intraocular se está utilizando también como un método de cirugía para corregir errores refractivos (por ejemplo, en el caso de miopías elevadas).

Al contemplar el fascinante proceso evolutivo de la cirugía de cataratas surgen varias preguntas: ¿cómo se ha llegado hasta aquí? ¿Qué disciplinas de la ciencia y la técnica han intervenido y cuáles son sus principales aportaciones? ¿Qué características debe tener la lente artificial implantada para sustituir funcionalmente al cristalino?

En los apartados que siguen se abordan los aspectos generales del problema y se dan las claves para un estudio más detallado. En este contexto, el artículo se centra en los aspectos relacionados con la óptica, tanto el diseño óptico del implante como sus efectos en el sistema visual humano, prestando especial atención a dos temas relacionados con la formación de imágenes que hoy suscitan gran interés: a) los diseños de lentes intraoculares que permiten enfocar a varias distancias, lo que, además de eliminar la catarata, compensa parcialmente la presbicia, y b) la calidad de una lente intraocular en su doble vertiente: la calidad óptica, medida en el laboratorio, y la calidad visual, medida en la clínica a través del examen visual de los pacientes con implante. La búsqueda de métricas que correlacionen ambos métodos de análisis de calidad aspira a lograr una predictibilidad más ajustada de los resultados posoperatorios. Por último, se presentan las conclusiones más relevantes y se añaden algunas reflexiones sobre el desarrollo del tema en un futuro próximo.

Orígenes y evolución de la cirugía de catarata

Los restos arqueológicos de la civilización del antiguo Egipto aportan las referencias más antiguas de los efectos de la catarata en las personas mayores (2.500 años AC) y de la primera técnica para su tratamiento (1.200 años AC), el *couching*, o abatimiento del cristalino (Ascaso & Huerva, 2013). Las similitudes encontradas en las descripciones más remotas de esta técnica apuntan a un origen común, que podría situarse en Egipto o India, y su posterior introducción en el mundo conocido de la época (Leffler, *et al.*, 2020). El *couching* consistía en introducir una aguja para desprender y abatir el cristalino opaco, abriendo paso a la luz tras la pupila y dejando la catarata en el interior de la cavidad ocular (Figura 1). Se aplicaba sin anestesia y con la participación de un ayudante que sostenía la cabeza del paciente. Con esta técnica se conseguía una mejora instantánea de la visión. No obstante, el éxito en el inmediato posoperatorio por lo general se frustraba a los pocos días debido a la aparición de infecciones y otras complicaciones que derivaban a menudo en la ceguera. En el siglo XVII se alcanzó un mayor conocimiento del sistema óptico del ojo y se identificó la catarata con la opacidad de la lente del cristalino (Spalton, 2019). El abatimiento del cristalino se utilizó de manera predominante hasta bien entrado el siglo XVIII y se practicó a los miembros de la aristocracia europea y a numerosas personalidades. Por ejemplo, cabe citar al famoso compositor Johann Sebastian Bach, intervenido en 1750, y también a George Frideric Händel; ninguno de ellos pudo librarse de la ceguera, sin embargo (Ascaso & Huerva, 2013; Spalton, 2019). El *couching* era un método arriesgado e inefectivo que, en el mejor de los casos, restauraba una visión degradada y, con más frecuencia, acababa en ceguera.

La extracción del cristalino sin la cápsula que lo envuelve (extracapsular) fue practicada por Jacques Daviel en 1747 (Ascaso & Huerva, 2013; Spalton, 2019) (Figura 1). La extracción completa, incluida la cápsula (intracapsular), mediante una gran incisión limbal

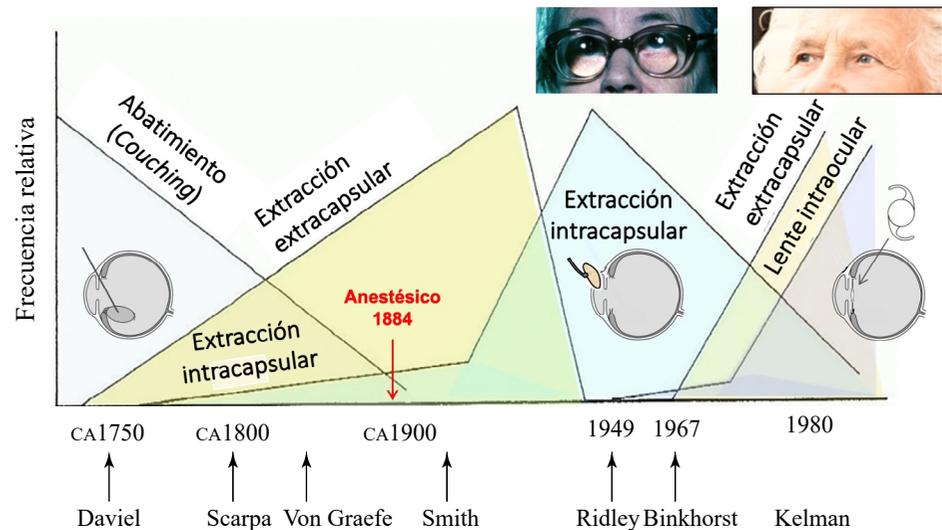


Figura 1. Origen y evolución de la cirugía de catarata. Figura adaptada de Spalton, D. (2019)

fue documentada por Samuel Sharp en 1753 (Davis, 2016). Ambas técnicas representaban un avance significativo con respecto al método tradicional y coexistieron hasta las últimas décadas del siglo XX con mayor o menor preferencia por parte de los cirujanos. La aplicación de anestesia local en 1884 (Spalton, 2019), las técnicas de esterilización y otras mejoras en los procedimientos quirúrgicos incrementaron el éxito de la operación y redujeron las tasas de ceguera. Para extraer el cristalino se practicaba una incisión en la córnea relativamente grande (no inferior a 10 mm), lo que ralentizaba la recuperación del paciente y podía inducir astigmatismo, entre otras complicaciones. Una de ellas, inevitable, era la afaquia, caracterizada por una disminución significativa de la potencia refractiva del ojo tras la pérdida del cristalino, lo que da lugar a una visión muy borrosa.

Para aliviar la visión afáquica se prescribía el uso de unas gafas especiales, con unas lentes muy gruesas, de una potencia no inferior a las 10 D (dioptrías). Estas lentes presentaban ciertos inconvenientes, como el aumento y la distorsión de la imagen, la limitación del campo visual, el peso excesivo y el aspecto claramente antiestético. Era inusual una corrección basada en las lentes de contacto debido al riesgo de intolerancia y las complicaciones corneales que producían en muchos pacientes.

La solución que abrió una nueva era consistió en introducir una lente de potencia refractiva adecuada en lugar del cristalino extraído (Ascaso & Huerva, 2013; Davis, 2016). Harold Ridley fue el oftalmólogo que propuso y desarrolló la idea de implantar una lente intraocular artificial de material inerte (polimetilmetacrilato, PMMA) a los pacientes de cataratas, procedimiento que llevó a cabo con éxito en 1950, si bien no suscitó el interés sino el rechazo de la comunidad médica de la época. Ridley, sus colaboradores y otros oftalmólogos continuaron refinando la técnica quirúrgica para implantar una lente intraocular y superar las complicaciones posoperatorias. La cirugía de cataratas para extraer el cristalino y sustituirlo por un implante de lente intraocular fue ganando aceptación gradualmente hacia finales de la década de 1960. Para la extracción del cristalino se prefería el método extracapsular, que permitía conservar la cápsula en la que se instalaría el implante. La facoemulsificación y el agente viscoelástico fueron dos mejoras muy relevantes (Ascaso & Huerva, 2013; Davis, 2016). Charles Kelman introdujo en 1967 la facoemulsificación, consistente en utilizar una aguja y ultrasonidos para emulsionar y aspirar la catarata con una incisión considerablemente menor (3 o 4 mm). La incisión lateral en la córnea se fue reduciendo progresivamente hasta el punto de no requerir sutura. El agente viscoelástico, introducido en 1972, es similar a un gel que se inyecta en la cámara anterior para asegurar el espacio suficiente, proteger las estructuras oculares y estabilizar el ojo durante las

fases de la operación. La extracción del cristalino se realiza mediante un corte en la parte anterior de la cápsula (capsulorrexis) que crea una ventana circular a través de la cual se realiza la facoemulsificación y absorción de la lente. La cápsula restante, o saco capsular, sirve para alojar la lente intraocular que se implanta. En 1980 llegó la primera lente intraocular plegable o enrollable, de material flexible, que se inserta en la cápsula mediante un inyector (Davis, 2016). Esta técnica requiere una incisión todavía más pequeña, que actualmente está en torno a los 2,2 mm.

Hoy no se concibe una operación de catarata sin la sustitución del cristalino por una lente intraocular. Millones de pacientes se someten anualmente a esta intervención en todo el mundo. Podemos decir que las últimas décadas, finales del siglo XX y principios del XXI, constituyen la edad de oro de la oftalmología y las ciencias de la visión, en buena parte por los grandes avances conseguidos en la cirugía de cataratas.

La lente intraocular. Aspectos ópticos de un problema multidisciplinario

La moderna cirugía de cataratas con el implante de una lente intraocular en el saco capsular recoge el fruto de diversos avances experimentados en múltiples disciplinas. Entre ellos cabe resaltar un conocimiento más profundo del sistema visual humano, del órgano del ojo y las enfermedades asociadas, una mayor precisión de las técnicas de biometría ocular en vivo, un desarrollo refinado de las técnicas quirúrgicas, un diseño óptico con elevada potencia de cálculo y unas simulaciones matemáticas más precisas, así como nuevos materiales ópticos biocompatibles y una ingeniería de fabricación y control de alta tecnología aplicada a la medicina.

Por el otro lado, los cambios demográficos, con un incremento notable en la esperanza de vida, han acelerado el desarrollo de la cirugía de cataratas. En muchos países, amplios sectores de la población mantienen un estilo de vida activo y autónomo al que no quieren renunciar cuando sienten los efectos del envejecimiento del cristalino. La demanda visual de estos pacientes es un estímulo constante para el desarrollo de nuevos diseños de lentes intraoculares.

Entre las múltiples disciplinas involucradas, esta revisión se centra en la óptica. También aquí el ámbito de trabajo es amplio y abarca diversos aspectos de la lente intraocular: el material y su transmitancia espectral; el diseño de los hápticos y el perfil del borde; el cálculo de la potencia; la compensación de aberraciones; la compensación de la presbicia para recuperar la visión de cerca; la calidad óptica en el laboratorio (*in vitro*), y la calidad visual en la clínica (*in vivo*).

Además de biocompatibilidad y flexibilidad, las características ópticas del material de la lente influyen de forma determinante en su diseño. El índice de refracción, por lo general entre 1,46 y 1,55, es más alto que el del cristalino humano, cuyo índice de refracción equivalente suele aproximarse a 1,42 (en realidad, el cristalino no tiene un índice constante, sino que es mayor en el centro que en la periferia) (Atchison & Smith, 2000). Un índice más alto facilita alcanzar la potencia necesaria (unas 20 D) con lentes más delgadas. Por otra parte, la variación del índice de refracción con la longitud de onda (representada generalmente por el número de Abbe) es la causa de la dispersión cromática del material. La dispersión de la lente intraocular, junto con la que producen los demás medios oculares, da lugar a las aberraciones cromáticas que presentan las imágenes en la retina, como se ampliará en un apartado posterior.

La curva de transmitancia espectral varía de unos modelos de lentes intraoculares a otros, pero, en general, filtran la luz ultravioleta. Algunos modelos filtran también parte de la luz azul, lo cual les confiere un aspecto amarillento. Entre las razones para filtrar la luz azul están la mayor protección de la retina contra la degeneración macular asociada con la edad y el mantenimiento de una visión más parecida a la que corresponde al paciente por su edad (Yang & Afshari, 2014). Además, el filtro azul reduce el impacto de la aberración cromática, de cierta importancia en algunos diseños de lentes.

A diferencia de los materiales rígidos utilizados al principio (como el PMMA), los materiales blandos desarrollados posteriormente (silicona, acrílico hidrofílico y acrílico hidrofóbico) permiten enrollar la lente intraocular y realizar la inserción mediante una aguja, practicando una pequeña incisión que no requiere sutura y es menos traumática (Zeng & Fang, 2018).

Un problema que pueden presentar los materiales hidrofóbicos es la formación de microvacuolas en la lente. Son conocidas como “glistenings” por su apariencia brillante en la observación clínica con lámpara de hendidura. En función de su tamaño, distribución y densidad, así como de los índices de refracción de las vacuolas y del material de la lente, se puede producir un incremento notable de la luz parásita y del esparcimiento de la luz (scattering) en el interior del ojo. Ambos efectos son la causa, a su vez, de una disminución del contraste en la imagen retiniana que afectaría la calidad visual del paciente (Van der Mooren, *et al.*, 2013). Los estudios sobre este tema han llevado a los fabricantes a desarrollar materiales resistentes al glistening para los nuevos modelos de lentes.

Los hápticos aseguran una posición estable de la lente en el saco capsular. Aunque no forman parte de la zona óptica de la lente intraocular, su diseño es importante para minimizar el riesgo de desplazamientos axiales o laterales e inclinaciones, lo que contribuiría al incremento de aberraciones que deterioran la imagen retiniana (Zeng & Fang, 2018). En el caso de las lentes tóricas, utilizadas en los pacientes que requieren compensar su astigmatismo corneal, la estabilidad de la lente es aún más crítica. Por la asimetría propia del astigmatismo, es preciso evitar la rotación en el plano de la lente para lograr una solución efectiva con una lente tórica.

La proliferación de células epiteliales que se adhieren a la lente una vez implantada puede opacificar la parte posterior de la cápsula. En tal caso, se hace necesario un recorte de la cápsula en una intervención posoperatoria adicional que se efectúa mediante láser de Nd:Yag. Se ha comprobado que si los bordes de la lente son de perfil rectangular y abruptos, y no redondeados, se reduce el riesgo de opacificación de la cápsula (Cheng, *et al.*, 2007).

Formación de la imagen óptica y compensación de las aberraciones

En el cálculo de la potencia de la lente intraocular se consideró, inicialmente, la fórmula de las lentes delgadas para la formación de imágenes en aproximación de primer orden u óptica paraxial (Fyodorov, 1967). La potencia de la lente intraocular (P_{IOL}) es la diferencia entre la vergencia del haz emergente o haz imagen (X') y la del haz incidente o haz objeto (X), $P_{IOL} = X' - X$. Esta expresión se puede reescribir en función del poder refractivo de la córnea (K), la distancia entre su vértice anterior y la lente intraocular, llamada posición efectiva de la lente (ELP), y la longitud axial del ojo (ALX), que es la distancia entre el vértice anterior de la córnea y la retina (Figura 2). La expresión resultante para la potencia de la lente intraocular es:

$$P_{IOL} = \frac{n_v}{ALX - ELP} - \frac{n_q}{\left(\frac{n_q}{K}\right) - ELP}, \quad (1)$$

donde n_v , n_q son los índices de refracción de los humores acuoso y vítreo, respectivamente. En la Ec. 1 se asume que K y ALX se miden para cada paciente de forma preoperatoria y que la ELP se puede predecir con suficiente precisión. Esta sencilla fórmula ha presentado, sin embargo, numerosas dificultades en su aplicación práctica por las insuficiencias relacionadas con las técnicas de biometría *in vivo* y los modelos matemáticos del ojo humano, la variabilidad entre unos ojos y otros y la diversidad en los diseños de las lentes.

La incorporación de métodos estadísticos ha permitido desarrollar nuevas fórmulas -clasificadas por generaciones- a partir del análisis de regresión de un gran número de pacientes evaluados. Estas fórmulas incluyen constantes de optimización que varían en función del tipo de lente, los parámetros biométricos, la técnica quirúrgica, etc. La predicción del resultado posoperatorio ha mejorado de manera constante en las últimas décadas

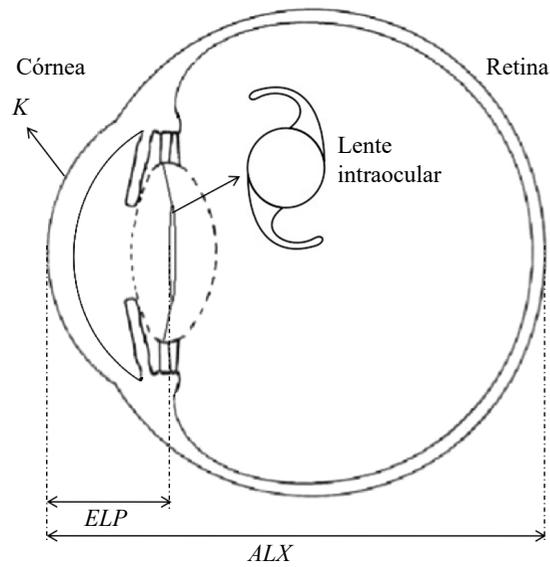


Figura 2. Sección de un ojo implantado con una lente intraocular en sustitución del cristalino (línea - - -). K, poder refractivo de la córnea; ELP, posición efectiva de la lente intraocular; ALX, longitud axial

gracias a una mayor precisión en cuatro aspectos decisivos: la medida preoperatoria de los parámetros oculares, la técnica quirúrgica, el seguimiento clínico del paciente (antes y después de la cirugía) y el cálculo de la potencia con optimización de constantes.

Las técnicas de biometría láser permiten medir la longitud axial con una precisión de $\pm 0,02$ mm (Goel, *et al.*, 2004), lo que supera en un orden de magnitud a la técnica basada en ultrasonidos. La potencia corneal (keratometría) es algo más que un simple número, se trata de un mapa de dicha potencia. Su interpretación es más laboriosa, sobre todo cuando existen aberraciones corneales o se ha practicado una cirugía refractiva previa (Yeu & Cuozzo, 2020). El procedimiento quirúrgico se ha refinado y estandarizado considerablemente, de modo que la incisión corneal ($< 3,0$ mm) y la capsulotomía que se practican actualmente tienen una baja incidencia en la predicción del resultado posoperatorio.

Hay una variedad de fórmulas para el cálculo de la potencia de la lente que incorporan constantes de optimización para predecir con más exactitud el resultado posoperatorio y reducir el error (Melles, *et al.*, 2018). Algunas fórmulas de cálculo son pública; entre las más establecidas, cabe mencionar las de Haigis, Hoffer Q, Holladay 1+2, y Sanders-Retzlaff-Kraff SRK/T. Otras fórmulas, sin embargo, no han sido publicadas y están protegidas, como es el caso de las de Barrett Universal II, EVO, Kane y Olsen. Su uso es accesible por internet y administrado por sus propietarios. Algunas de las fórmulas más recientes se basan en el trazado de rayos (Olsen, Barrett) y otras incorporan nuevos métodos estadísticos o de inteligencia artificial (EVO, Kane). Las fórmulas de cálculo modernas proporcionan mejores resultados que las de primera generación. En el estudio de Melles, *et al.* (2018), con las siete fórmulas (Barrett Universal II, Haigis, Hoffer Q, Holladay 1, Holladay 2, Olsen, y SRK/T) utilizadas en más de 18.000 implantes, se registra cómo en más del 95 % de los casos estudiados con cualquiera de ellas, el error en el equivalente esférico resultante estaba dentro de un rango de $\pm 1,00$ D de la predicción, y que, en más del 70 % ese error se reducía a $\pm 0,50$ D, un valor frecuentemente aceptado para indicar la independencia de gafas.

Sin embargo, el debate sobre qué fórmula se ajusta mejor a la predicción refractiva posoperatoria sigue abierto, ya que hoy no existe una única fórmula que cubra con precisión elevada todo el rango de variación de las características oculares. Por ello, no se descarta el uso de fórmulas distintas en función de la dimensión ocular y otros parámetros.

A instancias de la revista *American Journal of Ophthalmology*, el IOL Power Club publicó en el 2015 los protocolos para cuantificar la exactitud y precisión de las fórmulas así como de los métodos e instrumentos utilizados para el cálculo de la potencia de las lentes intraoculares (**Hoffer, et al., 2015**). La entidad recomendaba su seguimiento en los estudios comparativos que se realizan en este campo. Esta guía protocolaria fue revisada y actualizada en el 2020 (**Hoffer & Savini, 2020**) y allí se llegó a proponer un índice de calidad (formula performance index, FPI) para ordenar las fórmulas por su exactitud. El FPI se calcula matemáticamente a partir del error de predicción (diferencia entre la refracción prevista y la resultante en dioptrías).

Los primeros modelos teóricos del ojo consideraban que las superficies oculares se podían describir mediante esferas que operaban en aproximación paraxial, también llamada óptica de Gauss o de primer orden. A pesar de sus simplificaciones, el modelo de **Gullstrand (1909)**, compuesto por la asociación de cuatro superficies esféricas, se ha utilizado con profusión para explicar la formación de imágenes en el ojo y, en ese contexto, también se utilizó inicialmente como referencia para el ojo implantado con una lente intraocular (ojo pseudofáquico). Es posible compensar las aberraciones de bajo orden más frecuentes y graves, como el desenfoque y el astigmatismo, mediante superficies esféricas y tóricas.

La primera superficie corneal de un ojo normal presenta una asfericidad que se ajusta habitualmente por una curva cónica. Las aberraciones de alto orden que la córnea humana introduce de manera natural en el sistema óptico del ojo (**Schwiergerling & Greivenkamp, 1997**), aberración esférica y coma, principalmente, se pueden caracterizar a partir de las medidas de la topografía corneal mediante la técnica de trazado de rayos. Estas aberraciones se compensan parcialmente por los componentes internos (**Artal, et al., 2006**), aunque con el envejecimiento del cristalino, la compensación puede llegar a desaparecer. Tal observación llevó a diseñar lentes intraoculares asféricas que, a imitación del cristalino joven, tuvieran un efecto compensatorio sobre las aberraciones introducidas por la córnea (**Guirao, et al., 2002**) o, al menos, un efecto neutro (**Altmann, 2005**). En diversos estudios basados en predicciones teóricas (**Piers, et al., 2007**) y resultados clínicos (**Montés-Micó, et al., 2009**), se han comparado los ojos implantados con lentes esféricas y asféricas. La mayor nitidez de imagen se consigue con las lentes que compensan la aberración esférica, pero, por otro lado, estas presentan una menor tolerancia a los errores de enfoque, posicionamiento y alineación. En la actualidad se fabrica una gran variedad de lentes intraoculares asféricas, desde las que compensan totalmente la aberración esférica media inducida por la córnea hasta las que tienen un efecto neutro. Todo apunta a la posibilidad de seleccionar, de manera personalizada y preoperatoria, la lente asférica que mejor se adapte a las características corneales del paciente. Con las lentes intraoculares ajustables mediante un patrón de irradiación luminosa ultravioleta, existe la opción de modificar las propiedades ópticas de la lente una vez implantada (**Schwartz, et al., 2004**). De este modo, se contempla la posibilidad de compensar posibles errores refractivos tras la operación, así como de inducir una cierta aberración controlada para aumentar la profundidad de foco y mejorar la visión de cerca (**Villegas, et al., 2014**).

Las aberraciones cromáticas también han recibido gran atención en el diseño de las lentes intraoculares. Conviene recordar que la aberración cromática está presente en la formación de imágenes retinianas de manera natural y con magnitud elevada (2 D de variación de potencia, aproximadamente, entre los extremos rojo y azul del espectro visible) (**Thibos, et al., 1992**). Sin embargo, el sistema visual humano dispone de mecanismos propios para atenuar los efectos de la aberración cromática natural en la visión: el cristalino y el pigmento macular filtran en gran medida la luz azul y, además, los conos sensibles a cortas longitudes de onda (rango azul) tienen una baja densidad relativa en comparación con la densidad de fotorreceptores sensibles a las longitudes de onda medias (rango verde) y largas (rango rojo) (**Navarro, 2009**) (**Artal, 2014**). La adaptación natural de la visión humana a la aberración cromática explica el escaso interés clínico por su medición y compensación, a pesar de que la agudeza visual espacial binocular se vería beneficiada con una corrección bilateral de las aberraciones esférica y cromática (**Artal, et al., 2010**). La

aberración cromática y su compensación cobran un nuevo interés con el desarrollo de las lentes intraoculares multifocales (multifocal intraocular lens, MIOL) de perfil difractivo (Millán, *et al.*, 2016; Millán & Vega, 2017), a las que se refiere la sección siguiente.

Lentes intraoculares que compensan la presbicia

La lente intraocular monofocal es la que se ha venido implantando en mayor medida. Al tener una potencia o poder refractivo determinado, solamente proporciona una visión nítida de los objetos situados a una distancia concreta. La profundidad de campo es muy limitada, sobre todo cuando la iluminación es moderada (nivel mesópico), lo que requiere un incremento del tamaño pupilar.

Habitualmente, el cálculo de la potencia de la lente intraocular se ajusta para que el paciente tenga buena visión de lejos, pero puede ajustarse a otras distancias. No es extraño aumentar ligeramente la potencia de lejos (miopización) para favorecer la visión de los objetos situados a distancias intermedias, tan frecuentes en la actividad cotidiana de ciertos pacientes, lo cual se logra a costa de sacrificar una visión óptima de lejos.

La acomodación, mecanismo natural que regula la potencia del cristalino mediante la actuación del músculo ciliar, el cual modifica la curvatura de sus superficies y su grosor, es el recurso del que dispone el sistema visual para observar con nitidez los objetos situados a diferentes distancias. El envejecimiento del ojo reduce paulatinamente la amplitud de acomodación hasta quedar en un sistema de potencia fija. Este proceso progresivo se conoce como presbicia (o, popularmente, vista cansada) y llega a ser completo en la sexta década de vida (Atchison & Smith, 2000) (Duane, 1912). Esta es la situación que tienen también, si no la experimentaban ya, los pacientes con implante de lentes intraoculares monofocales, que necesitan lentes auxiliares o gafas para ver con nitidez en un rango de distancias que abarque de lejos a cerca.

La creciente demanda de los pacientes para prescindir del uso de gafas una vez operados ha propiciado el desarrollo de lentes intraoculares que permiten la visión nítida en un rango de distancias. Las soluciones actualmente más relevantes realizan una distribución de la energía más allá de un único plano de imagen y consisten en una multiplicidad de focos o en la extensión del segmento focal (lentes multifocales y lentes de foco extendido) (Figura 3) (Zeng & Fang, 2018). Otra solución intenta recuperar en lo posible el mecanismo de acomodación con la ayuda del músculo ciliar (lentes acomodativas) (Figura 4). Unas y otras se describen a continuación.

Las lentes multifocales operan con dos o más potencias que distribuyen la energía en el espacio de la imagen, lo que resulta en una formación simultánea de imágenes sobre la retina. La imagen enfocada, ya sea de un objeto lejano o cercano, aparece superpuesta a otras réplicas desenfocadas. Los mecanismos neuronales de la función cerebral permiten centrar la atención sobre la imagen nítida de interés. Bajo este principio de visión simultánea se han desarrollado lentes multifocales que cubren la visión de lejos y cerca (bifocales) o que añaden, incluso, un tercer foco para la visión intermedia (trifocales) (Figura 3). Aunque las lentes bifocales están diseñadas para proporcionar buena agudeza visual de lejos y de cerca, la discontinuidad entre ambos focos conlleva una serie de efectos indeseados: degradación de la visión intermedia, reducción de la sensibilidad al contraste y aparición de disfotopsias (halos y deslumbramientos) (Alba-Bueno, *et al.*, 2014; 2018).

Los diseños multifocales se clasifican, principalmente, en refractivos y difractivos (Figura 4). Los diseños refractivos consisten en una partición de la apertura de la lente en varios sectores con potencia distinta (de lejos y cerca) para conseguir la multifocalidad. Se han propuesto dos geometrías básicas para estos sectores: simétrica (anular, concéntrica) o asimétrica, con efectos distintos en cuanto a las variaciones del tamaño pupilar que ocurren no solo al cambiar la intensidad de iluminación, sino también al enfocar a diferentes distancias (constricción acomodativa). Los diseños multifocales refractivos se han visto superados por los diseños difractivos. Estos últimos están basados, en realidad, en una combinación refractiva-difractiva de superficies (Cohen, 1993): sobre una de las superficies de la lente refractiva convencional de potencia base (P) se graba un perfil difractivo que

corresponde a una lente de potencia de adición (Pad). El conjunto opera, por lo menos, con dos órdenes de difracción: uno, para la potencia de lejos (PD) y otro para la potencia de cerca (PN) (**Figura 3**). La geometría de los anillos de difracción y la zona que ocupan en la apertura de la lente intraocular aportan nuevos grados de libertad para controlar el incremento de potencia de la visión de cerca, el número de focos, la distribución energética entre ellos y su variación con el tamaño pupilar. El perfil difractivo permite, además, actuar sobre la aberración cromática y reducirla en uno o más focos. En este sentido cabe señalar que la aberración cromática longitudinal de una lente biconvexa refractiva producida por

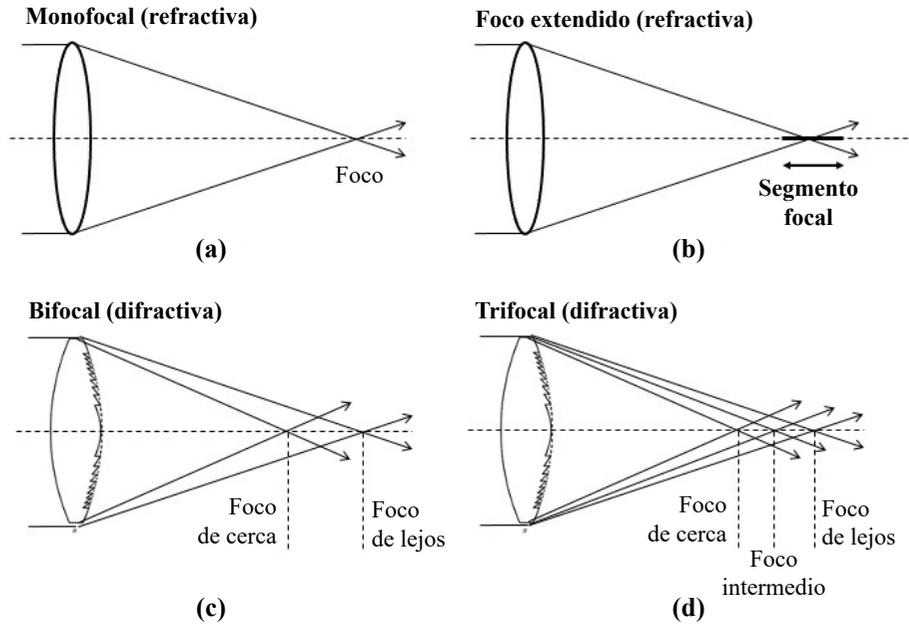


Figura 3. Lente monofocal (a), lente con extensión de foco (b), lente (c), y trifocal (d) para la corrección de la presbicia. Nota: la figura muestra esquemas muy simplificados

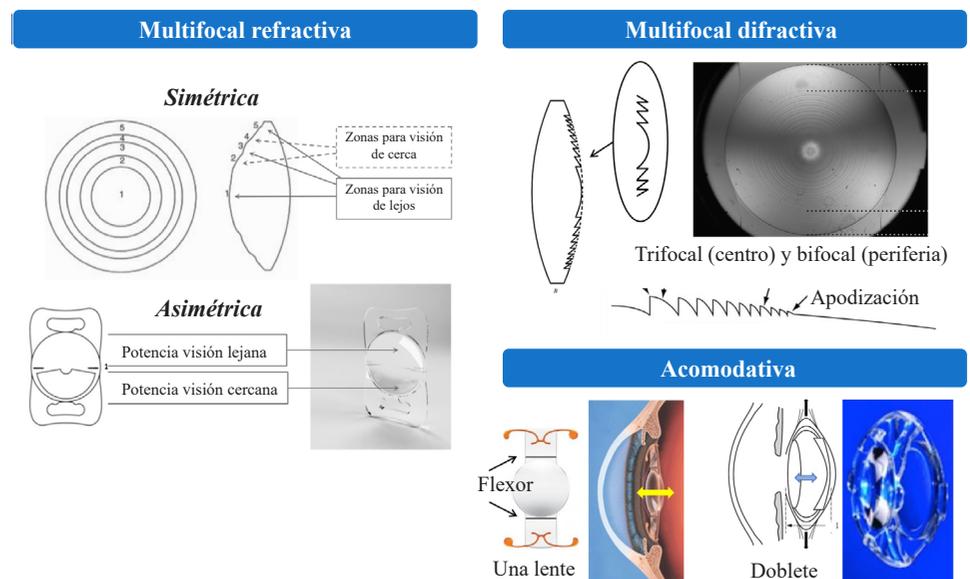


Figura 4. Lentes intraoculares correctoras de la presbicia clasificadas según el principio en el que se basan y algunos ejemplos (véase el texto)

la dispersión del medio (caracterizada por el número de Abbe), puede ser compensada por la aberración cromática de una lente difractiva, eligiendo adecuadamente el orden de difracción y las longitudes de onda de diseño (**Ravikumar, et al., 2014**). Esta propiedad, ya utilizada en el diseño de sistemas ópticos formadores de imagen, se ha tenido en cuenta en el diseño de lentes intraoculares.

Los diseños difractivos iniciales utilizaban perfiles parabólicos de módulo π que operaban con el orden cero y el primer orden de difracción para lograr que PD=P y PN=P+Pad con la misma eficiencia energética (41,5 %) (**Cohen, 1993; Castignoles, et al., 2010**). Al reducir la altura de los anillos de difracción del centro a la periferia (apodización) (**Davison & Simpson, 2006**), se consigue favorecer la eficiencia energética en la visión de lejos cuando el tamaño pupilar aumenta (**Vega, et al., 2011**), lo que a su vez permite reducir la molesta percepción de halos en ciertas actividades como, por ejemplo, la conducción nocturna de vehículos.

Los diseños trifocales se basan principalmente en la combinación de dos perfiles parabólicos de distinta adición (**Gatinel, et al., 2011**) en la utilización de un perfil sinusoidal (**Vega, et al., 2021**), con distintas características topográficas que condicionan su fabricación y control, así como distinto comportamiento óptico en los focos de lejos, intermedio y cerca. El uso de perfiles multiorden ($1,5 \pi$), que operan con mayor eficiencia en órdenes de difracción distintos del cero, se han propuesto para una reducción conjunta de la aberración cromática y la esférica (**Weeber & Piers, 2012**) en los focos de lejos e intermedio, si bien la eficiencia energética varía muy considerablemente de uno a otro extremo del espectro visible en cada foco (**Millán & Vega, 2017**).

Las discontinuidades en la calidad de la visión de uno a otro foco, así como la presencia de halos, ha llevado a desarrollar un tipo de lentes intraoculares refractivas, las llamadas lentes EDOF o de extensión de foco, que proporcionan un segmento focal continuo (**Figura 3b**). Estas lentes se basan en un control de la curvatura de la superficie de la lente -más suave que el perfil difractivo- que proporciona una profundidad de foco suficiente para ver con nitidez en un rango de distancias que puede abarcar desde la visión de lejos a la visión intermedia, con un mínimo de 0,5 D (equivalente al rango de distancias de 2 a 6 m), según la declaración consensuada por la *American Academy of Ophthalmology* (**McRae, et al., 2017**). Con este rango de visión útil se asume que el paciente con implante podría realizar la mayoría de sus actividades habituales, requiriendo únicamente la ayuda de lentes auxiliares (gafas) para las tareas de precisión en visión de cerca. No son todavía concluyentes los resultados que muestran una tendencia de las lentes EDOF a generar menos quejas por halos y otras disfunciones (**Breyer, et al., 2017**).

Para el diseño óptico de los elementos EDOF se han utilizado diversas estrategias, como las máscaras de fase previamente desarrolladas para los sistemas formadores de imagen. Entre ellas, pueden citarse las máscaras de fase propuestas por **Zalevsky, et al., 2006; Zhou, et al., 2009** y las descritas en diversas revisiones del tema, como la realizada por **Ojeda-Castañeda & Gómez-Sarabia, 2015**. Las aplicaciones en óptica visual consideran tanto elementos con simetría de revolución en torno al eje óptico como componentes asimétricos. Entre los primeros se encuentran, por ejemplo, los axicones (**Ares, et al., 2005**), los perfiles de estructura fractal (**Remón, et al., 2018**), la combinación de superficies esféricas (**Fernández, et al., 2013**) o de aberraciones esféricas de cuarto y sexto orden (**Bernard, et al., 2010**); entre los asimétricos cabe mencionar la llamada “espada de luz” (**Kolodziejczyk, et al., 1990; Petelczyc, et al., 2019**) y el “ojo de pavo” (**Romero, et al., 2012**). No es posible citar todas las contribuciones relevantes porque se trata de un campo de investigación en rápido crecimiento, con muchos estudios comparativos (**Barbero, 2021**), y difusión continua de nuevos aportes.

Todas estas estrategias de diseño óptico han permitido el florecimiento de una gran variedad de lentes intraoculares que pueden ser implantadas y convenientemente enrolladas en el inyector mediante incisiones muy pequeñas (2,3 mm, aprox.).

Otra opción, que no se detalla aquí, para cubrir la visión de lejos y cerca consiste en aplicar soluciones distintas en cada ojo (**Zheng & Fang, 2018; Yeu & Ciozzo, 2020**): desde la de implantar una lente de apertura muy pequeña (diámetro <1,5 mm) en el ojo

no dominante hasta la de implantar lentes con potencia ligeramente distinta en cada ojo (mini-monovisión). Estas soluciones pueden resultar adecuadas en algunos pacientes, pero no siempre son bien toleradas, y pueden afectar la visión estereoscópica y aumentar las aberraciones, entre otras molestias.

Las lentes intraoculares acomodativas (**Figura 4**) se alejan del principio de visión simultánea, con lo que desaparecen los problemas de halos y reducción de sensibilidad al contraste, y vuelven al concepto de lente monofocal con la formación de una única imagen para cada condición de enfoque. La acomodación se produce mediante un desplazamiento axial de la lente intraocular, un cambio en su curvatura o en su índice de refracción, que repercute en una variación de la potencia total del ojo, ajustándose a la distancia de observación y formando una única imagen nítida en la retina. Una primera aproximación consiste en situar en el saco capsular una lente de potencia constante con hápticos flexibles. Con la contracción del músculo ciliar, la elasticidad de los hápticos permite un ligero desplazamiento axial de la lente hacia la córnea. Un desplazamiento de 1 mm, por ejemplo, incrementaría la potencia del ojo en 2 D, aproximadamente, lo que permitiría enfocar los objetos que se encuentran a 0,5 m del observador (**Alió, et al., 2017**). Sin embargo, en la práctica los logros alcanzados son muy modestos y se van reduciendo tras la intervención, llegándose a perderse incluso en uno o dos años (**Charman, 2014**). Los resultados clínicos obtenidos con este diseño de lente ‘acomodativa’ no son muy alentadores a pesar de apoyarse en una hipótesis teórica correcta, ya que los posibles cambios en la geometría y la posición de la lente que esta modalidad exige para satisfacer la demanda acomodativa, así como la aparición de complicaciones posoperatorias, derivan en una pérdida paulatina de las propiedades del implante. No parecen más afortunados los diseños basados en insertar en el saco capsular una combinación de dos lentes montadas sobre un resorte flexible que transmite la actividad del músculo ciliar sobre la distancia que separa ambas lentes. Aunque puede recuperarse cierta función ‘acomodativa’ tras la operación, la mayor limitación posoperatoria radica en la fibrosis y contracción que experimenta el saco capsular tras la extracción de la catarata, lo que reduce en pocos meses la efectividad de la lente implantada. En los últimos años se han desarrollado diseños que afrontan esta dificultad situando el implante fuera de la cápsula, en el sulcus ciliar, una zona situada entre el iris y el saco capsular donde todavía es operativa la actividad del músculo ciliar (**Charman, 2014; Zheng & Fang, 2018**). Como ejemplo cabe destacar el diseño dual (**Simonov, et al., 2006**) basado en la lente de **Álvarez (1967)**, en el que la variación de potencia se efectúa por el desplazamiento lateral de sus dos componentes. Se han desarrollado diseños que aprovechan la fuerza mecánica del músculo ciliar para modificar la curvatura superficial y grosor de una lente compuesta por un gel o fluido líquido, imitando el mecanismo de acomodación del cristalino natural (**Zheng & Fang, 2018**). Al margen del músculo ciliar, otro diseño ‘acomodativo’, todavía experimental, modifica la potencia de la lente induciendo una variación en su índice de refracción (**Zheng & Fang, 2018**). Se basa en el efecto electroóptico que presentan algunos materiales, como los cristales líquidos, y en el uso de sensores fotovoltaicos situados a ambos lados de la lente intraocular, los cuales responden a las variaciones del tamaño pupilar que suceden en el proceso de acomodación.

Un serio inconveniente común a los diseños basados en dobletes y otros todavía en desarrollo, es el incremento de la incisión requerida para efectuar el implante. Estas incisiones, en ocasiones de hasta 9 o 10 mm, pueden producir astigmatismos y aumentos de otras aberraciones como ya se ha comentado.

Calidad óptica, calidad visual y métricas de relevancia clínica

Con la diversidad de lentes intraoculares se hace imprescindible establecer métodos objetivos de medición de la calidad para evaluar sus propiedades y establecer comparaciones. Esta tarea no es inmediata, ya que se trata de un componente óptico que se introduce en el ojo y, por lo tanto, pasa a formar parte de un sistema visual en el que también interviene la función neuronal del cerebro. Existen dos metodologías de trabajo: una, la medición *in*

in vitro de la calidad óptica de la imagen y la otra, su medición *in vivo* en los pacientes una vez implantada la lente. Ambas metodologías se utilizan, pero tienen métricas distintas, por lo que sus resultados no son directamente comparables.

La calidad óptica de la imagen formada por una lente intraocular se evalúa en el laboratorio, mediante un modelo de ojo construido en banco óptico (Norrby, *et al.*, 2007; Alba-Bueno, *et al.*, 2011; Vega, *et al.*, 2011) (Figura 5) conforme a las directrices establecidas por las normas estándar (ISO 11979-2:2014; ANSI Z80.35-2018), que han ido evolucionando en las últimas décadas con la aparición de nuevos diseños de lentes. Las métricas para evaluar la calidad óptica se basan, como otros sistemas ópticos formadores de imágenes, en la imagen de un punto (*point spread function*, PSF) y su transformada de Fourier en el espacio de frecuencias espaciales, la función de transferencia óptica (*optical transfer function*, OTF) (Goodman, 2017). Esta última se utiliza mucho en su valor absoluto, la conocida función de transferencia de modulación (*modulation transfer function*, MTF). También se utilizan métricas basadas en la caracterización del frente de ondas, la eficiencia energética, el esparcimiento (*scattering*) y las luces parásitas (*stray light*). Las medidas se suelen hacer tanto para una longitud de onda de diseño (546 ± 10 nm, ISO 11979-2:2014) como para luz blanca o policromática.

La calidad visual se mide principalmente en el entorno clínico, a partir de exámenes visuales previos y posteriores a la operación de pacientes sometidos a la cirugía de cataratas con implante de lente intraocular. La métrica más habitual es la agudeza visual en pruebas de alto contraste, seguida por las medidas de sensibilidad al contraste, la caracterización del frente de ondas (aberrometría) y el índice de esparcimiento objetivo. Es habitual acompañar las medidas con la información del nivel de iluminación (fotópico, mesópico) o el tamaño pupilar. Al tratarse de exámenes individuales, la variabilidad suele ser elevada. Los estudios requieren el reclutamiento de grupos de pacientes, el cumplimiento de exigencias éticas (Declaración de Helsinki) y la aplicación de métodos estadísticos para la obtención de resultados significativos.

Siguiendo la recomendación ANSI Z80.35-2018, los estudios clínicos suelen centrarse en la variación de la agudeza visual con la distancia de enfoque (curvas de desenfoque). También se aplican pruebas para la detección de disfotopsias (efectos indeseados como halos y deslumbramientos) y encuestas de satisfacción. Ha habido una evolución

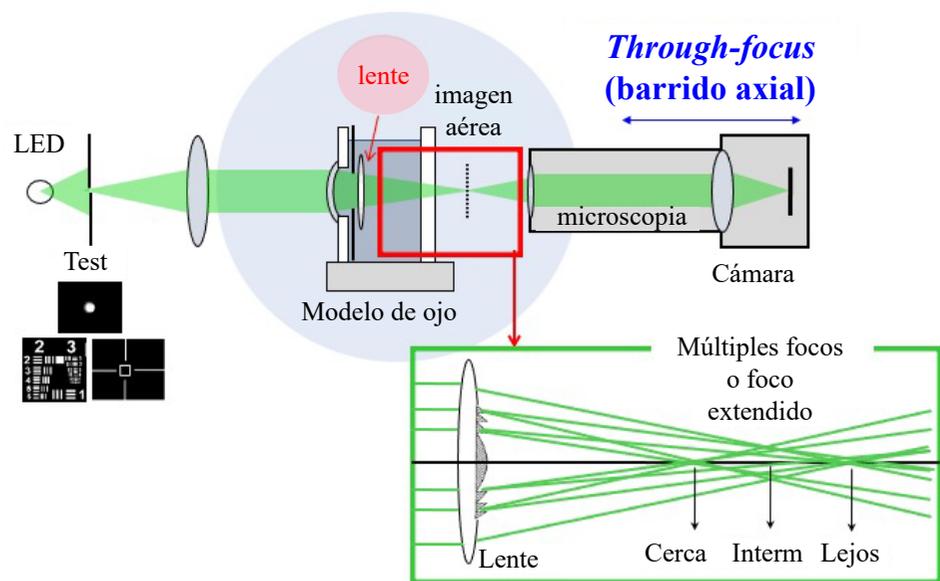


Figura 5. Esquema óptico del dispositivo experimental utilizado para la evaluación de las lentes intraoculares *in vitro*. Obsérvese el modelo de ojo en el centro

en la definición de las cartas homologadas, los optotipos y las condiciones de medida, pero se hace necesario seguir avanzando en este sentido para que los resultados puedan ser comparables.

Los recientes simuladores ópticos permiten reproducir de manera virtual el efecto óptico de diversos diseños de lentes intraoculares (Vinas, *et al.*, 2019; Millán, *et al.*, 2017). Alguno de estos dispositivos (Vinas, *et al.*, 2019) se adapta a la cabeza del paciente y antes de la cirugía como tal, simula su estado visual con un determinado implante.

Se ha avanzado en la definición de métricas de calidad de imagen óptica evaluadas *in vitro* que ayuden a interpretar los resultados clínicos posoperatorios de los pacientes con implantes de lentes intraoculares. Ya existían métricas basadas en la integración de la MTF en un rango de frecuencias ponderada por una función de sensibilidad neuronal (Campbell & Green, 1965), que permitían explicar en un alto porcentaje (>70 %) las variaciones en la agudeza visual de alto contraste de un observador promedio (Marsack, *et al.*, 2004; Thibos, 2004). En la última década se han propuesto diversas expresiones matemáticas basadas en las medidas *in vitro* del área bajo la curva de la MTF (MTFa) para distintos grados de desenfoque (curvas *through-focus*) (Felipe, *et al.*, 2010; Alarcón, *et al.*, 2016; Vega, *et al.*, 2018; Armengol, *et al.*, 2020) que alcanzan una buena correlación con los resultados clínicos *in vivo* de la agudeza visual (curvas de desenfoque) del paciente promedio con implante (Figura 6).

Los resultados con diversos diseños de lentes muestran que existe un valor de techo en la MTFa por encima del cual, aunque se incremente la calidad óptica de la lente intraocular, no se obtienen mejoras en la agudeza visual del paciente. Este hecho explica, asimismo, que los pacientes con lentes intraoculares bifocales alcancen, en promedio, una agudeza

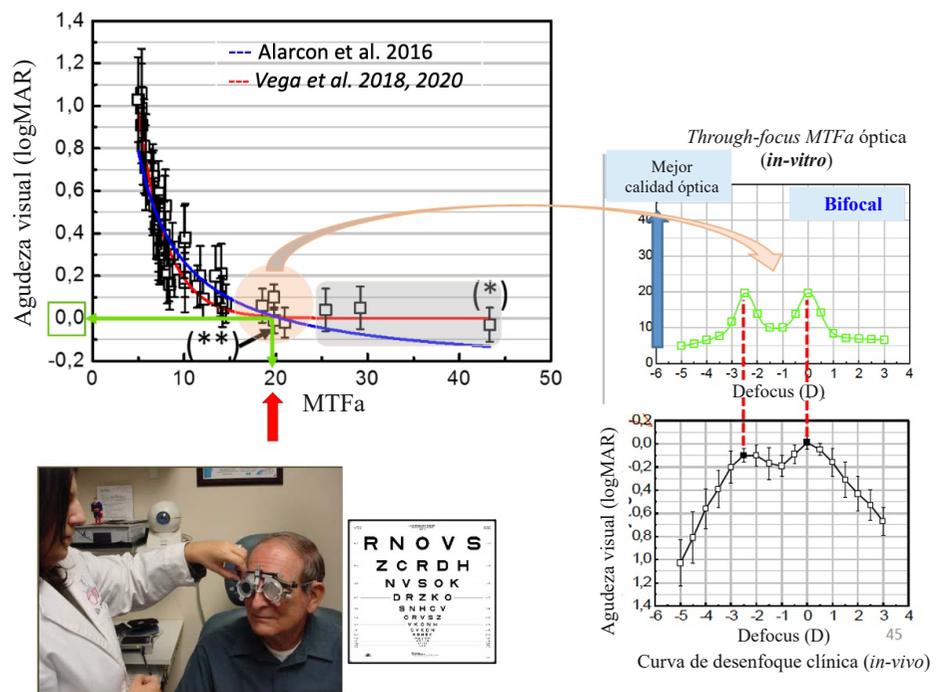


Figura 6. Correlación de la métrica óptica MTFa (*in-vitro*) con la agudeza visual de alto contraste medida *in vivo* en la clínica. Ajustes matemáticos obtenidos en las referencias (Alarcon, *et al.*, 2016; Vega, *et al.*, 2018; Armengol, *et al.*, 2020). El ejemplo (derecha) muestra el caso de una lente intraocular bifocal con la coincidencia de los dos máximos de MTFa a las distancias de enfoque de lejos y cerca con los dos máximos de agudeza visual medidos en la clínica tras el implante. Obsérvese que los máximos de MTFa alcanzan el valor umbral MTFa=20 a.u., que corresponde a una agudeza visual normal (0,0 logMAR) en la gráfica (arriba, a la izquierda)

visual de lejos similar a la de los pacientes con lentes monofocales (**Figura 6**), aunque la calidad óptica de la imagen que las lentes bifocales proporcionan en el modelo de ojo *in vitro* pierda contraste y sea menor que la calidad de las lentes monofocales (**Cardona, et al., 2018**). Estudios muy recientes que consideran la luz policromática en las medidas de la MTFa y de la eficiencia energética han permitido elevar el valor de correlación ($R^2 > 0,90$) (**Armengol, et al., 2020**). Cuando el grado de correlación encontrado es elevado, tales métricas se convierten en métricas preclínicas. Esto quiere decir que las medidas obtenidas *in vitro* con la lente intraocular en el modelo de ojo del laboratorio sirven para predecir la agudeza visual esperable del paciente tras el implante y la variación de esa agudeza visual con la distancia de observación. Esta información, interpretada adecuadamente por el especialista, constituye una valiosa ayuda para comparar las lentes intraoculares y seleccionar la que mejor se adapte a las características del paciente y su estilo de vida entre los modelos disponibles.

Consideraciones finales

Está ampliamente aceptado que en torno al 80 % de la información sensorial nos llega a través de la visión y, probablemente, el uso creciente de dispositivos electrónicos interconectados esté elevando ese porcentaje en los últimos tiempos. La formación de cataratas degrada seriamente la visión y es una afección muy invalidante, sobre todo cuando degenera hasta producir la ceguera. A lo largo de las secciones precedentes, limitadas casi exclusivamente a los aspectos ópticos, se plantea que el reemplazo del cristalino ha sido y sigue siendo un reto. Aunque los avances conseguidos en las últimas cinco décadas marcan una diferencia abismal con las soluciones aportadas a lo largo de miles de años, no podemos pensar que la cirugía de cataratas y el implante de una lente intraocular se reduce al simple recambio de una lente natural por otra artificial que restituye la funcionalidad perdida. Nuestro conocimiento del sistema visual y de los cambios que se producen con el envejecimiento del ojo es aún incompleto, por lo que hay que seguir investigando para proponer nuevas soluciones y desarrollar las técnicas que las hagan viables y mejores que las ya existentes. Así, por ejemplo, si el problema radicase exclusivamente en el medio que constituye la lente natural, en lugar de reemplazarla se podría optar por un vaciado del núcleo y córtex del cristalino y un relleno con un material sustitutivo adecuado, procedimiento conocido como phaco-ersatz (**Charman, 2014**). Aunque se han obtenido algunos resultados prometedores, los ensayos llevados a cabo con animales no confirman una restauración duradera de la acomodación.

En la actualidad existe una gran variedad de diseños de lentes intraoculares con propiedades diferentes. Es imprescindible, por lo tanto, una cuidada selección de la lente que se implante finalmente en un determinado paciente. Los criterios para efectuar esta selección habrán de tener en cuenta diversos aspectos del paciente, unos objetivos y otros subjetivos. Entre los objetivos cabe mencionar la historia clínica, el estado de salud del ojo, en particular de la superficie corneal y de la mácula, la potencia y el astigmatismo, la pupila, la biometría y otros datos relevantes de la historia ocular como, por ejemplo, una posible cirugía refractiva corneal previa. Entre los aspectos subjetivos conviene conocer las expectativas del propio paciente, que incluyen su estilo de vida, sus preferencias sobre el uso o no de corrección visual adicional (gafas), y su personalidad, profesión y aficiones. Cuando el especialista está bien informado y tiene en cuenta todos estos aspectos, puede realizar una selección personalizada de la lente intraocular a implantar y el paciente puede tener una expectativa razonable de obtener la solución que mejor se adapte a su caso particular (**Yeu & Cuzzo, 2020**). Sin embargo, se debe estar alerta porque la información destinada al especialista y la orientada al paciente son un aspecto delicado, susceptible de influencias comerciales y objeto de campañas publicitarias agresivas. Es necesario que la información disponible sobre el diseño de las lentes intraoculares y sus propiedades sea suficiente, veraz y contrastada, además de estar presentada clara y adecuadamente para su correcta interpretación.

Agradecimientos

A los compañeros más próximos en esta línea de investigación (Fidel Vega, Elisabet Pérez y Jesús Armengol), y a los colaboradores y los estudiantes de doctorado. A la Agencia Estatal de Investigación del gobierno de España por la financiación del proyecto (PID2020-114582RB-I00 / AEI / 10.13039/501100011033).

Referencias

- Alarcon, A., Canovas, C., Rosen, R., Weeber, H., Tsai, L., Hileman, K., Piers, P.** (2016). Preclinical metrics to predict through-focus visual acuity for pseudophakic patients. *Biomed Opt Express*. **7** (5): 1877-1888.
- Alba-Bueno, F., Vega, F., Millán, M.S.** (2011). Design of a Test Bench for Intraocular Lens Optical Characterization. *J. Phys.: Conf. Ser.* **274**: 012105.
- Alba-Bueno, F., Vega, F., Millán, M.S.** (2014). Halos and multifocal intraocular lenses: Origin and interpretation. *Arch Soc Española Oftalmología (English)*. **89**: 397.
- Alba-Bueno, F., Garzón, N., Vega, F., Poyales, F., Millán, M.S.** (2018). Patient-Perceived and Laboratory-Measured Halos Associated with Diffractive Bifocal and Trifocal Intraocular Lenses. *Curr Eye Res*. **43** (1): 35-42.
- Alió, J.L., Alió del Barrio, J.L., Vega-Estrada, A.** (2017). Accommodative intraocular lenses: where are we and where we are going. *Eye and Vision*. **4**: 16.
- Altmann, G.E.** (2005). Aspheric lenses and lens family. U.S. Patent US2005/0203619 A1.
- Álvarez, L.W.** (1967). Two-element variable-power spherical lens. U.S. patent 3,305,294 (February 21, 1967).
- American National Standards Institute, ANSI Z80.35-2018.** (2019). Extended depth of focus intraocular lenses. Alexandria, VA U.S.A.: The Vision Council.
- Ares, J., Arines, J., Bara, S., Jaroszewicz, Z.** (2005). Presbyopia compensation with a quartic lens axicon. *Optom. Vis. Sci.* **82** (12): 1071-1078.
- Armengol, J., Garzón N, Vega F, Altemir I, M.S. Millán.** (2020). Equivalence of two optical quality metrics to predict the visual acuity of multifocal pseudophakic patients. *Biomed Opt Express*. **11** (5): 2818-2829.
- Artal, P., Benito, A., Tabernero, J.** (2006). The human eye is an example of robust optical design. *J Vis.* **6**: 1-7.
- Artal, P., Manzanera, S., Piers, P., Weeber, H.** (2010). Visual effect of the combined correction of spherical and longitudinal chromatic aberrations. *Opt Express*. **18** (2): 1637-1648.
- Artal, P.** (2014). Optics of the eye and its impact in vision: a tutorial. *Adv Opt Photonics*. **6** (3): 340-367.
- Ascaso, F.J. & Huerva, V.** (February 7th, 2013). The History of Cataract Surgery, *Cataract Surgery*, Farhan Husain Zaidi, IntechOpen. <https://www.intechopen.com/chapters/42710>. Doi: 10.5772/19243
- Atchison, D. A. & Smith, G.** (2000). *Optics of the human eye*. Oxford, United Kingdom: Butterworth-Heinemann.
- Barbero, S.** (2021). Smooth multifocal wavefronts with prescribed mean curvature for visual optics applications. *Applied Optics*. **60** (21): 6147-6154.
- Bernard, Y., Lopez-Gil, N., Legras, R.** (2010). Subjective depth of field in presence of 4th-order and 6th-order Zernike spherical aberration using adaptive optics technology. *J Cataract. Refract. Surg.* **36**: 2129-2138.
- Breyer, D., Kaymak, H., Ax, T., Kretz, F., Auffarth, G., Hagen, Ph.** (2017). Multifocal intraocular lenses and extended depth of focus intraocular lenses. *Asia-Pac J Ophthalmol*. **6** (4): 339-349.
- Campbell, F. W. & Green, D. G.** (1965). Optical and retinal factors affecting visual resolution. *J Physiol*. **181** (3): 576-593.
- Cardona, G., Vega, F., Gil, M.A., Varón, C., Buil, J.A., Millán, M.S.** (2018). Visual acuity and image quality in 5 diffractive intraocular lenses. *Eur J Ophthalmol*. **28** (1): 36-41.
- Castignoles, F., Flury, M., Lepine, T.** (2010). Comparison of the efficiency, MTF and chromatic properties of four diffractive bifocal intraocular lens designs. *Opt Express*. **18**: 5245-5256.
- Charman, W. N.** (2014). Developments in the correction of presbyopia II: surgical approaches. *Ophthalmic Physiol Opt*. **34**: 397-426.
- Cheng, J.-W., Wei, R.-L., Cai, J.-P., Xi, G.-L., Zhu, H., Li, Y., Ma, X.-Y.** (2007). Efficacy of different intraocular lens materials and optic edge designs in preventing posterior capsular opacification: a metanalysis. *Am J Ophthalmol*. **143**: 428-436.

- Cohen, A.L.** (1993). Diffractive Bifocal Lens Designs. *Optom Vis Sci.* **70** (6): 461-468.
- Davis, G.** (2016). The evolution of cataract surgery. *Mo Med.* **113** (1): 58-62.
- Davison, J.A. & Simpson, M.J.** (2006). History and development of the apodized diffractive intraocular lens. *J Cataract Refract Surg.* **32**: 849-858.
- Duane, A.** (1912). Normal values of the accommodation at all ages, *J. Am. Med. Assoc.* **59** (12): 1010-1013.
- Felipe, A., Pastor, F., Artigas, J. M., Diez-Ajenjo, A., Gené, A., Menezo, J. L.** (2010). Correlation between optics quality of multifocal intraocular lenses and visual acuity. Tolerance to modulation transfer function decay. *J Cataract Refr Surg.* **36** (4): 557-562.
- Fernández, D., Barbero, S., Dorrnsoro, C., Marcos, S.** (2013). Multifocal intraocular lens providing optimized through-focus performance. *Opt. Lett.* **38** (24): 5303-5306.
- Fyodorov, S.N. & Kolonko, A.I.** (1967). Estimation of optical power of the intraocular lens (*Russian*). *Vestnik Oftalmologic (Moscow).* **4**: 27-31.
- Gatinel, D., Pagnouille, Ch., Houbrechts, Y., Gobin, L.** (2011). Design and qualification of a diffractive trifocal optical profile for intraocular lenses. *J Cataract Refr Surg.* **37**: 2060-2067.
- Goel, S., Chua, C., Butcher, M., Jones, C.A., Bagga, P., Kotta, S.** (2004) Laser vs ultrasound biometry—a study of intra-and interobserver variability. *Eye.* **18**: 514-518.
- Goodman J.** Introduction to Fourier Optics. 4th ed., United States: WH Freeman, 2017.
- Guirao, A., Redondo, M., Geraghty, E., Piers, P., Norrby, S., Artal, P.** (2002). Corneal optical aberrations and retinal image quality in patients in whom monofocal intraocular lenses were implanted. *Arch Ophthalmol.* **120**: 1143-1151.
- Gullstrand A.** (1909). Appendix II: Procedure of rays in the eye. Imagery -laws of the first order. En *Helmholtz's Handbuch der Physiologischen Optik*, vol.1, 3^a ed. (traducción inglesa editada por J.P. Southall, Optical Society of America, 1924).
- Hoffer, K.J., Aramberri, J., Haigis, W., Olsen, Th., Savini, G., Shammas, H.J., Bentow, S.** (2015). Protocols for studies of intraocular lens formula accuracy. *Am J Ophthalmol.* **160** (3): 403-405.
- Hoffer K.J. & Savini G.** (2020). Update on intraocular lens power calculation study protocols. *Ophthalmology*; Jul 9; S0161-6420 (30638-2) (Online Epub ahead of print). <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2020.07.005>
- International Organization for Standardization.** (2014). ISO 11979-2:2014. Ophthalmic Implants - Intraocular Lenses -Part 2: Optical Properties and Test Methods. Geneva; ISO.
- Kolodziejczyk, A., Bara, S., Jaroszewicz, Z., Sypek, M.** (1990). The light sword optical element—a new diffractive structure with extended depth of focus. *J. Mod. Opt.* **37**: 1283-1286.
- Leffler, C.T., Klebanov, A., Samara, W.A., Grzybowski, A.** (2020). “The history of cataract surgery: from couching to phacoemulsification”, *Annals of Translational Medicine.* **8** (22): 1551.
- Marsack, J. D., Thibos, L. N., Applegate, R. A.** (2004). Metrics of optical quality derived from wave aberrations predict visual performance. *J Vis.* **4**: 322-328,
- Masket, S., Rorer, E., Stark, W., Holladay, J.T., MacRae, S., Eydelman, M.** (2017). Special Report: American Academy of Ophthalmology Task Force Consensus Statement for Extended Depth of Focus Intraocular Lenses. *Ophthalmology.* **124** (1): 139-141.
- Melles, R.B., Holladay, J.T., Chang, W.J.** (2018). Accuracy of intraocular lens calculation formulas. *Ophthalmology.* **125**: 169-170.
- Millán, M.S., Vega, F., Ríos-López, I.** (2016). Polychromatic image performance of diffractive bifocal intraocular lenses: Longitudinal chromatic aberration and energy efficiency. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* **57** (4): 2021-2028.
- Millán M.S., Vega, F.** (2017). Extended depth of focus intraocular lens: chromatic performance. *Biomed Opt Express.* **8** (9): 4294-4309.
- Millán M.S., Pérez, E., Vega, F.** (2017). System and method for characterizing, designing and/or modifying optical properties of a lens. Patent No. PCT/IB2017/000044.
- Montés-Micó, R., Ferrer-Blasco, T., Cerviño, A.** (2009). Analysis of the possible benefits of aspheric intraocular lenses: review of the literature. *Journal of Cataract and Refractive Surgery.* **35**: 172-181.
- Navarro, R.** (2009). The optical design of the human eye: a critical review. *Journal of Optometry.* **2** (1): 3-18.
- Navarro, R.** (2009). Letter to the editor. *Journal of Optometry.* **2**: 163-164.
- Norrby, S., Piers, P., Campbell, Ch., van der Mooren, M.** (2007). Model eyes for evaluation of intraocular lenses,” *Applied Optics.* **46** (26): 6595-6605.
- Ojeda-Castañeda, J. & Gómez-Sarabia, C.** (2015). Tuning field depth at high resolution by pupil engineering. *Advances in Optics and Photonics.* **7**: 814-880.

- Petelczyc, K., Byszewska, A., Chojnacka, E., Jaroszewicz, Z., Kakarenko, K., Mira-Agudelo, A., Ostrowska-Spaleniak, A., Skłodowska, A., Kołodziejczyk, A., Rekas, M.** (2019). The Light Sword Lens - A novel method of presbyopia compensation: Pilot clinical study. *PLoS ONE*. **142**: e0211823.
- Piers, P.A., Weeber, H.A., Artal, P., Norrby S.** (2007). Theoretical comparison of aberration-correcting customized and aspheric intraocular lenses. *Journal of Refractive Surgery*. **23**: 374-384.
- Ravikumar, S., Bradley, A., Thibos, L.N.** (2014). Chromatic aberration and polychromatic image quality with diffractive multifocal intraocular lenses. *Journal of Cataract and Refractive Surgery*. **40**: 1192-1204.
- Remón, L., García-Delpech, S., Udaondo, P., Ferrando, V., Monsoriu, J.A., Furlan, W.D.** (2018). Fractal-structured multifocal intraocular lens. *PLoS ONE*. **13** (7): e0200197.
- Romero, L.A., Millán, M.S., Jaroszewicz, Z., Kołodziejczyk, A.** (2012). Double peacock eye optical element for extended focal depth imaging with ophthalmic applications. *J. Biomed. Opt.* **17** (4): 046013.
- Schwartz, D.M., Sandstedt, C.A., Chang, S.H., Kornfield, J.A., Grubbs, R.H.** (2004). Light-adjustable lens: development of in vitro nomograms. *Trans. Am. Ophthalmol. Soc.* **102**: 67-74.
- Schwiergerling, J. & Greivenkamp, J.E.** (1997). Using corneal height maps and polynomial decomposition to determine corneal aberration. *Optom Vis Sci.* **74**: 906-916.
- Simonov, A. N., Vdovin, G., Rombach, M. C.** (2006). Cubic optical elements for an accommodative intraocular lens. *Optics Express*. **14** (17): 7757-7775
- Spalton, D.** (2019). The origins of cataract surgery. Heritage Lecture ESCRS Congress, Paris (16th Sep 2019). <https://player.escrs.org/featured/escrs-heritage-lecture-2019-the-origins-of-cataract-surgery-david-spalton>
- Thibos, L.N., Ye, M., Zhang, X., Bradley, A.** (1992). The chromatic eye: a new reduced-eye model of ocular chromatic aberration in humans. *Appl. Opt.* **31** (19): 3594-3600.
- Thibos, L.N., Hong, X., Bradley, A., Applegate, R.A.** (2004). Accuracy and precision of objective refraction from wavefront aberrations. *J Vis.* **4**: 329-351.
- Van der Mooren, M., Franssen, L., Piers, P.** (2013). Effects of glistenings in intraocular lenses. *Biomed Opt Express*. **4** (8): 1294-1304.
- Vega, F., Alba-Bueno, F., Millán, M.S.** (2011). Energy distribution between distance and near images in apodized diffractive multifocal intraocular lenses. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* **52** (8): 5695-5701.
- Vega, F., Millán, M.S., Garzón, N., Altemir, I., Poyales, F., Larrosa, J. M.** (2018). Visual acuity of pseudophakic patients predicted from in-vitro measurements of intraocular lenses with different design. *Biomed Opt Express*. **9** (10): 4893-4906.
- Vega, F., Valentino, M., Rigato, F., Millán, M.S.** (2021). Optical design and performance of a trifocal sinusoidal diffractive intraocular lens. *Biomed Opt Express*. **12** (6): 3338-3351.
- Villegas, E.A., Alcón, E., Mirabet, S., Yago, I., Marín, J.M., Artal, P.** (2014). Extended depth of focus with induced spherical aberration in light-adjustable intraocular lenses. *American Journal of Ophthalmology*. **157** (1): 142-149.
- Vinas, M., Benedi-García, C., Aissati, S., Pascual, D., Akondi, V., Dorronsoro, C., Marcos, S.** (2019). Visual simulators replicate vision with multifocal lenses. *Sci Rep*. **9**: 1539.
- Wang, W., Yan, W., Fotis, K., Prasad, N.M., Lansingh, V.Ch., Taylor, H.R. Finger, R.P., Facciolo D., He, M.** (2016). Cataract surgical rate and socioeconomics: a global study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* **57**: 5872-5881.
- Weeber, H.A. & Piers, P.A.** (2012). Theoretical performance of intraocular lenses correcting both spherical and chromatic aberration. *J Refract Surg.* **28** (1): 48-52.
- Yang, H. & Afshari NA.** (2014). The yellow intraocular lens and the natural ageing lens. *Curr Opin Ophthalmol.* **25** (1): 40-3.
- Yeu E. & Cuozzo S.** (2020) Matching the Patient to the Intraocular Lens: Preoperative Considerations to Optimize Surgical Outcomes. *Ophthalmology*. 2020 Aug 31:S0161-6420(20)30843-5.
- Zalevsky, Z., Shemer, A., Zlotnik, A., Eliezer, E.B., Marom, E.** (2006). All-optical axial super resolving imaging using a low-frequency binary-phase mask. *Optics Express*. **14**: 2631-2643.
- Zeng, L. & Fang, F.** (2018). Advances and challenges of intraocular lens design. *Appl Opt.* **57** (25): 7363-7376.
- Zhou, F., Ye, R., Li, G., Zhang, H., Wang, D.** (2009). Optimized circularly symmetric phase mask to extend the depth of focus. *Journal of the Optical Society of America.* **26**: 1889-1895.