



Universidad de Valladolid

**REDES NEURALES EN PACIENTES CON
QUERATOCONO E IMPLANTE DE ANILLO
INTRAESTROMAL KERARING®**

Realizado por: Begoña Díez González

Tutor: Dr. Miguel José Maldonado López

**Máster en Investigación en Ciencias de la Visión
Universidad de Valladolid
CURSO 2016-2017**

INDICE

1. CURRICULUM VITAE	3
2. ABREVIATURAS Y ACRONIMOS	4
3. RESUMEN	5
4. INTRODUCCION	6
4.1.-ECTASIAS	6
4.1.2.- QERATOCONO	6
4.1.2.1.- SIGNOS Y SINTOMAS	7
4.1.2.2.- BIOMECÁNICA CORNEAL	8
4.1.2.3.- SISTEMAS DE DIAGNOSTICO	8
4.1.2.3.1.- TOPOGRAFIA-TOMOGRAFIACORNEAL	9
4.1.2.3.1.1.- PATRONES MORFOLOGICOS E INDICES DE ASIMETRIA CORNEAL	11
4.1.2.4.- CLASIFICACION DEL QUERATOCONO	13
4.1.2.4.1.- ESCALA RECTICS	14
4.1.2.5.- TRATAMIENTO DEL QUERATOCONO	16
4.1.2.5.1.- TRATAMIENTOS QUE REFUERZAN LA BIOMECANICA CORNEAL	16
4.1.2.5.2.- LASER EXCIMER	17
4.1.2.5.3.- SEGMENTOS INTRAESTROMALES, ICRS	17
4.2.- CALIDAD Y FUNCION VISUAL	21
4.2.1.-- FUNCION VISUAL EN OJOS CON QUERATOCONOO PRE- Y POST-CIRUGIA DE ICRS	24
4.3.- REDES NEURONALES	24
5. HIPOTESIS	26
6. OBJETIVO	26
7. MATERIAL Y METODO	26
8. RESULTADOS	31
9. DISCUSION	33
10. CONCLUSION	35
11. BIBLIOGRAFIA	36
12. ANEXOS	37
12.1.- ACEPTACION DEL ESTUDIO POR PARTE DE LA COMISION DE INVESTIGACION	37
12.2.- AUTORIZACIÓN DEL TUTOR	38

2. ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

AVcc	Agudeza Visual con corrección		
AVsc	Agudeza Visual sin corrección	Rx	Refracción
cil.	Cilindro	SC	Sensibilidad al contraste
Cx	Cirugía	SimK1-3	Queratometría simulada más plana en los 3mm centrales de córnea
CXL	Crosslinking	SimK2-3	Queratometría simulada más curva en los 3mm centrales de córnea
D	Dioptría	SimKm-3	Queratometría simulada media en los 3mm centrales de córnea
DMP	Degeneración marginal pelúcida	µm	Micras
esf.	Esfera		
Eq. Esférico	Equivalente esférico		
ICRS	Segmento Intraestromales, “corneal rings”		
HOA	Aberración de alto orden, “High order aberration”		
K-cil	Astigmatismo queratométrico		
LC	Lente de Contacto		
LOA	Aberraciones de bajo orden		
LogMar	Escala logarítmica del mínimo ángulo de resolución		
N	Número o tamaño de la muestra		
OCT	Tomografía de coherencia óptica		
PSF	Función de dispersión de un punto, “Point spread function”		
Pre.Cx	Pre-cirugía		
Post.Cx	post-cirugía		
Q8 MM	Asfericidad en los 8mm centrales de córnea		
QC	Queratocono		
RGP	Lente de contacto rígida permeable al gas		
RMS	Raíz cuadrática media, “Roat mean square”.		
RN	Red neural		

3. RESUMEN

✓ **Objetivo**

Aunque actualmente no existe cura para el queratocono (QC), existen diversos tratamientos para retrasar o evitar su evolución, proporcionando un refuerzo estructural o sustituyendo el área afectada por tejido sano donado.

En los últimos años, el tratamiento de elección para su corrección ha sido la cirugía de implante de anillos intracorneales (ICRS), implantados según el nomograma indicado por la propia casa comercial. Sin embargo, se desconoce la técnica y nomograma ideal para su implantación con el que poder ayudar a los oftalmólogos a planificar y optimizar la cirugía. Las redes neuronales (RN) artificiales emulan de manera artificial y simplificada el funcionamiento del cerebro humano para adquirir conocimiento a través de la experiencia.

El objetivo de nuestro trabajo, es el de realizar una prueba de concepto sobre la red neuronal ANN con el programa de Lord of the ICRS de CSOTM y ver su efectividad en este tipo de cirugía en pacientes con queratocono.

✓ **Material y método**

Estudio retrospectivo observacional según base de datos Oftared Iberia (Red temática de investigación cooperativa en salud) para queratoconos clasificados con escala RECTICS, y centralizada en el Centro Oftalmológico Vissum de Alicante. Seleccionamos aleatoriamente y según criterios de inclusión, 15 ojos con queratocono intervenidos según nomograma del fabricante (Mediphacos Ophthalmic), con segmentos Intraestromales Keraring® (Intraestromal corneal ring, Mediphacos Ophthalmic Professionals). Posteriormente, según topografía y aberrometría al mes de la cirugía, observamos el resultado simulado que hubiese quedado según la rednNeural (RN) ANN versus lo implantado.

✓ **Resultados**

Según resultados postquirúrgicos tras la implantación con nomograma, versus lo simulado por la RN ANN, en términos de topografía y aberrometría corneal, se observó: topográficamente, en ambos grupos se produjo un aplanamiento corneal según queratometría simulada en los 3mm centrales, aunque no hubo diferencias significativamente estadísticas entre ambos grupos en los valores de SimK2 ($p=0,07$) y SimKm ($p=0,1$), sí hubo diferencias significativas respecto a SimK1_nomograma versus _RN ($p=0.046$) que aplanó una media de $1,82D \pm 0,05$

Aberrométricamente, aunque las aberraciones de alto orden (HOA) al regularizar la superficie, disminuyen de manera general al en ambos grupos (resultados RMS_nomograma versus RMS_RN), no hemos encontrando diferencias significativas entre ellos ($p=0,1$). La disminución de las HOA es debida a la reducción de aberración comática. Tampoco hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas al valorar la calidad visual mediante el point spread function PSF obtenido tras cirugía según nomograma versus el simulado por la RN (PSF $p=0,887$)

✓ **Conclusión**

La aplicación de la red neural ANN parecer ser útil a fin de optimizar la planificación quirúrgica en este tipo de intervenciones, y con ello mejorar los resultados postquirúrgicos en estos pacientes,

4. INTRODUCCION

4.1.- Ectasia corneal

Entendemos por ectasias corneales, un conjunto de alteraciones morfológicas y estructurales en la córnea que alteran su comportamiento biomecánico¹. Se asocian de manera común a un adelgazamiento progresivo del espesor corneal, así como a un aumento progresivo de la curvatura corneal que resulta en un deterioro de la calidad óptica de la misma. Estas enfermedades no son clínicamente inflamatorias, generalmente son bilaterales y asimétricas, y pueden desencadenarse de un modo natural o estar relacionadas con una cirugía (ectasia iatrogénica) o con un traumatismo ocular. Toda ectasia corneal lleva asociada una alteración en el comportamiento biomecánico de la córnea, ya que el progresivo encorvamiento de la cara posterior corneal provoca un adelgazamiento focal compensador del epitelio, que tiende a igualar el perfil anterior de la córnea, enmascarando inicialmente ectasias corneales hasta estados más avanzados.¹

La ectasia más frecuente, y objetivo de este trabajo, es el queratocono. De ahí la importancia de hacer un buen diagnóstico diferencial con el resto de ectasias como: la degeneración marginal pelúcida (DMP), el queratoglobo, el síndrome de Terrien y la ectasia iatrogénica, que aparece en algunos casos post cirugía refractiva.² Igualmente también es necesario el diagnóstico diferencial de otros procesos no ectásicos: el moldeo corneal (“corneal warpage”) presente en usuarios de lentes de contacto rígidas (RGP) y el queratocono subclínico.³ Así como de la forma frustra o subclínica del queratocono, que no es más que un estadio precoz de la enfermedad que no afecta a la mejor agudeza visual corregida de los pacientes y que se manifiesta como un astigmatismo con un cierto componente irregular.

4.1.2.- Queratocono

La primera descripción escrita de un paciente con queratocono figura en una tesis doctoral publicada en 1748 por el oftalmólogo alemán Burchard Mauchart⁴ que definió este fenómeno como “staphyloma diaphanum” (del griego staphylē, grano de uva, estafiloma: prominencia anormal del tejido ocular, diáfano: transparente). Sin embargo, no fue hasta un siglo más tarde (1854) cuando el médico británico John Nottingham, describió casos de “Córnea Cónica” con varias de sus características como: poliopía, debilidad de la córnea, y dificultad para encontrar lentes correctoras apropiadas para el paciente.⁴

Esta patología, se inicia y evoluciona en la segunda y tercera década de la vida, con afectación central o paracentral y está considerada como un desorden no inflamatorio, progresivo y asimétrico que produce una ectasia axial de la córnea.⁴ Se caracteriza por una disposición o crecimiento anormal de las fibras de colágeno corneal donde la córnea está anormalmente adelgazada, adquiriendo como resultado forma de cono (Figura 1) y causando un astigmatismo irregular, incremento de las aberraciones de alto orden (HOA) y disminución de la agudeza visual.⁵

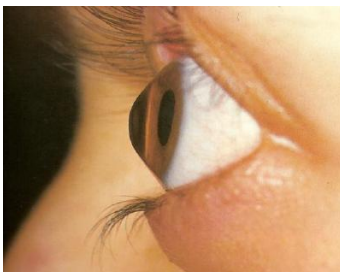


Figura 1: córnea con queratocono

(Extraída de “Atlas de patología y cirugía corneal” Jaypee-Highlights. Medical publishers.INC

La prevalencia del queratocono en España es aproximadamente de 181 casos de cada 100.000 habitantes, siendo esta patología, dos veces más frecuente en hombres que en mujeres⁶ y más frecuente en población con disminución psíquica y física (Síndrome de Down, Síndrome de Marfan, la amaurosis congénita de Leber, enfermedades del tejido conectivo, el prolapso de la válvula mitral etc)⁶ y con diferencia entre razas.⁹ Según otros autores, actualmente está en 1/2000 por año⁶ y dependiendo de algunas zonas geográficas, aunque hay estudios que apoyan que es mayor en aquellas zonas con alta exposición a la luz UV o por la combinación de factores de tipo genético y ambiental.⁶ La variabilidad en cuanto a los datos sobre su prevalencia refleja el criterio subjetivo para establecer el diagnóstico diferencial con formas subclínicas, posiblemente subestimadas.

La etiología exacta del queratocono continúa sin conocerse. Se han descrito un gran número de asociaciones clínicas a diferentes procesos patológicos locales o sistémicos, siendo factores asociados a este desorden corneal enfermedades atópicas, frotamiento ocular, herencia y la utilización de lentes de contacto.⁷ La investigación reciente indica que puede existir un componente inflamatorio⁸ en el desarrollo o avance del queratocono a pesar de haberse definido clásicamente como un proceso no inflamatorio. Estudios ultraestructurales recientes han demostrado que la patología del tejido se encuentra en todos los niveles de la córnea.⁹

4.1.2.1.- Signos y síntomas

En el queratocono la interrelación homogénea de las fibras de colágeno se pierde por degeneración del estroma corneal y por ende se alteran las propiedades biomecánicas y viscoelásticas.⁹ Esto deriva en un adelgazamiento del estroma acompañado de aumento de la curvatura corneal. De ahí que presente una gran variabilidad de síntomas dependiendo de lo avanzado que esté el proceso.

En estadios iniciales la visión puede no estar afectada y solo detectarse una dificultad en la graduación del paciente. Suele existir una mala adaptación a las gafas, y difícilmente se consiguen agudezas visuales de 20/20.⁹ En estadios finales, pueden aparecer imágenes muy distorsionadas con deslumbramiento, halos, diplopía y con un importante compromiso visual.⁹

En cuanto a sus signos, en la fase inicial el aspecto en la lámpara de hendidura puede ser normal.¹⁰ La queratometría revelará cierto encurvamiento y aparecen sombras en tijera en la esquiascopia, y por retroiluminación con la pupila dilatada, se puede observar el signo de “la gota de aceite de Charleux”.¹⁰ En topografía se detectan cambios típicos en la curvatura inferotemporal corneal y el aumento de curvatura central asociado a un patrón de astigmatismo asimétrico. En la paquimetría observamos un adelgazamiento del espesor corneal antes de que sea visible en la exploración biomicroscópica. Además, se ha observado que tienen, en comparación con los ojos normales, una diferencia estadísticamente significativa en: queratometría central > 47,20 D, diferencia en queratometría entre ambos ojos > 1D, diferencia entre la curvatura corneal inferior y la superior > 1,4 D, y el eje radial del astigmatismo con una oblicuidad > 21°.⁹

En la fase intermedia del QC se hace visible el adelgazamiento corneal central o paracentral inferior y aparecen los signos clásicos (Figura 2):^{5,10} Protrusión cónica, estrías de Vogt que son finas líneas verticales en el estroma profundo y la membrana de Descemet. Espacios anteriores vacíos que histopatológicamente corresponden a rupturas en la membrana de Bowman. Anillo de Fleischer,¹⁰ que son depósitos de hemosiderina y se observa como una línea ocre-marrónácea en forma de arco completo que rodea la base del cono. Aumento de la visualización de los nervios intracorneales.¹⁰ Opacidades superficiales o profundas en el vértice del cono.¹⁰

En fases más avanzadas podemos observar el signo de Munson, que consiste en una deformación en “V” del párpado inferior al mirar hacia abajo, o el signo de Rizzuti, que es la aparición de un reflejo luminoso en el limbo nasal al iluminar desde el lado temporal.^{9,10}

Finalmente en estadios muy avanzados, el adelgazamiento y estiramiento estromal son tales que se producen roturas en la membrana de Descemet produciéndose una hidratación brusca de la córnea por el paso del humor acuoso a través de la membrana rota, dando lugar a hydrops o hidropesía corneal por edematización corneal.¹⁰



Figura2: Signos del queratocono.

A) Anillo de Fleischer; B) Estrías de Vogt; C) Cicatrices en el ápex del cono
(Imágenes extraídas del "Atlas de patología y cirugía corneal" Jaypee-Highlights. Medical publishers.INC)

Todos estos cambios estructurales producen cambios refractivos, con aumento del astigmatismo irregular junto a otras aberraciones de alto orden (HOA), como el coma y la aberración esférica. Como consecuencia, se genera una distorsión visual que empeora conforme se agrava el problema.¹¹

En cuanto a su fisiopatología, el adelgazamiento de la córnea central, que es una constante del queratocono, se debe a una alteración en el estroma en la que están implicados tanto los elementos celulares como los extracelulares. Parece que elementos del entorno (inflamación, frotamiento ocular, lente de contacto), tienen una intervención más o menos decisiva, pero son fenómenos internos (estrés oxidativo, apoptosis, alteración del colágeno), los que determinan la aparición del QC. De todos modos, aunque están descritos diversos mecanismos patogénicos, la cascada de eventos que desencadenan el QC aún no está clara.¹²

4.1.2.2 Biomecánica corneal

La biomecánica corneal estudia el movimiento o la deformación del tejido corneal cuando se somete a una fuerza. Su finalidad es establecer modelos de comportamiento ante situaciones normales, patológicas o intervenciones quirúrgicas con los que poder predecir su forma y función.^{12,13}

El tejido corneal está influenciado por el equilibrio dinámico de factores oculares intracorneales (espesor de la córnea, densidad y entrecruzamiento de fibras de colágeno, composición de las mismas, grado de hidratación) y extracorneales (presión intraocular, presión atmosférica y tensión de los párpados, músculos extraoculares y músculo ciliar). Además, sobre un tejido vivo influyen factores extraoculares como enfermedades (diabetes y otras enfermedades metabólicas), distrofias corneales o factores medioambientales (traumatismos, rascado, cirugía) que pueden comprometer la función de la córnea. Los factores intracorneales son inherentes a la propia estructura corneal, la cual posee la elasticidad y características necesarias para soportar las presiones ejercidas por los factores extraoculares, manteniendo de este modo su curvatura estable y sus propiedades ópticas.¹⁴ Cuando esta es sometida a compresión o estiramiento, la córnea reorganiza regionalmente sus láminas, e incrementa su elasticidad hasta llegar a un nuevo estado de equilibrio.¹⁴

Por las diferencias estructurales, se postula que fundamentalmente el tercio estromal anterior es el que determina la estabilidad de la curvatura corneal y experimentalmente, se ha demostrado que este presenta mayor resistencia al edema, sosteniendo al resto de la estructura, en parte por la presencia de la membrana de Bowman.¹⁴

En el queratocono la rigidez corneal y la resistencia mecánica, están disminuidas, por lo que permite la protrusión del tejido. Dependiendo de en qué medida estén disminuidas, esta podrá adoptar o un nuevo estado de equilibrio o terminar cediendo a la deformación.^{5,14}

4.1.2.3 Sistemas de diagnóstico

La gran variedad de dispositivos clínicos que existen permiten que el queratocono se pueda detectar de forma precoz. Para realizar un correcto diagnóstico y seguir con precisión la evolución del queratocono son necesarias medidas de la topografía corneal, aberrometría corneal y paquimetría corneal mediante sistemas de

videoqueratoscopía que proporcionen información de la primera y la segunda superficie corneal. También la observación en lámpara de hendidura y la medida de la presión intraocular son de gran ayuda, al igual que el uso del Tomógrafo de Coherencia Óptica (OCT), ya que en determinadas situaciones puede ser una prueba diagnóstica complementaria bastante útil en la medición de la paquimetría. Aunque no son consideradas pruebas diagnósticas primordiales, el Analizador de Respuesta Ocular (ORA) y la Microscopía Confocal pueden ser pruebas complementarias de especial interés en pacientes con queratocono.

Principalmente puesto que en nuestro análisis y estudio hemos empleado el Topógrafo, vamos a describir únicamente dicha prueba diagnóstica.

4.1.2.3.1.- Topografía-Tomografía corneal

El estudio y caracterización mediante análisis topográfico de la córnea se ha convertido en una prueba imprescindible dentro de la batería de pruebas diagnósticas en la consulta oftalmológica. El incremento del volumen de pacientes interesados en cirugía refractiva corneal, ha supuesto un aumento en la incidencia de diagnóstico de patrones topográficos asimétricos compatibles con formas incipientes de ectasia corneal.¹⁵

La topografía corneal es una medida no invasiva que permite el diagnóstico precoz y diferencial del queratocono, además de evaluar de forma cualitativa y cuantitativa las irregularidades de la superficie anterior de la córnea, proporcionando la información necesaria para el tratamiento del mismo. La limitación de ésta en cuanto a la valoración de la cara posterior de la córnea, hizo que se desarrollara la Tomografía corneal, que aporta información sobre la estructura tridimensional de la córnea, valorando cara anterior, posterior, y la relación entre ambas.

La topografía sólo de la cara anterior, se basa en el análisis de la imagen que refleja la córnea de los discos de Plácido. Los topógrafos-tomógrafos de cara anterior y posterior de la córnea, difieren según su tecnología encuadrándose en: topógrafos-tomógrafos, basados en el análisis de mapas de elevación con cámara Scheimpflug, o con sistema combinado de ambas tecnologías (discos de Plácido y Scheimpflug).

En cualquier caso, la topografía que nos interesa por su diagnóstico precoz, es la que analiza la cara anterior y posterior de la córnea, mediante un examen sistematizado que reconstruye la forma original de ambas caras a través de sistemas videoqueratoscópicos asistidos por procesos digitalizados.

Analizaremos brevemente en las siguientes tablas (Tabla 1 y 2) los sistemas tomográficos actuales y sus características en cuanto a tecnología, diagnóstico del queratocono, facilidad de uso de más fácil (3+) a más difícil (1+), y la disposición o no del módulo de análisis aberrométrico corneal.

	Topografía de Plácido	Tomografía			Aberrometría Computacional
		Lámpara de hendidura	Cámara de Scheimpflug	Coherencia Óptica	
CA-100	SI				SI
Orbican II	SI	SI			NO
Pentacam HD	NO		Si (una)		SI
Galilei II	Si		Si (dos)		SI
Sirius	SI		Si (una)		SI
Visante OMNI Atlas + OCT	SI			SI	SI

Tabla 1: Sistemas de topografía corneal.

	Paquí-métrico	Elevación Ant. y Post.	Dióptrico Axial Ant.	Dióptrico Tang Ant.	Aberro-métrico	Dx Qc	Otros	Facilidad de manejo
Orbscan	SI	SI	SI 3-5	SI	NO (*)	NO	Pupila	++
Pentacam	SI	SI	SI 6-7-8-9	SI Scheimpflug	SI	SI	Pupila piOL ICRS Faco-CRC	++
Galilei	SI	SI	SI seleccionable	SI	SI	SI	Pupila piOL ICRS Faco-CRC	+
Sirius	SI	SI	SI 3-5-7-9	SI	SI	SI	Pupila piOL ICRS Lentes C.	+++
Atlas	NO	SI	SI 3-5-7	SI	SI	SI	Pupila piOL ICRS	++

Tabla 2; Características de los diferentes sistemas topográficos.

En el caso del tomógrafo-aberrómetro corneal de nuestro estudio, Sirius (Costruzione Strumenti Oftalmici, CSO™), funciona con una combinación de discos de Plácido y cámara rotatoria de Scheimpflug, que permite obtener imágenes de la primera y de la segunda superficie corneal en los 360 grados, con una representación completa traducida en mapas de color de toda la superficie corneal, midiendo el grosor, la curvatura, la elevación¹⁶ etc. Además de poder analizar las aberraciones ópticas corneales. Analiza 22 anillos con 21.632 puntos de análisis para cara anterior y 16.000 puntos para cara posterior.

El instrumento permite una caracterización de una mayor superficie corneal que la que proporcionan los queratómetros, obteniendo mayor información de la córnea medio-periférica y periférica, con una valoración de limbo a limbo del espesor de la córnea, punto a punto, desde el epitelio hasta el endotelio, sin medir la película lagrimal, además de tomar medidas precisas de la paquimetría, y conocer el espesor corneal en cualquier punto, lo que ayudará a diferenciar un moldeado corneal de un queratocono. El mapa paquíométrico localiza y mide el punto de menor espesor corneal, relacionado con el punto de máxima elevación en los mapas de elevación anterior y posterior, así como con el centro geométrico de la córnea.

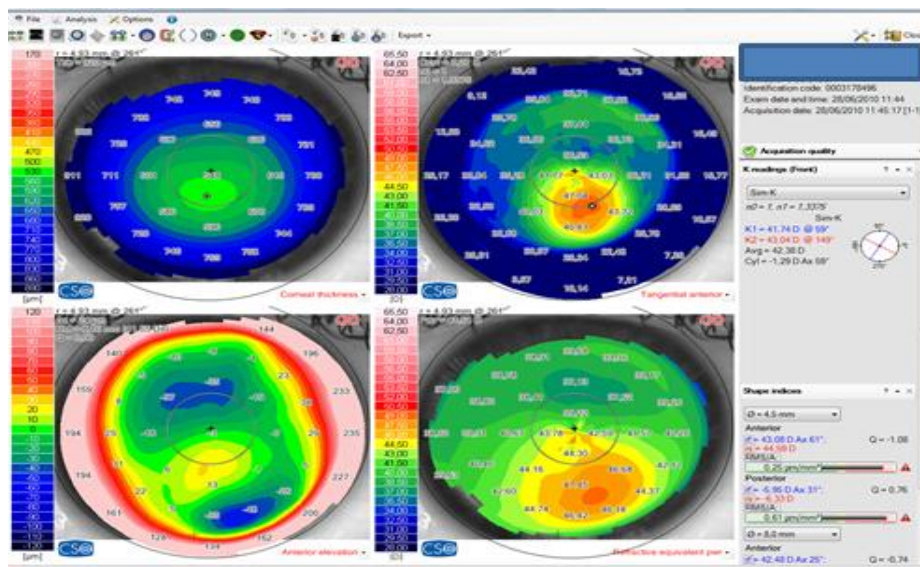


Figura 3; Qmap topográfico del topógrafo Sirius

4.1.2.3.1.1.- Patrones morfológicos topográficos e índices de asimetría corneal

Se pueden distinguir en topografía corneal, 10 patrones morfológicos en general basados en los mapas de curvatura con el objetivo de identificar, córneas patológicas versus normales. Los patrones topográficos más característicos son: redondo, oval, encorvamiento superior, inferior, irregular, pajarita simétrica, pajarita asimétrica, y pajarita simétrica o asimétrica con diferente angulación de los ejes radiales (de cada hemimeridiano).

Los patrones morfológicos propios del queratocono con los que nos podemos encontrar son:

1. Patrón en ojo de buey, con una córnea muy curva y alta asfericidad.
2. Patrón en pajarita con lóbulos simétricos y no angulados entre sí.
3. Patrón en pajarita con lóbulos simétricos y angulados entre sí.
4. Patrón en pajarita con lóbulos asimétricos y no angulados entre sí. Asimetría inferior-superior sin desviación de ejes entre hemimeridianos.
5. Patrón en pajarita con lóbulos asimétricos y angulados entre sí. Asimetría inferior-superior con desviación de ejes entre hemimeridianos.
6. Patrón mixto, combinación de los anteriores.

El aspecto morfológico corneal topográfico, puede indicar una situación de normalidad o de alteración clínica o subclínica, por ello es necesario confirmar el diagnóstico mediante otros parámetros como los índices de queratocono o de asimetría corneal, que son valores numéricos que expresan de forma cuantitativa la información cualitativa que aporta la topografía. Estos índices de diagnóstico (Tabla 3) se obtienen mediante la topografía corneal y los signos observados en lámpara de hendidura, e introducidos como algoritmos en los topógrafos, permitiendo realizar una aproximación y un diagnóstico precoz y diferencial de la presencia o no clínica o subclínica, de las ectasias corneales.¹⁶

Índice	Abreviatura
Queratometría Simulada	Sim-K
Índice de Asimetría de Superficie	SAI
Grado de Irregularidad de la superficie	CIM
Índice de Regularidad de la Superficie	SR
Valor Inferior Superior	I-S
Desviación Estándar de la Potencia	SDP
Queratometría Tórica Media	TKM
Índice de Sector Diferente	DSI
Factor de Forma	SF
Potencia Corneal Media	ACP
Índice de Excentricidad Corneal	ECI
Índice de Sector Opuesto	OSI
Índice Centro Alrededor	CSI
Índice de Astigmatismo Irregular	IAI
Área Analizada	AA

Tabla 3; Índices topográficos del queratocono¹⁶
Extraída de "Pruebas diagnósticas y tratamiento Quirúrgico del queratocono"

En general los índices del queratocono son dependientes del topógrafo empleado, por ello vamos a describir solo los más utilizados.

- Índice “TKM” de queratometría tórica media “Toric keratometryc mean”: Deriva de los datos de elevación anterior. Su rango está ente 43,10 y 45,90.
- Índice de asfericidad “Q” o factor de forma “SF, Shape factor”: Describe cómo cambia la curvatura corneal de centro a periferia, su valor normal $Q=-0,27$ (no hay unidades que lo definan). Su rango de normalidad esta entre $[-0,10 / -0,33]$ y define a córneas con forma prolata (planas en periferia-curvadas en el centro). El valor cero correspondería a una córnea esférica, un valor positivo pertenecería a córneas planas u oblatas (planas en el centro-curvadas en periferia) y superior a ello en valores muy negativos, estaríamos hablando de córneas hiperprolatas tal y como ocurre en los queratoconos. La asfericidad es un índice empleado para establecer el grado de evolución de la enfermedad y establecer una estrategia para su tratamiento.
- Índice de asimetría de la superficie “SAI, Surface asymetry index”: Mide la diferencia de curvatura de dos puntos de unamisma superficie separados 180° , detectando una posible alteración en la simetría corneal. Su valor es 0 si la superficie es simétrica, y se considera dentro de la normalidad valores entre $[0,10 / 0,42]$.
- Índice de regularidad de la superficie “SRI, Surface regularity index”: En una zona central de 4.5mm de diámetro, compara la curvatura de cada punto, prediciendo la calidad óptica de la córnea. Su valor normal debe ser inferior a 0,10.
- Índice de asimetría inferior-superior “I-S” de Rabinowitz-McDonell (1989); En una zona de 3mm de diámetro y a lo largo del meridiano más plano, se obtiene una curvatura de 5 puntos separados 30° entre sí. A la media de los puntos inferiores se les resta la media de los superiores. Si su valor es inferior a 1,40D la córnea es normal, si es más alto, indicará una córnea muy curva.
- Índice de queratometría central “K”: queratometría central debe ser inferior a 47,20D, y la diferencia entre la curvatura central de ambos ojos no sea superior a 1,00D.¹⁶
- Índice de Queratocono “KCI”, que se obtiene a partir de la combinación de los índices de KPI con otros 4 índices topográficos (SRI, ACP, CEI y SDP).¹⁶
- Índice de predicción del queratocono “KPI, Keratoconus prediction index”: Se obtiene a partir de 8 índices queratométricos(SimK1, SimK2, OSI, CSI, DCI, SAI, IAI, y AA). Cuando el KPI toma valores cercanos al 0% significa la ausencia de ectasia. Si toma valores >0.21 son considerados como sospechosos, valores >0.23 anormales, mientras que si toma valores cercanos a 100% significa que existe una probabilidad elevada de queratocono.¹⁶
- Índice de angulación entre ejes radiales “SRAX, Skewed radial axes”: refleja la desviación relativa del eje más curvo entre hemimeridianos. Su valor debe ser inferior a 20° .¹⁶
- Índice KISA% (Ecuación 1) de Rabinovich: cuantifica las características topográficas del queratocono y permite clasificar la ectasia en queratocono, queratocono incipiente y sospecha de queratocono.¹⁶ Un valor de KISA% superior al 100% se considera como queratocono altamente sospechoso o queratocono incipiente, mientras que valores comprendidos entre 60% y 100% son considerados como sospecha de queratocono. Proporciona resultados fiables en queratoconos avanzados, no siendo muy preciso en queratoconos sospechosos o de estadio temprano.¹⁶

$$KISA\% = \frac{(K) \times (I-S) \times (AST) \times (SRAX) \times 100}{300}$$

Ecuación 1. Índice KISA% calculado a partir de 4 índices obtenidos Mediante topografía corneal: queratometría (K), Valor de Asimetría Superior Inferior (I-S), astigmatismo regular, y SRAX (Skewed Radial Axes).¹⁶
 Extraída de “Pruebas diagnósticas y tratamiento Quirúrgico del queratocono”

- Índice de magnitud y localización del cono “CLMI, Cone location and magnitude index”: Detecta la presencia o no de un patrón de queratocono y determina su ubicación y magnitud. Un valor de 3,00D o mayor, se asocia con queratocono. El valor máximo para una córnea normal es 2,67D y el mínimo para un queratocono 4,40D.
- Índice de gravedad del queratocono “KSS, Keratoconus severity score”: se obtiene tomando en cuenta los valores topográficos y aberrométricos (HOA), y realiza una clasificación de la evolución del queratocono dividiéndolo en 5 grados (Tabla 4): Grado 0 (no afectación), Grado 1 (topografía irregular sin signos biomicroscópicos), Grado 2 (topografía sospechosa de queratocono), Grado 3 (leve), Grado 4 (moderado) y Grado 5 (severo).¹⁶

	EXPLORACIÓN LH	TOPOGRAFÍA	PCM	RMS HOA
Grado 0. Normal	No cicatriz corneal No signos LH	Axial normal	≤47,75 D	≤0,65 μm
Grado 1. Atípico	No cicatriz corneal No signos LH	Patrón irregular con pajarita asimétrica	≤48,00 D	≤1,00 μm
Grado 2. Sospechoso	No cicatriz corneal No signos LH	Patrón de curvamiento inferior	≤49,00 D	≤1,00, ≤1,50 μm
Grado 3. Leve	No cicatriz corneal Signos positivos con LH	Topografía típica de queratocono	>52,00 D	>1,50, ≤3,50 μm
Grado 4. Moderado	Cicatriz corneal Signos positivos con LH	Topografía típica de queratocono	>52,00 >56,00 D	>3,50, ≤5,75 μm
Grado 5. Severo	Cicatriz corneal Signos positivos con LH	Topografía típica de queratocono	>56,00 D	>5,75

Tabla 4: Clasificación del grado de desarrollo del queratocono¹⁶ según “KSS”
 Extraída de “Pruebas diagnósticas y tratamiento Quirúrgico del queratocono”

4.1.2.4 Clasificación del queratocono

En la década de los 60, Amsler estableció una clasificación del queratocono (cuatro estadios), basándose en la superposición de imágenes del oftalmometría de Javal, los radios queratométricos medios, la agudeza visual encontrada en gafas y lentes de contacto, el espesor y la excentricidad corneal.

Alió et al. encontraron una correlación entre las aberraciones de alto orden del tipo Coma y la queratometría del paciente con queratocono, por lo que propusieron una modificación de la clasificación de Amsler (Tabla 5), en base a las aberraciones de alto orden del Coma.¹⁶

Estadio 1	Estadio 2	Estadio 3	Estadio 4
K central <48.00 D	K central (>48.00 a <53.00 D)	K central (>53.00 a <55.00 D)	K central >55.00 D
RMS Coma-Like (1.50 a 2.50 μm)	RMS Coma-Like (>2.50 a <3.50 μm)	RMS Coma-Like (>3.50 a <4.50 μm)	RMS Coma-Like (>4.50 μm)
Ausencia de cicatriz	Ausencia de cicatriz	Ausencia de cicatriz	Cicatriz central
	>400 μm	300 a 400 μm	200 μm

Tabla 5: Clasificación del queratocono propuesta por Alió *et al.* en base a las aberraciones de alto orden.
Extraída de "Pruebas diagnósticas y tratamiento Quirúrgico del queratocono"

Son muchos los sistemas de clasificación que se han propuesto con la finalidad de determinar la severidad de la patología ectásica corneal. Sin embargo, la mayoría de estas clasificaciones han sido desarrolladas tomando en cuenta la morfología topográfica de la enfermedad, por medio de múltiples variables comparadas con un ojo ideal, hallazgos biomicroscópicos, valores aberrométricos, y grados de cicatrización, sin considerar en ningún momento, otras variables clínicas que están estrechamente relacionadas con la función visual del paciente.

La clasificación del queratocono empleada en este trabajo y que a continuación vamos a describir, es la escala RECTICS.¹⁷

4.1.2.4.1 Escala RECTICS

Esta escala se desarrolló como fruto de estudios cooperativos multicéntricos de las Redes temáticas de investigación cooperativa en salud (Oftared). Es una escala funcional basada principalmente en la agudeza visual corregida que determina la severidad de la enfermedad tomando en cuenta un parámetro funcional y no puramente geométrico. Las principales características de esta clasificación (Tabla 6) son:¹⁷

Grado 1:

- AVcc > 0.9 (decimal).
- Astigmatismo de Cara posterior entre 1.59 y 2.14 D.
- RMS Coma-Like entre 1.16 y 1.52 μm .
- Queratometría central media entre 44.75 y 45.40 D.
- Asfericidad en 8mm (Q8mm) entre -0.22 y -0.05.
- Paquimetría entre 495 y 510 μm .

Grado 2:

- $0.6 < AVcc \leq 0.9$.
- Astigmatismo corneal de Cara posterior entre 2.18 y 2.79 D.
- RMS Coma-Like entre 1.82 y 2.31 μm .
- Queratometría central media entre 46.03 y 46.93 D.
- Asfericidad en 8mm (Q8mm) entre -0.48 y -0.22.
- Paquimetría entre 475 y 493 μm .

Grado 3:

- $0.4 < AVcc \leq 0.6$.
- Astigmatismo corneal de Cara posterior entre 3.04 y 4.17.
- RMS Coma-Like entre 2.65 y 3.32 μm .
- Queratometría central media entre 48.21 y 49.27 D.
- Asfericidad en 8mm (Q8mm) entre -0.95 y -0.58.
- Paquimetría entre 451 y 470 μm .

Grado 4:

- $AV_{cc} \leq 0.4$.
- Astigmatismo corneal de Cara posterior entre 3.68 y 4.58 D.
- RMS Coma-Like entre 3.45 y 4.42 μ m.
- Queratometria central media entre 51.42 y 53.12 D.
- Asfericidad en 8mm (Q8mm) entre -1.21 y -0.83.
- Paquimetría entre 433 y 454 μ m.
- Estrías o cicatrices corneales en el 60% de los casos.

Grado PLUS:

- $AV_{cc} < 0.2$.
- Astigmatismo corneal de Cara posterior mayor a 5.50 D.
- RMS Coma-Like mayor a 5.50 μ m.
- Queratometria central media mayor de 57.00 D.
- Asfericidad en 8mm (Q8mm) menor a -1.50.
- Paquimetría entre 360 y 420 μ m.
- Estrías o cicatrices corneales.

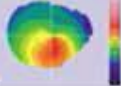
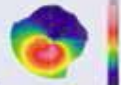
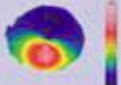

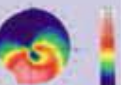
GRADO	TOPO	CDVA	K	Internal Astigmatism (diopters)	RMS Coma-Like (μ m)	Q 8mm	Pach (μ m)
GRADO I		> 0.9	44.75 y 45.40D	1.59 a 2.14	1.16 a 1.52 μ m	-0.22 a -0.05	495 a 510 μ m
GRADO II		0.9 a 0.6	46.03 y 46.93D	2.18 a 2.79	1.82 a 2.31 μ m	-0.48 a -0.22	475 a 493 μ m
GRADO III		0.6 a 0.4	48.21 y 49.27D	3.04 a 4.17	2.65 a 3.32 μ m	-0.95 a -0.58	451 a 470 μ m
GRADO IV		0.4 a 0.2	51.42 a 53.12 D	3.68 a 4.58	3.45 a 4.42 μ m	-1.21 a -0.83	433 a 454 μ m
GRADO IV-PLUS		<0.2	> 57 D	>5.50	> 5.50 μ	> -1.50	360 a 420 μ m

Tabla 6: Esquema clasificación¹⁷ del queratocono grado RETICS
 Extraída de la "Guía del queratocono". Ediciones Universidad de Navarra

La clasificación del estado evolutivo del queratocono es importante de cara al tratamiento y seguimiento de la enfermedad, ya que los pacientes según su estadio, en general tienen un doble problema; primero, el proceso evolutivo de la deformación corneal y segundo, la mala calidad de la visión.

4.1.2.5 Tratamiento del queratocono

Aunque actualmente sigue sin haber cura para el queratocono, existen diversos tratamientos para retrasar o evitar su evolución, así como para mejorar considerablemente la calidad visual del paciente. Los tratamientos presentes actualmente: Láser Excimer, PRK, Lentes de contacto, anillos Intraestromales, “crosslinking”, queratoplastia lamelar (en ocasiones penetrante), lentes intraoculares o una combinación de todos ellos, pretenden compensar la irregularidad corneal, proporcionando algunos de ellos, un refuerzo estructural del tejido al incrementar la estabilidad mecánica y bioquímica intraestromal, disminuyendo su flexibilidad y aumentando su resistencia al estiramiento, con el objetivo de mejorar la calidad visual del paciente y evitar la disfunción corneal.¹⁸

En cuanto a los tratamientos nos vamos a centrar en los que refuerzan la biomecánica corneal, y los que la regularizan; anillos intraestromales y excimer láser con tratamientos guiados por topografía, así como la combinación de diferentes técnicas.

4.1.2.5.1.- Tratamientos que refuerzan la biomecánica corneal

Con respecto a la biomecánica no solo es importante el espesor corneal sino también las características de su estructura interna, especialmente la densidad y el entrecruzamiento de las fibras colágenas. Actualmente existen en el mercado dos dispositivos que pueden proveer información sobre la respuesta biomecánica de la córnea: Ocular Response Analyzer (ORA) (Reichter, Buffalo, NY) y Corvis ST (Oculus, Alemania). Se trata en ambos casos de tonómetros de no contacto. El más difundido, el ORA, provee principalmente dos parámetros: el valor de histéresis corneal (CH) y el CRF (corneal resistense factor) asociado a la resistencia de la córnea a ser deformada. Cuanto menores sean dichos valores, menor será la resistencia mecánica y por tanto, mayor el deterioro mecánico de la córnea.

Con los tratamientos actuales no es posible aumentar la densidad del tejido, pero sí el entrecruzamiento de las fibras, mejorando así las propiedades biomecánicas del tejido. Normalmente, estos entrecruzamientos se forman de forma natural con el envejecimiento o por reacciones químicas iniciadas por calor, presión o radiación. La formación de uniones covalentes entre los polímeros de las moléculas provoca un cambio en las propiedades físicas de las mismas, que se traduce por lo general en un fortalecimiento químico del material.¹⁹

Por ello disponemos de varios tratamientos como el “crossLinking”,^{16,19} en el que instilamos en córnea riboflavina, como sustancia fotosensibilizante, y su posterior exposición a luz UVA a una dosis determinada (Figura 7).

Por otra parte, también la queratoplastia conductiva,²⁰ que es una técnica basada en la emisión de radiofrecuencia para la corrección de la hipermetropía, produce un aumento homogéneo de la temperatura en un área establecida del estroma corneal periférico, induciendo la contracción de las fibras colágenas y una respuesta biomecánica con aplanamiento corneal periférico y elevación central, aunque suele ser reversible. También, la colocación de segmentos intraestromales produce un incremento periférico del espesor corneal que parece provocar, un aumento de la rigidez de la estructura corneal.¹⁸



Figura 7; Tratamiento de “crosslinking”

Extraída de “Técnicas de modelado corneal: desde la ortoqueratología hasta el cross-linking”. Monografía SECOIR, 2009

4.1.2.5.2.- Láser Excimer

El tratamiento del defecto refractivo con LASIK está absolutamente contraindicado en el tratamiento del queratocono,²¹ ya que la creación del flap, incluso sin realizar la ablación con láser, debilita la córnea y lleva el riesgo de incurvar aún más la córnea y agravar el estado del queratocono.

Por lo tanto, las técnicas con láser excimer utilizadas para el tratamiento del queratocono habrían de ser en todo caso superficiales, como por ejemplo: Queratectomía fototerapéutica (PTK), queratectomía fotorrefractiva (Photorefractive keratotomy, PRK), ablación superficial guiada con topografía.²¹

El objetivo de las indicaciones de la cirugía con láser excimer superficial es corregir el defecto refractivo residual, e incluso, disminuir las irregularidades de la superficie corneal con ablaciones localizadas guiadas por topografía para regularizar la superficie corneal.

4.1.2.5.3.- Segmentos intraestromales, ICRS

En los últimos años, en pacientes con córnea transparente y paquimetría mínima de 400 μm , el tratamiento de elección para su corrección quirúrgica, ha sido la cirugía de implante de anillos intracorneales, (ICRS).¹⁸

En 1949, J. I. Barraquer estudió el uso de implantes sintéticos intracorneales para la corrección de ametropías, basando sus experimentos en la “ley de espesores”; cuando se añade tejido a la periferia de la córnea o se sustrae tejido en el centro de ésta, se obtiene un aplanamiento de la misma y al revés si se añade tejido al centro de la córnea o se sustrae tejido en la periferia se obtiene un aumento de curvatura de la córnea.²³

En 1960 Krwawics refiere que se producían cambios refractivos que permanecían por algún tiempo cuando se colocaban implantes corneales utilizando disecciones lamelares y eran removidos pasados 10 días. En 1967, Blavatskaia realizó una serie de experimentos y desarrolló un nomograma para la elección adecuada del anillo, basándose en que la corrección obtenida es directamente proporcional al espesor e inversamente proporcional al diámetro.²²

El concepto original de anillo o segmento intraestromal (ICRS) data de 1978, cuando A. E. Reynolds mientras estudiaba los efectos de la topografía corneal sobre la agudeza visual, concibió la idea de colocar un anillo en la periferia de la córnea para alterar su curvatura anterior.^{16, 18}

El implante de los ICRS es una técnica aditiva en la que se modifican las fuerzas tensionales tisulares, su implantación en el tercio más interno del estroma periférico hace que hagan de elementos espaciadores pasivos (Figura 8, Extraída de “Técnicas de modelado corneal: desde la ortoqueratología hasta el crosslinking”. Monografía SECOIR, 2009). Este procedimiento quirúrgico es seguro y reversible,¹ siendo una técnica aditiva que obedece a la ley de los espesores de Barraquer. Según ella, al modificar el espesor de la córnea actuando sobre sus dos tercios anteriores: la cara anterior de la córnea se incurva al sumar tejido en su centro o restándosele en su periferia y se aplanan al sustraerlo del centro o al incrementarlo en la periferia. A mayor espesor implantado, mayor corrección refractiva lograda, pero esto no sucede de forma lineal.¹

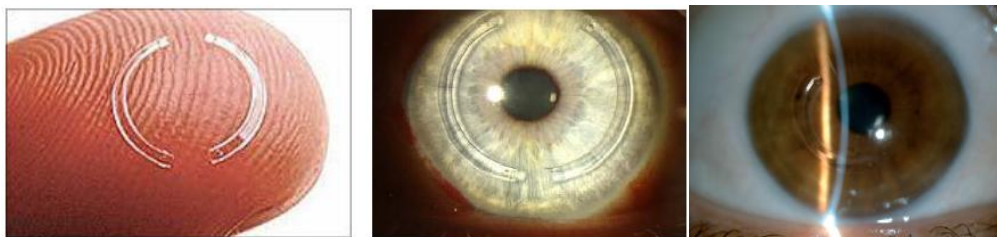


Figura 8: Segmento corneal intraestromal en un paciente con queratocono.

Su acción produce un acortamiento del eje anterior-posterior y la longitud de arco de la superficie corneal anterior induciendo un efecto mecánico al ejercer una fuerza en los lados opuestos al cono, desplazando el área de adelgazamiento corneal hacia el centro de la córnea, para producir un aplanamiento central y crear una superficie regular manteniendo su forma prolata. Así mejorará el error refractivo y el astigmatismo, disminuyendo parcialmente las aberraciones oculares de alto orden (HOA), y por ende, mejorando la agudeza visual (AV) y la sensibilidad al contraste (SC).²³

Los ICRS están fabricados en material acrílico con distintos espesores, longitudes de arco, diámetros apicales y diseño geométrico. Habitualmente muestran un orificio en cada extremidad con idea de facilitar su manipulación o inserción. A día de hoy, se dispone de múltiples diseños de ICRS: con diámetro apical de 5, 5.5, 6 y 7 mm, espesores entre 150 micras y 450 micras, diferentes perfiles (hexagonal, piramidal...), distintos grados de arco (90° 120°, 150°, 160° 180° y 210°, 350° y 360°) y con diferentes técnicas de implante (manual o mediante láser de Femtosegundo) y combinaciones (simple, doble y triple).¹⁸

Los anillos aprobados para uso en oftalmología¹⁸ son;

- INTACS® (Addition Technology Inc, E.E.U.U. Distribuidos en España por Oftaltech): segmentos semicirculares de PMMA, con sección hexagonal de base cóncava, longitud de arco de 150° y varios espesores (250-450 µm). También se comercializan los INTACS SK® (para queratoconos severos), con sección elíptica, un espesor de 400 y 450 µm y una menor zona óptica de implantación.
- Ferrara Ring® (AJL): segmentos semicirculares de PMMA Perspex CQ® (un PMMA de alto peso molecular) con orificios de 0,20 mm en los extremos, sección triangular de base plana (600 y 800 µm), múltiples longitudes de arco (desde 90° a 210°) y múltiples espesores (150-350 µm).
- Keraring® (Mediphacos, Imexclinic): segmentos semicirculares de PMMA Perspex CQ® con orificios de 0,20 mm en los extremos, sección triangular de base plana, múltiples longitudes de arco (desde 60° a 210°) y múltiples espesores (150-300 µm). Su diseño induce un efecto prismático para reducir el deslumbramiento.
- Cornealring® (Visiontech, Bloss): segmentos semicirculares de PMMA con orificios de 0,20 mm en los extremos, sección fusiforme con vértice redondeado, longitud de arco de 120° y 155° y espesores múltiples (150-350 µm).
- KC Segment (KC Solutions, España), de sección piramidal y una zona de implantación más cercana al eje visual que los INTACS.

Según los postulados de Blavastskaya y Barraquer,²² la corrección obtenida con los implantes de segmentos de anillos intraestromales es directamente proporcional a su espesor e inversamente proporcional a su diámetro, por lo tanto a mayor espesor mayor será la corrección que obtengamos y, a menor diámetro de los segmentos mayor corrección. Su efecto no solo dependerá de su diseño, sección, grosor, y diámetro, sino también del lugar de implantación respecto a eje visual:¹⁶

- Lugar de implantación respecto eje visual; cuanto más cercano sea su implante respecto este más efecto habrá, de igual manera, si se implantan más superficialmente aún con riesgo de extrusión.
- Diámetro: los segmentos de arco pequeño (90°, 120°) corrigen mucho cilindro sin apenas modificar la esfera; los de arco amplio (210°) inducen mayor cambio esférico sin apenas modificar el astigmatismo.
- Efecto entre los extremos del segmento: el extremo final de cada segmento produce una fuerza de tracción en la superficie corneal, provocando un aplanamiento adicional sobre el eje donde se encuentran los extremos del segmento.
- Forma o sección: los segmentos de sección plana ejercen mayor efecto en la reducción de la curvatura corneal, en relación con los segmentos de sección cónica que sólo logran su efecto por su espesor porque la angulación de su diseño coincide con la de la córnea (aproximadamente 26°).

El objetivo clínico de dichos implantes no solo es el de regularizar la superficie corneal, sino también el de disminuir el defecto refractivo, sobre todo el astigmatismo. Mejorar la agudeza visual con corrección y la calidad

visual al mejorar la asfericidad y reducir las aberraciones ópticas de alto orden. Asegurar la estabilidad corneal, y mejorar la tolerancia a las gafas y/o lentes de contacto.

A partir de datos preoperatorios topográficos (simetría, axialidad, asfericidad) y aberrométricos corneales, se han generado por parte de los fabricantes y cirujanos unos criterios de implantación (Tabla 7, nomograma quirúrgico IMEX-Clinic) dependientes de cada nomograma, y que intentan predecir el resultado final de la cirugía, como ocurre con la clasificación SA.ANA (Simétrico-Asimétrico/Axial-No Axial), que no es una clasificación como tal del queratocono, sino una manera de definir el implante según IMEX-CLINIC.

IMEX Your medical partner PATRONES DE IMPLANTE DE SIC: CLASIFICACIÓN SA.ANA gris

TIPO SA.ANA	SEGMENTOS (Axiales= mismo eje No Axiales= distinto eje)	EJES DE IMPLANTE (Axiales= mismo eje No Axiales= distinto eje)	EJEMPLOS
SA	SIMÉTRICOS 2 SIC IGUAL ARCO	AXIALES rojo= eje curvo azul= eje plano	
AA1	ASIMÉTRICOS 1 SIC	AXIALES	
AA2	ASIMÉTRICOS DESIGUALES		
SNA	SIMÉTRICOS 2 SIC IGUAL ARCO	NO AXIALES ejes verdes cruzan centro segmentos	
ANA1	ASIMÉTRICOS 1 SIC AMPLIO	NO AXIALES	
ANA2	2 SIC DESIGUALES		
ANA3	ASIMÉTRICOS 3 SIC (EN 2 TEMPOS)		

Tabla 7 : Ejemplo de nomograma quirúrgico para ICSR según clasificación SA.ANA (Nomograma de IMEX)

Los ICRS presentan una serie de ventajas respecto a otros tipos de cirugía refractiva, ya que se trata de un procedimiento reversible, y también son ajustables, porque pueden ser desplazados o recambiados para perfeccionar el resultado refractivo. Permiten una rápida recuperación visual, sus resultados son estables y no comprometen un futuro trasplante. Sin embargo, a pesar de sus ventajas no todos los pacientes con queratocono son susceptibles de este tratamiento. Los ICRS están contraindicados en queratoconos muy avanzados (>70 Dp de queratometría máxima), córneas con paquimetrías menores de 300µm en el trayecto del segmento, córneas con opacidad central, hydrops, e infección activa.²⁴

La incidencia de complicaciones es baja (3-5%). Las más frecuentes son el desplazamiento del anillo y la extrusión, y éstas parecen ser más frecuentes en los segmentos implantados mediante técnica manual que con láser femtosegundo. Otras complicaciones son la perforación hacia cámara anterior, los infiltrados, neovasos y depósitos en el túnel corneal, así como las infecciones²⁴ (Figura 9).

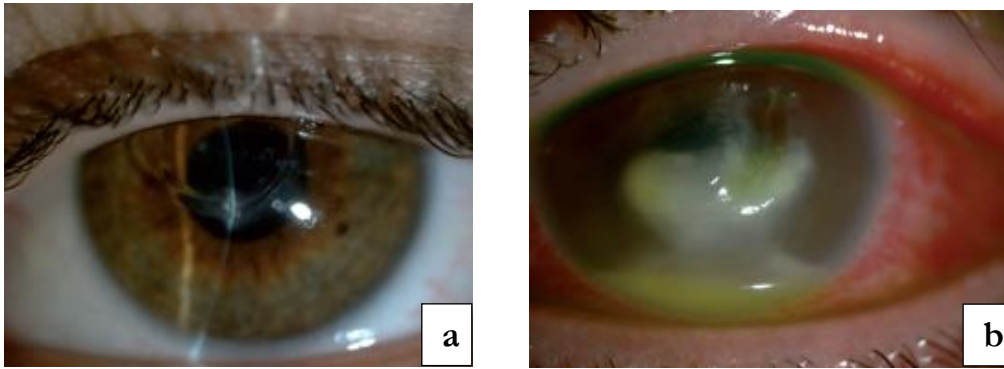


Figura 9:

a./ Migración y extrusión de segmento intraestromal. b/ Queratitis infecciosa con hipopion y absceso corneal en ICRS .
 Imágenes extraídas de "Atlas y texto de patología y cirugía corneal" Jaypee-Highlights. Medical publishers.INC

Generalmente los pacientes con queratocono pueden lograr una mejoría visual con la implantación de estos dispositivos corneales, pero a veces persiste una miopía, astigmatismo y aberración comática que puede requerir la combinación de diferentes técnicas; prescripción de lentes oftálmicas, adaptación de lentes de contacto o incluso, la implantación de lente fáquica de cámara anterior o pseudofáquica, con el objetivo de eliminar estos defectos refractivos residuales (aberraciones de bajo orden, LOA).²⁴

- Segmentos intraestromales y lentes fáquicas/pseudofáquicas: para una mejor y necesaria corrección refractiva en pacientes intervenidos previamente de ICRS, se puede asociar lentes fáquicas o lensectomía, según el paciente.
- Segmentos intraestromales y CXL: los segmentos intraestromales permiten mejorar la geometría de la córnea, para posteriormente realizar un tratamiento de CXL, que "fije" estos cambios mediante el incremento de la rigidez corneal.
- Lentes Fáquicas y CXL: Combinar el CXL con una lente intraocular, fáquica o afáquica, para corregir el defecto refractivo. No todos los casos pueden ser tratados con esta combinación, quedarían excluidos aquellos que presentan un descentramiento del ápex corneal.
- Láser excimer y CXL: la combinación del láser con PRK junto al CXL, aparece como una técnica eficaz y segura, en los pacientes que presentan un grosor de córnea suficiente y donde el tratamiento refractivo no es superior a 4 ó 5 dioptrías. Dicha combinación puede realizarse bajo un tratamiento con PRK o transepitelial guiado por topografía corneal o "wavefront", seguido de "crosslinking" (Figura 10). Esta técnica, Introducida por Kanellopoulos, se denomina "Protocolo de Atenas".²⁵

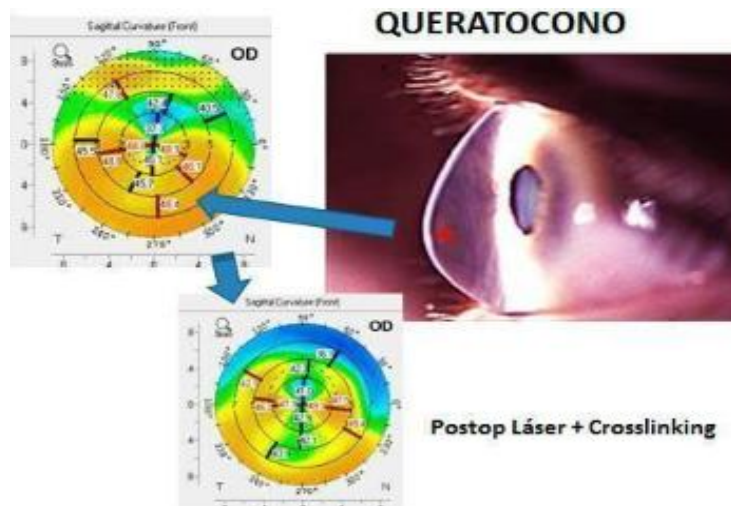


Figura 10: Protocolo de Atenas. Queratocono y su topografía, y evolución topográfica después del tratamiento con láser personalizado y "crosslinking".

Imagen extraída de "https://areaoftalmologica.com/tratamiento-combinado-de-laser-guiado-por-topografia-y-crosslinking-para-el-queratocono"

- Triple procedimiento: En los casos donde el grado de evolución del queratocono lo requiere, se combinan tres opciones. La implantación de segmentos Intraestromales, con posterior CXL para evitar la evolución de la ectasia y en un tercer paso si queda un defecto refractivo que no mejora con gafas o lentillas, una lente fájica o afájica.
- Otra alternativa es la que combina el láser para mejorar la situación refractiva, con CXL simultáneo para controlar la ectasia y, si quedó un defecto refractivo que no mejora con gafas o lentillas, se implanta una lente fájica o pseudofájica.

4.2.- Calidad y función visual

La calidad visual afecta directamente a la calidad de vida del ser humano y depende del comportamiento interactivo de dos sistemas que deben trabajar en perfecta sintonía: el sistema Óptico del ojo (córnea-pupila-cristalino) y el sistema Neural o Neurorretiniano (retina-nervio óptico-cerebro).²⁶ Análogamente a lo que ocurre con los sistemas ópticos artificiales, el sistema óptico ocular presenta una serie de limitaciones físicas: difracción, dispersión de luz o “scattering” y aberraciones.

La difracción es el primer límite físico del ojo, es un fenómeno característico del comportamiento ondulatorio de la luz experimentado cuando atraviesa una apertura de pequeño tamaño. El “scattering” o dispersión de luz, es la luz reflejada, refractada, difractada o una combinación múltiple las tres debido a las circunstancias del camino óptico.

Las aberraciones de onda que son las que más degradan la imagen retiniana, son la diferencia entre la imagen real formada por un sistema óptico y la imagen perfecta (esférica) o gaussiana, cuanto mayor sea la diferencia entre ambos, mayor será el grado de aberración del sistema. Pueden clasificarse en dos tipos: monocromáticas y cromáticas. Las aberraciones monocromáticas se dan para longitudes de onda específicas del espectro visible y pueden ser clasificadas según el grado de contribución a la degradación de la imagen retiniana (esférica, “trefoil”, coma, etc.). Las aberraciones cromáticas son dependientes del índice de refracción de los medios refractivos del ojo para diferentes longitudes de onda.

La función de aberración del frente de onda presenta la forma de una superficie tridimensional²⁶ (Figura 11) y se cuantifica matemáticamente por un grupo de polinomios perfectamente ortogonales definidos en un círculo. Los polinomios de Zernike se descomponen en aberraciones básicas de bajo (LOA) y alto orden (HOA), y cada término presenta un coeficiente con una magnitud y signo que indica la contribución relativa y dirección que cada término aporta a la aberración Total.

Las aberraciones de bajo orden remiten a errores de refracción: los de primer orden representan un prisma; los de segundo orden, al desenfoco (ametropías: miopía, hipermetropía y astigmatismo) y son fácilmente compensables con gafas graduadas o lentes de contacto. Los términos de orden superior, constituyen los llamados valores aberrométricos de alto orden (HOA) y son significativos en la córnea irregular y por ende del queratocono.

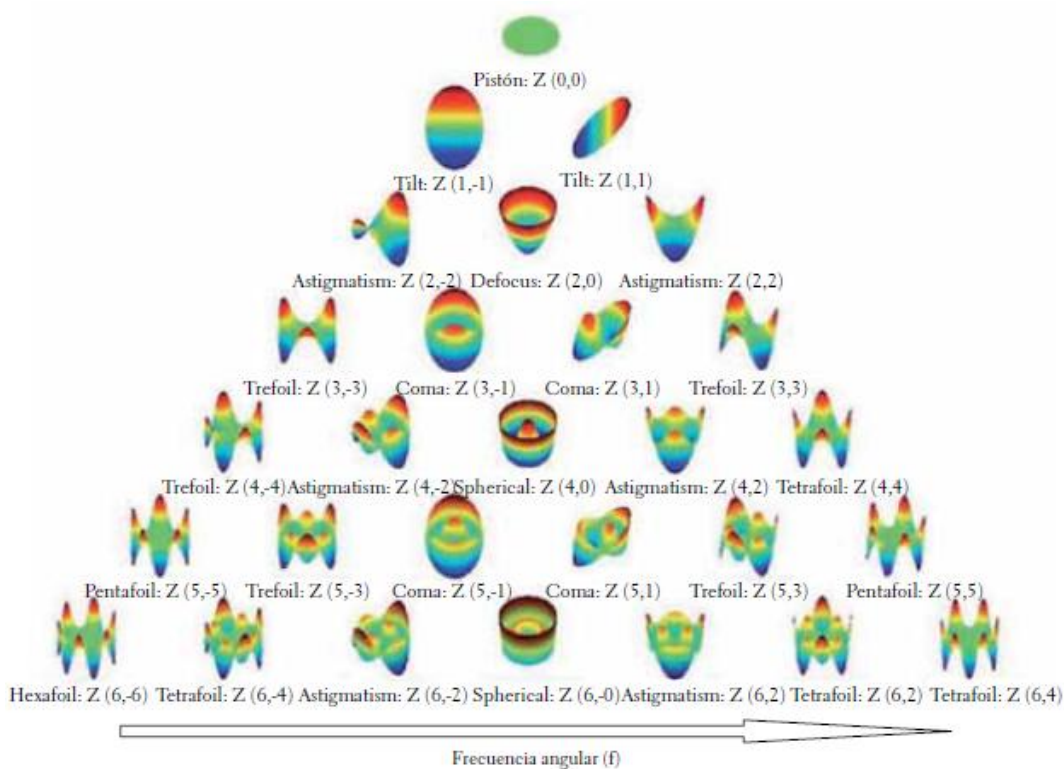


Figura. 11: Mapa a color de los polinomios de Zernike. Gráfica tridimensional y ubicación de cada polinomio
 Extraída de "Entendiendo e interpretando las aberraciones ópticas". Rosario Vidal Olarte²⁶

Las aberraciones ópticas de bajo orden (orden cero, primer y segundo orden) remiten a errores de refracción: las de primer orden representan un prisma; los de segundo orden, al desenfoque (ametropías: miopía, hipermetropía y astigmatismo) pueden ser compensadas con gafas, lentes de contacto, blandas o gas permeables, y cirugía refractiva corneal e intraocular.²⁶

Los términos de orden superior (tercer orden y superiores), constituyen los llamados valores aberrométricos de alto orden (HOA) y son significativos en la córnea irregular y por ende del queratocono, pero no ocurre igual que con las aberraciones de bajo orden, ya que no son compensables con gafa, ni cirugía refractiva intraocular, aunque según su grado sí pueden ser compensadas con lentes de contacto blandas, gas permeables y cirugía refractiva corneal mediante tratamientos guiados²⁵ por aberrometría ocular o corneal. Dentro las HOA distinguimos principalmente: el coma ($Z_3, +/-1$), que es una aberración de tercer orden sin simetría rotacional y que produce imágenes dobles. La aberración esférica ($Z_4, 0$), de cuarto orden, y que indica un desenfoque variable con el diámetro de la pupila y produce halos en las imágenes. El trefoil o astigmatismo triangular, de quinto orden, que puede ser interpretado como un astigmatismo con tres ejes y explicar la razón por la que un astigmatismo podría tener varias soluciones.²³ A partir del quinto orden aparecen las aberraciones de orden superior (Z_5).

Para cuantificar el grado de aberración de un sistema óptico emplearemos los coeficientes de aberración. En este caso, los aberrómetros utilizan entre otros la Raíz Cuadrática Media o Root Mean Square (RMS) (Figura 12, aberrometría topógrafo Sirius), que consiste en una herramienta estadística de la magnitud de una cantidad variable.²⁶ Teóricamente, a mayor número de aberraciones, mayor RMS y por tanto, menor agudeza visual por su repercusión en la imagen retiniana.²⁶

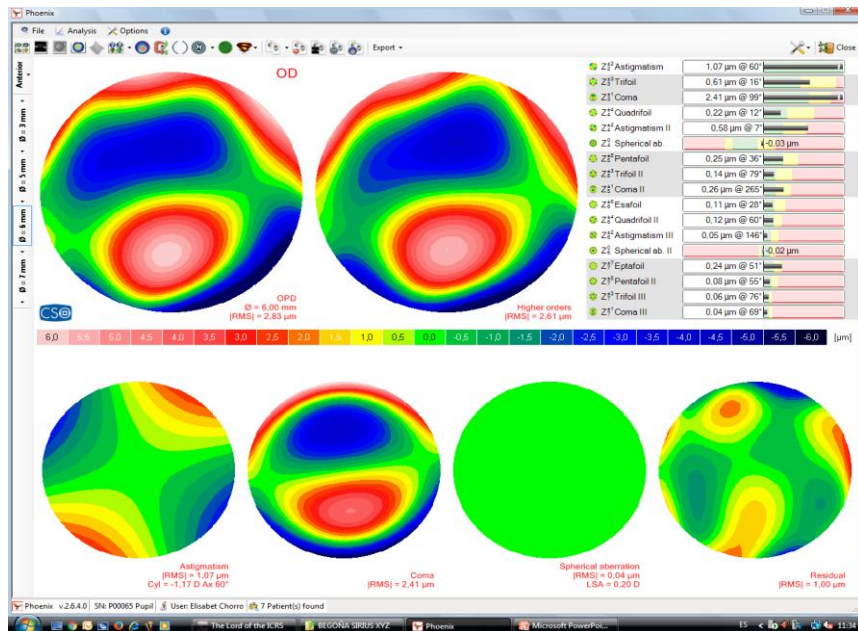


Figura 12: Mapa aberrométrico corneal de un queratocono por el Topógrafo Sirius.

Paradójicamente, varios estudios muestran que en algunos casos las aberraciones ópticas, no solo no suman su teórico efecto negativo sino que a veces, se combinan favorablemente, como por ejemplo la aberración esférica y el desenfoque pueden interactuar favorablemente obteniendo mejor calidad de la imagen retiniana que cada una de ellas por separado.²⁷ Igualmente ciertos niveles de desenfoque y astigmatismo generan mejor rendimiento visual combinados con ciertos niveles de aberración esférica y astigmatismo de segundo orden.²⁷ En el mismo sentido, combinación de coma, trefoil y aberración esférica puede generar un buen rendimiento visual al compensarse con refracción esferocilíndrica de distintas magnitudes y direcciones.²⁷

La función visual viene determinada no solo por la calidad visual de la imagen retiniana o por el “Point Spread Function” (PSF), sino también como ya hemos comentado, por el posterior procesamiento neuronal (Figura 13)

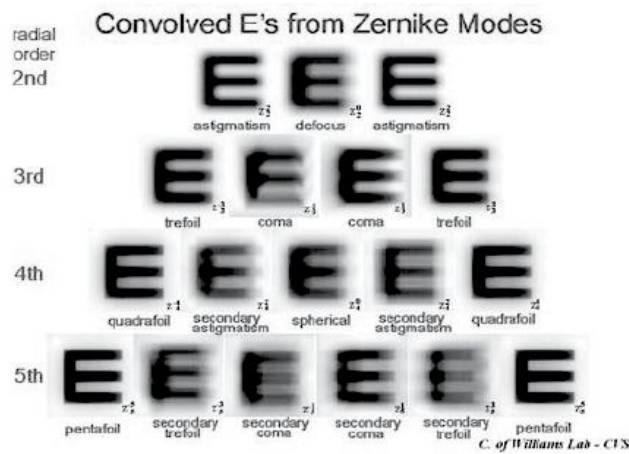


Figura 13: Imagen retinal simulada de los Polinomios de Zernike
 Extraída de “Entendiendo e interpretando las aberraciones ópticas”. Rosario Vidal Olarte²⁶

En un ojo afectado de queratocono, la irregularidad y la degradación corneal serán los principales factores relacionados con la pérdida de función visual (Figura 14, aberrometría topógrafo Sirius).

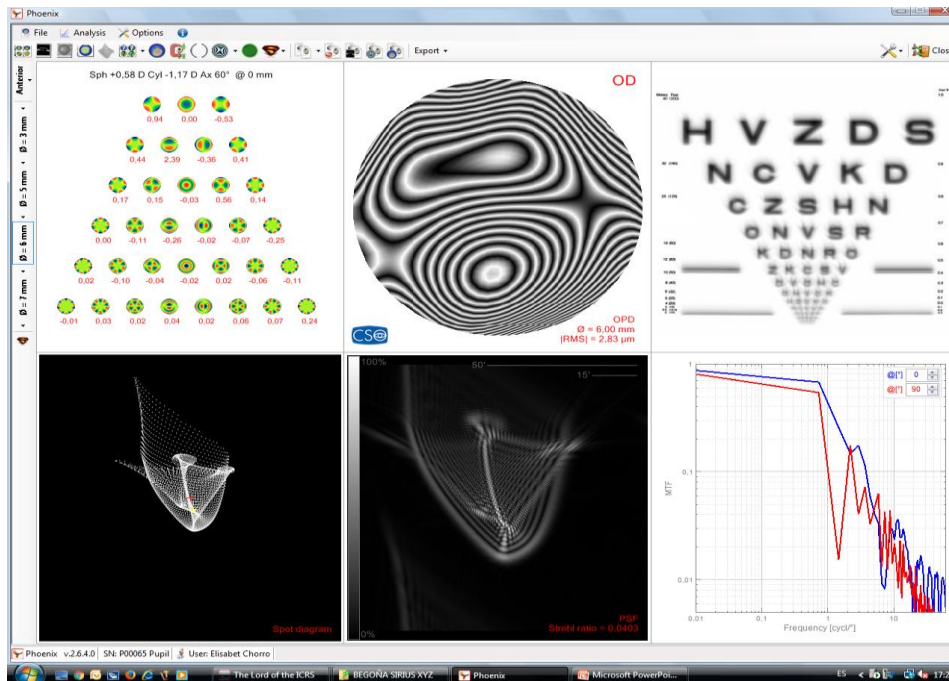


Figura 14: Representación de la calidad visual corneal de un queratocono por el Topógrafo Sirius.

4.2.1.- Función visual en ojos con queratocono pre y post implantación de ICRS

Los factores más habitualmente analizados en las publicaciones científicas sobre queratocono en relación a la función visual son los valores aberrométricos de la superficie corneal anterior, la agudeza visual con alto contraste, tanto sin compensación refractiva como con ella, la agudeza visual compensada de bajo contraste y la función de sensibilidad al contraste compensada.²⁴ Respecto a estudios con ojos implantados con ICRS tras el diagnóstico de queratocono, en lo referente a la función visual, lo habitual ha sido analizar la agudeza visual sin corregir y corregida, los valores refractivos y los valores aberrométricos.²³

Las aberraciones de alto orden son superiores en los pacientes con queratocono que en los pacientes que no padecen dicha patología. Especialmente se observa un incremento de la aberración esférica y del coma debido al descentramiento del cono del queratocono respecto al eje visual.^{16,17}

El estudio de Chen y Yoon mostró la importante influencia del significativo nivel aberrométrico de la superficie corneal posterior, y describieron que el coma de la superficie anterior estaba orientado en dirección inferior-temporal y estaba compensado por el coma en dirección superior-temporal de la superficie posterior. Sin embargo, estos efectos compensadores no se daban en córneas no ectásicas.^{17,23}

De tal forma que Shabayek en sus estudios, encontró una reducción significativa de la HOA tras la implantación de ICRS Keraring, aunque solamente en aquellos ojos con una magnitud de coma preoperatorio mayor a $3\mu\text{m}$. Además no encontraron un cambio significativo en la aberración esférica. Por el contrario Vega-estrada no encontró diferencias significativas en la HOA tras la implantación de ICRS.²³

4.3.- Redes neuronales

Una red neuronal (RN) es un procesador distribuido con una estructura paralela que tiene una tendencia natural a almacenar conocimiento experimental, haciéndolo apto para su uso. No son más que algoritmos matemáticos que se basan en el funcionamiento de las redes neuronales biológicas del cerebro humano,²⁷ pero a diferencia de los algoritmos que son instrucciones previamente programadas, deben ser previamente entrenadas.

La arquitectura de las ANN parte de la organización de los sistemas de procesado en paralelo, es decir, sistemas en los que distintos procesadores están interconectados, de tal forma que el conocimiento es adquirido por la red a través de un proceso de aprendizaje, y ese conocimiento se almacena en los pesos sinápticos (figura 15) o conexiones entre neuronas.^{28,29} Su finalidad por tanto es la de entender la forma en la que los humanos resuelven los problemas y utilizarla para complementar las capacidades de los sistemas de inteligencia artificial.²⁷

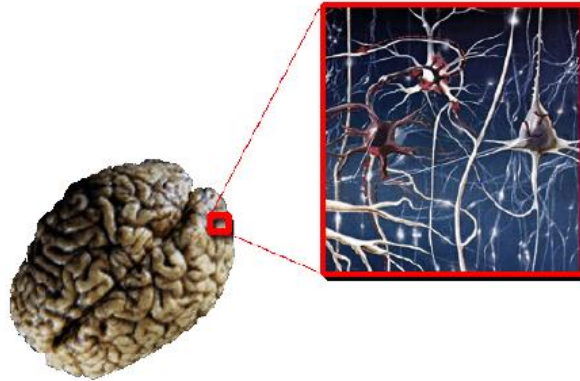


Figura 15: Estructura neuronal (derecha) correspondiente al recuadro rojo representado en el cerebro (izquierda)
 Extraída de "Pattern recognition and neural networks". Ripley, B. (2008)²⁸.

Hasta el momento actual, el uso de redes neurales ha sido objeto de estudio para el diagnóstico de diferentes enfermedades, pero se desconoce su aplicación clínica en el uso y optimización de resultados quirúrgicos en la cirugía del queratocono con ICRS. Actualmente, se desconoce nomograma ideal para este tipo de implante, siendo la misma empresa que proporciona los anillos, la que orienta a los profesionales médicos sobre la posición de los anillos en la córnea, no existiendo actualmente otra alternativa, excepto la experiencia clínico-quirúrgica de cada profesional, que ayude a optimizar los resultados postquirúrgicos en base a las aberraciones ópticas corneales, y agudeza visual.

El análisis de un regresor o modelador en estudio para pacientes con queratocono a los que se les ha aplicado la técnica de implante de anillos intracorneales, no solo ayudaría a optimizar la localización de los implantes de ICRS según su topografía corneal, con el objetivo de proporcionar la máxima ganancia visual tras la colocación de estos, sino que también ayudaría a planificar la estrategia más apropiada en futuros pacientes con queratocono.

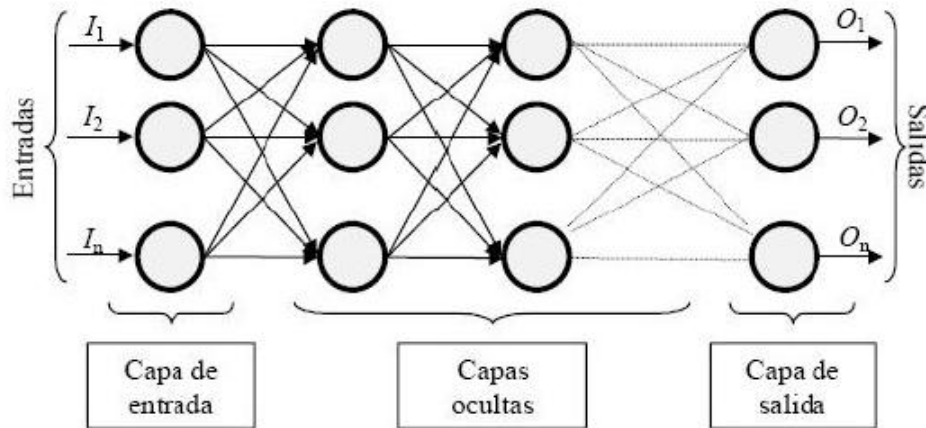


Figura 16: Estructura de una Red Neuronal Artificial.
 Extraída de "Apuntes del Curso: Redes Neuronales Artificiales y sus Aplicaciones". Prof. Xabier Basogain Olabe. Escuela Superior de Ingeniería de Bilbao, EHU²⁷

Habitualmente, cada neurona de la capa oculta de una red neuronal artificial recibe a través de un conjunto de interconexiones ponderadas, una señal de cada una de las neuronas de la capa anterior. Todas estas señales de entrada se combinan en una sola, sobre la que se realiza una operación elemental y cuyo resultado es transmitido a todas las neuronas de la capa siguiente. De esta forma, es sobre la neurona (unidad de procesamiento elemental) sobre la que se fundamenta la operación de la RNA, ya que la combinación de dichas operaciones elementales es la que permite a la red desempeñar una tarea relevante.²⁷

5. HIPOTESIS

Si somos capaces, por medio de repeticiones basadas en conocimientos adquiridos de casos reales con resultados óptimos (mejorar agudeza visual con corrección y aberraciones ópticas de alto y bajo orden) para la cirugía de ICRS Keraring® en el queratocono (clasificado por escala RECTICS), de entrenar una red neuronal (como la del cerebro humano), seremos capaces entonces de planificar la estrategia más apropiada para ese tipo de cirugías en futuros pacientes con el fin de optimizar los resultados postquirúrgicos.

6. OBJETIVO

Describir y realizar una prueba de concepto de la red neural ANN de CSO®, con el propósito de optimizar el tratamiento en pacientes diagnosticados de queratocono con implantes de anillo intraestromal, Keraring®-Intraestromal corneal ring, de Mediphacos –Ophthalmic (ICRS Keraring®)

7. MATERIAL Y METODO

Estudio retrospectivo observacional según base de datos OFTARED (Base de datos Iberia), para queratoconos clasificados por escala RECTICS (Guía de clasificación oficial del queratocono según OFTARED, publicada en 2015) centralizada en el Centro Oftalmológico de Alicante - VISSUM y dirigida por el Profesor Dr. Alió. La Red Temática de Investigación Oftalmológica, OFTARED, representa los esfuerzos colectivos de un buen número de instituciones clínicas, que pretenden mejorar la práctica de la Oftalmología a través de la innovación clínica, guiada en su aplicación práctica por métodos de investigación multicéntricos que generen criterios objetivos de uso.

El trabajo ha sido dirigido por el Dr. Maldonado, y se ha realizado en el departamento de I+D del Centro Oftalmológico Vissum de Alicante, colaborando en el mismo, el Profesor Dr. Don Jorge Alió, director de dicho centro y perteneciente al profesorado de la Universidad Miguel Hernández de Alicante.

Seleccionamos de manera aleatoria y según criterios de inclusión: pacientes con queratocono clasificados según escala RECTICS, con implante de ICRS Keraring® (ICRS, Intraestromal corneal ring, Mediphacos Ophthalmic Professionals, Brasil) basado según nomograma de la casa comercial (Mediphacos Ophthalmic Professionals, Brasil) en la topografía-aberrometría del topógrafo Sirius de CSO™, y con mejora de agudeza visual con corrección (AVcc en escala LOgMar) postoperatoria respecto a la preoperatoria de al menos una línea de visión. La AVcc precirugía y postcirugía, fue tomada en escala logarítmica LogMar, y finalmente expresada en su valor medio, en escala decimal puesto que clínicamente estamos más acostumbrados a interpretarla.

La muestra estuvo compuesta de una serie de 15 pacientes intervenidos exclusivamente y en ausencia de cualquier otra patología y cirugía ocular, de segmentos intraestromales Keraring® (Mediphacos Ophthalmic Professionals, Brasil), asistidos por láser de Femtosegundo Intralase™ (IntraLase FS Laser, Abbott Medical Optics™ Inc) para la realización del túnel estromal, localizado según nomograma del fabricante (Mediphacos Ophthalmic Professionals, Brasil).

Los ICRS Keraring® (figura 17) empleados en este estudio e implantados en una zona óptica de 6mm, son segmentos de sección triangular de 150° de longitud de arco con un agujero en cada extremidad. El material de

los mismos es un tipo de acrílico denominado PERSPEX Q. Tienen un diámetro de 5 ó 6 mm y poseen una base común plana de 600mm, variando el espesor (altura del triángulo) desde 150 a 350mm. Su superficie posterior plana junto a su sección piramidal, en forma de triángulo isósceles, inducen un efecto prismático con idea de reducir el deslumbramiento (Información proporcionada por Mediphacos Brasil Ophtalmic).

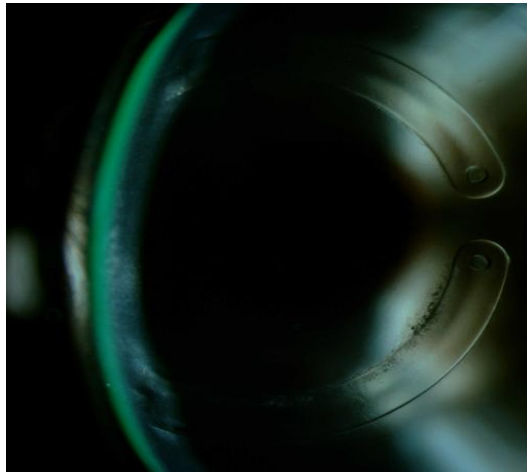


Figura17: ICRS implantados según nomograma de fábrica.

La ubicación, número de implantes y modelo de Keraring (MEDIPHACOS®, Ophthalmic Professionals) a implantar, se realizó a partir del análisis datos preoperatorios:

1. Refracción subjetiva manifiesta.
2. Topografía corneal: mapa axial y paquimétrico, para determinar el espesor corneal mínimo en las zonas ópticas de 5,5 mm y 6,5 mm.
3. Determinar el meridiano corneal más curvo (Sim-K). Comprando si el eje refractivo y topográfico más curvo coinciden o no, porque de no coincidir, escogeríamos el meridiano topográfico.
4. Comparar el espesor del segmento propuesto según el nomograma escogido con la paquimetría mínima obtenida en la zona óptica de 6 mm. El espesor del segmento no debe exceder el 60% de la paquimetría mínima. Si es así, habría que seleccionar un segmento de menor espesor.

Una vez hecho el análisis, se selecciona el meridiano de referencia y determina la estrategia del tratamiento:

- Si $AV_{cc} > 0,4$, el tratamiento se basa en la refracción subjetiva manifiesta, esfera y el cilindro refractivo.
- Si $AV_{cc} < 0,4$ o si la refracción manifiesta no es muy fiable, el tratamiento se basa en los valores queratométricos, se selecciona el meridiano topográfico más curvo o la aberración total de coma.

Mediphacos emplea 3 nomogramas (A, B, C) de implantación basada según el tipo de asimetría corneal (figura 18, imagen de Mediphacos Ophtalmic), es decir, según la zona donde se encuentre la irregularidad corneal respecto al meridiano de referencia queratométrico y en los valores de agudeza visual con corrección (AV_{cc}). De acuerdo con esto, se clasifica cada caso en función de;

Tipo 1: 100% de la zona irregular corneal se encuentra en un lado del meridiano de referencia.

Tipo 2: La distribución de la zona irregular corneal es de aproximadamente 20%/80%.

Tipo 3: La distribución de la zona irregular corneal es de aproximadamente 40%/60%.

Tipo 4: La distribución de la zona irregular corneal es 50%/50%.

Para los casos de tipo 1 y de tipo 2, se indicaría el nomograma A. Para los casos de tipo 3, el nomograma B, y para los de tipo 4, Nomograma C.

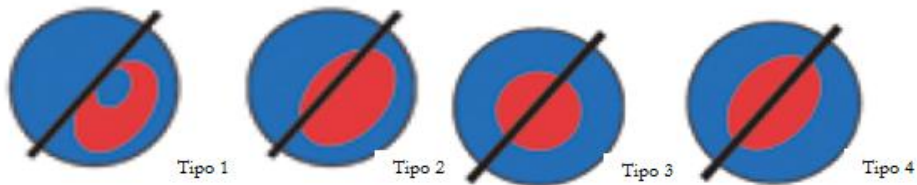


Figura 18: clasificación de la asimetría corneal según la zona donde se encuentre la irregularidad corneal con respecto al meridiano de referencia..

Imagen extraída de brochure MEDIPHACOS®, Ophthalmic Professionals

Una semana antes y un mes tras la cirugía, a todos los pacientes se les realizó un examen oftálmico que incluyó: biomicroscopía, OCT (Cirrus™ HD-OCT de Zeiss) (figura 19), tomografía- aberrometría corneal, refracción con foróptero, toma de AV monocular (test de Snellen a 5m) con la mejor corrección en condiciones fotópicas de iluminación constante. La AVcc se midió en escala logarítmica “LogMar”, y expresada en su valor medio, en escala decimal.

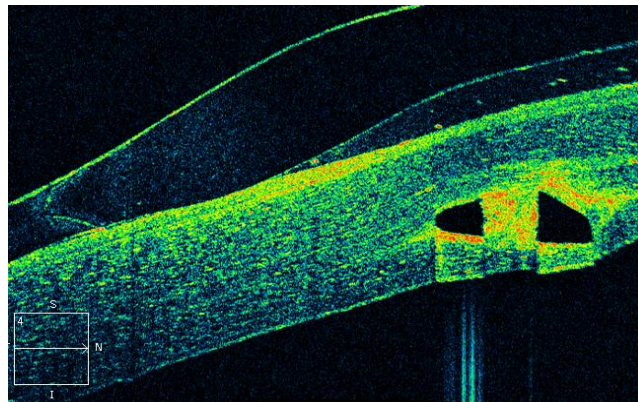


Figura 19: ICRS en paciente con queratocono y LC Híbrida adaptada.

La tomografía- aberrometría corneal se realizaron con el topógrafo de elevación y cámara rotatoria Scheimpflug Sirius de CSO™. Los datos queratométricos fueron registrados en dioptrías (D) a partir de la medida de la queratometría simulada SimK en los 3mm centrales. El astigmatismo queratométrico (K-cyl) se registró en D en los 3 mm centrales junto a la orientación de su eje calculado por el topógrafo. La asfericidad fue calculada a los 4,5 mm (Q45) centrales. Las aberraciones de alto orden (HOA) fueron registradas según su valor de root mean square (RMS) en micras (μm) medidas para un diámetro pupilar de 6mm.

Para la creación de los túneles Intraestromales, se empleó el láser de femtosegundo Intralase™ (IntraLase FS Laser, Abbott Medical Optics Inc.). Al igual que en la técnica manual, marcamos la córnea en el área correspondiente al centro geométrico y seguidamente colocamos el anillo de succión desechable centrado en este punto. A continuación, se coloca el cono para aplanar la córnea y garantizar la correcta distancia entre el cabezal del láser y el punto focal en la córnea. Los túneles son creados en el estroma corneal a una profundidad aproximada del 70-80% de la topografía en la zona donde se va a realizar la disección.

El láser de Femtosegundo Intralase™ (IntraLase FS Laser, Abbott Medical Optics Inc.) (figura 19), es un láser infrarrojo de 1053nm de longitud de onda con el que con gran exactitud se pueden focalizar los pulsos láser en estroma corneal a la profundidad predeterminada deseada respecto a la superficie corneal anterior.

El láser provocará un efecto de fotodisrupción estromal, creando micro burbujas formadas por agua y dióxido de carbono, que son absorbidos por la bomba endotelial. Dichas burbujas al confluir en el mismo espacio, crean planos de disección.



Figura 20:
 a/ Láser de Femtosegundo Intralase™, b/ Túnel intraestromal con Láser de Femtosegundo
 Imagen extraída de extraída información comercial Abbott Medical Inc.

El Topógrafo aberrómetro (figura 20, extraída de brochure Oftaltech) empleado para el análisis corneal, y entrenar la red neural, fue el Topógrafo corneal Sirius de CSO™, que es un tomógrafo basado en cámara Scheimpflug rotatoria asociada a 22 discos de plácido para el análisis completo corneal. Dispone de dos cámaras, una central que trabaja con el disco de Plácido, y otra que hace la función de Scheimpflug, con 180° de rotación que cubre los 360° gracias a que cada línea de exploración cubre el diámetro completo del ojo, más allá de los dos limbos esclerocorneales y a que la cámara central realiza un seguimiento del punto de fijación. Adquiere 25 imágenes en menos de un segundo, analizando 21.632 puntos para cara anterior, y 16.000 puntos para cara posterior, expresándolo en diferentes mapas de curvatura axial y tangencial (anterior y posterior), de refracción equivalente, de refracción anterior y posterior, de elevación anterior y posterior, paquimétrico y aberrométrico. El mapa aberrométrico se obtiene valorando el mapa de elevación anterior, descomponiendo los diferentes polinomios de Zernike y aislando las aberraciones de alto y bajo orden, por separado. Proporciona un resumen de calidad visual con simulación de visión, teniendo en cuenta diferentes tamaños pupilares, de 2 a 8 mm. Además dispone de programación para la planificación quirúrgica de anillos intracorneales con selección personalizada de número de anillos, grosor de implante, zona óptica, basado en la elección a tratar del astigmatismo queratométrico o comático. A parte proporciona informes para diagnóstico y seguimiento del queratocono, análisis de glaucoma, pupilometría, densitometría cristalino y glándulas de Meibomio.

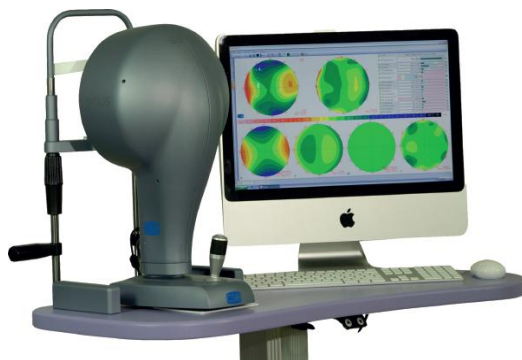


Figura 21: Topógrafo Sirius

Los datos clínicos en términos de topografía y aberrometría corneal usados para el entrenamiento de la red neuronal ANN con los ICRS Keraring®, fueron los valores del XYZ file exportados del Topógrafo Sirius de CSO™ e importados al programa Lord of the ICRS de CSO™ para poder trabajar y entrenar a la red neuronal ANN. De esta manera, se pretende con ello probar un modelo capaz de predecir la ganancia de visión, en términos de topografía y aberrometría corneal, en base a conocimientos adquiridos de casos reales (comparativa de datos y resultados pre-postcirugía) y su aplicación en cirugía del queratocono con implantes intraestromales que optimicen los resultados postquirúrgicos.

El modelo de red neuronal ANN de CSO™ que se está desarrollando en el Centro Oftalmológico Vissum de Alicante en colaboración con CSO™, se entrena con algoritmos de aprendizaje o retro propagación. Este modelo de perceptor multicapa o “red back”, emplea un aprendizaje supervisado, por lo que se le debe proporcionar ejemplos de entradas con sus respectivas salidas de pacientes ya implantados.

Por tanto se importaron a la RN topografías y aberrometrías preoperatorias y postoperatoria en XYZ file, de casos con éxito según criterios de inclusión, indicándole anillos empleados (modelo, localización, y cantidad, según el nomograma de Mediphacos Brasil para ICRS Keraring®), para su aprendizaje acumulativo y asociativo de los valores preoperatorios y postoperatorios obtenidos, y con el objetivo de que en sucesivas pruebas vaya acumulando experiencia basada en éxito real y poder a posteriori utilizarla en nuevos casos para optimizar los resultados postquirúrgicos.

En nuestra prueba de concepto, se importó la topografía-aberrometría preoperatoria (XYZ file) e indicó que ICRS Keraring® según nomograma se implantaron, dándonos la RN como resultado una simulación topográfica y aberrométrica, que comparamos con los resultados reales al mes postcirugía, de cada uno de nuestros casos. Valorando entonces, si lo simulado por la RN en datos topoaberrométricos, se asemejaba al resultado postquirúrgico real, y por tanto si hubiera sido válida su indicación de implantación de ICRS Keraring®.

Los datos pre- y post-operatorios a analizar en datos topoaberrométrico son;

- Queratometría simulada (SimK) en los 3mm centrales (SimK1, SimK2 y SimKm)
- Aberrometría corneal en pupilas de 6mm; RMS total y comático. Calidad visual indicada por el valor del Point Spread Function (PSF).

Los datos de las variables se recogieron en una hoja de cálculo de Excel y se tabularon disponiendo las variables en columnas y los datos de cada paciente en filas. A posteriori el análisis estadístico fue realizado usando el programa informático SPSS Versión 23 de IBM.

La normalidad de las variables se analizó utilizando la prueba de Shapiro–Wilk. Para las distribuciones paramétricas se expresaron los descriptivos como medias y su desviación estándar. La analítica inferencial se realizó mediante una prueba T pareada. La significación estadística se consideró para p-valores <0,05 en el análisis bilateral.

8. RESULTADOS

Seleccionamos de manera aleatoria 15 pacientes con queratocono clasificados según escala RECTICS, con implante de ICRS Keraring® y según criterio de inclusión con mejora de agudeza visual con corrección postoperatoria respecto a la preoperatoria, de al menos una línea de visión. La muestra estuvo compuesta por una serie de 8 hombres y 7 mujeres, todos ellos pacientes del Centro Oftalmológico Vissum de Alicante.

Los modelos de ICRS implantados en toda la muestra fueron los Keraring®, siendo el modelo SI.6 el más implantado con un 80% de implantes respecto al modelo SI.5 que tan solo se implantó un 20%. Del 100% de la muestra, un 61% tenía doble implante (2 anillos) y un 39% un solo implante (un anillo).

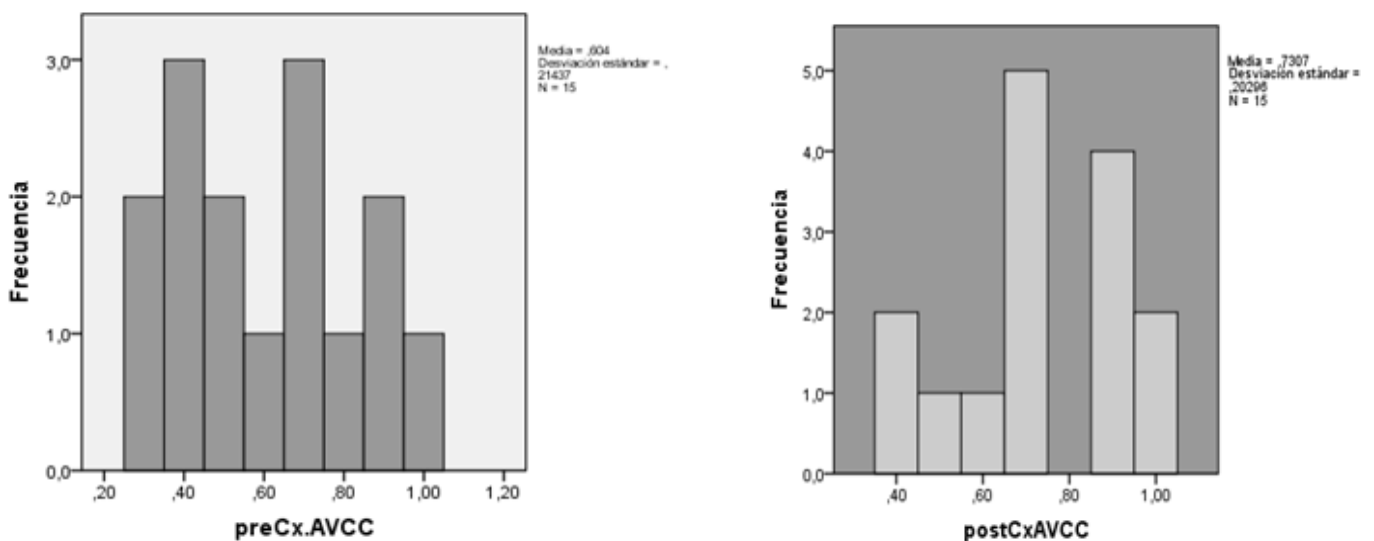
Una vez implantados los anillos Keraring® según nomograma de Mediphacos y al mes de la cirugía, valoramos la refracción residual según la parte esférica, y el astigmatismo queratométrico según topografía corneal (tabla 8).

La esfera media pre-postcirugía (ver tabla 8) se reduce en valor absoluto 1.50D, teniendo además en cuenta que la desviación estándar preoperatoria es bastante grande y mayor que la postquirúrgica. Se cree que puede ser debido a la variabilidad y valores altos de las HOA en córneas queratócónicas que a posterior regularización corneal, se ven reducidas considerablemente (ver tablas 9 RMS Total pre-post y 10 RMS Coma pre-post).

Por otro lado, el astigmatismo corneal topográfico (tabla 8) también disminuye en casi 1.25D. Resultando una AVcc media preoperatoria de 0.6 ± 0.2 , mejorada versus la postcirugía en una línea más de visión, AVcc media postoperatoria de 0.7 ± 0.2 . Veáanse las gráficas 1 y 2, donde se puede ver la distribución de AVcc precirugía desplazada hacia valores medios superiores tras la cirugía según AVcc postcirugía.

	Media	N	Desviación estándar	Media de error estándar
preCx AVcc	0,60	15	0,21	0,05
postCx AVcc	0,73	15	0,20	0,05
preCx CILINDRO	-4,08	15	1,77	0,46
postCx CILINDRO	-2,83	15	1,45	0,37
preCx ESFERA	-2,05	15	4,22	1,09
postCx ESFERA	-0,58	15	1,47	0,38

Tabla 8: valores medios Pre-Posquirúrgico con nomograma del defecto refractivo; esfera y cilindro corneal, y AVcc media.



Gráfica 1 y 2: distribución de la AVcc precirugía VS. postcirugía con nomograma.

Al mes de la cirugía según ICRS con nomograma, se valoró el cambio aberrométrico del RMS total pre-postcirugía (tabla 9), y se observó cómo había disminuido ($RMSm\ T\ Post=3,77\mu$) respecto al preoperatorio ($RMSm\ T\ Pre=4,73\mu$), aunque no fuera estadísticamente significativo ($P= 0,057$).

	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
preCx.RMS Total	2,13	7,80	4,73	1,45
postCx.RMS Total	2,03	8,35	3,77	1,80
Dif. Pre-Post RMS T	-2,93	3,73	0,96	1,65

Tabla 9: variación RMS total pre-postcirugía con nomograma (N=15)

La reducción del valor total aberrométrico postcirugía programada con nomograma, se debe a la disminución estadísticamente significativa ($p= 0,023$) de la principal aberración presente en el queratocono, el coma, que como se muestra en la tabla 10, se ve como se reduce en casi 1μ de RSM Total medio comático pre-post implantes con nomograma.

	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
Pre.RMS Coma	1,48	6,86	3,92	1,33
Post.RMS Coma	0,57	7,82	3,11	1,87
Dif. Pre-post RMS Coma	-2,45	2,28	0,80	1,23

Tabla 10: variación RMS Total Comático pre-postcirugía con nomograma. (N=15)

Como se muestra en la siguiente tabla 11, de manera general la queratometría simulada central a 3mm, (SimK1, SimK2, SimKm) prequirúrgica versus la postquirúrgica con nomograma, se aplanan, produciendo un cambio queratométrico de valores más planos que se pueden ver reflejados en un menor valor esférico miópico (tabla 8). Este cambio, pese a ser importante, no fue estadísticamente significativo.

De los valores de Simk representados en la tabla 11, el mayor cambio se produce en la SimK2 o queratometría más curva, que es la que más se aplanan. Este hecho es debido a que según el nomograma, los ICRS se implantan sobre el meridiano más curvo para aplanarlo e intentar aproximarlos al meridiano más plano o SimK1, reduciendo así el astigmatismo topográfico (véase tabla 8).

	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar	Significación estadística
preCx. SimK1	39,02	49,35	45,13	3,33028	
postCx.SimK1	36,99	48,66	43,72	2,88274	
Dif. PRE-POST SimK1	-2,03	0,69	-1,40	3,18246	0,10
preCx.SimK2	39,00	59,83	49,41	4,39348	
postCx.SimK2	35,35	52,82	44,08	11,08162	
Dif. PRE-POST SimK2	-3,65	-7,01	-5,33	11,48231	0,94
preCx.SimKm	37,11	51,21	44,16	11,04191	
postCx.SimKm	40,52	51,07	45,34	2,86057	
Dif. PRE-POST Km	-3,41	-0,14	-1,17	11,79239	0,705

Tabla 11: variaciones queratométricas, K1, K2 y Km. (N=15)

Una vez analizados los principales resultados postquirúrgicos según el nomograma indicado por la casa comercial, se comparó entonces los resultados, para un mismo paciente e ICRS, simulados por la RN en valores de aberrometría y topografía.

Previamente dicha red fue entrenada para su aprendizaje a partir de casos previos que se le introdujeron como entradas de topografía y aberrometría de pacientes con óptimos resultados postoperatorios. Una vez imputada la entrada, se le indicó a la RN las características de los Keraring® implantados con buen resultado quirúrgico, para entrenarla y que en sucesivos casos con similares características topo-aberrométricas, genere una salida igual o mejor, que optimice la imlantación de los ICRS con un mejor resultado.

Por tanto, según resultados de ICRS implantados con nomograma, versus los simulados por la RN ANN para un mismo paciente según su topografía y aberrometría importada (XYZ file), se observó tal como se puede ver en la tabla 12, que de manera general en ambos grupos se produjo un ligero cambio queratométrico en los 3mm centrales (SimK1, SimK2, SimKm).

La córnea según resultados de la RN, se aplanó ligeramente sobretodo en la SimK1. Topográficamente, no hemos encontrando diferencias significativamente estadística entre ambos grupos en los valores de SimK2 (p=0,07) y SimKm (p=0,1). Sin embargo, sí hubo diferencias significativas respecto a K1 entre ambos grupos (p=.0,046)

	postCx_SimK1	postCx_SimK1 RN	postCx_SimK2	postCx_SimK2 RN	postCx_SimKm	postCx_SimKm RN
	Media	43,72	42,90	44,08	46,26	45,34
Desviación estándar	2,88	2,67	11,08	3,17	2,86	2,62
Media de error estándar	0,74	0,69	2,86	0,81	0,73	0,67

Tabla 12: variaciones queratométricas, SmK1, SimK2 y SimKm postcirugía según nomograma vs. RN (N=15)

-Aberrométricamente, nomograma versus RN, no hemos encontrando diferencias significativas entre ambos grupos en el valor del RMS Total (p=0,1) y RMS Comático (p=0,249), además los valores medios en ambos grupos son muy similares.

La disminución del RMS de las HOA totales, es debido a la disminución del coma postoperatorio tras los implantes ICRS en casi 0,6μ, ya sea el medido real o el simulado por la RN.

Al valorar la calidad visual mediante el PSF del sistema según nomograma versus RN, el valor simulado y real es prácticamente elmismo, y no se encontraron diferencias estadísticamente significativas al respecto (PSF p=0,887).

	PSF SIRIUS PostCx	PSF RN	RMS PostCx	RMS RN	RMS COMA PostCx	RMS COMA RN
	Media	0,05	0,05	3,77	3,65	3,11
Desviación estándar	0,03	0,03	1,88	1,87	1,88	1,89
Media de error estándar	0,01	0,01	0,48	0,48	0,48	0,49

Tabla 13: Valores medios del RMS Total y comático total, así como del PSF, al ser medidos tras el implante con el Topógrafo Sirius, y calculados de manera teórica con la RN ANN. (N=15)

9. DISCUSION

La principal importancia de la córnea reside, desde el punto de vista refractivo, en que aporta más de las dos terceras partes de la potencia refractiva total del dioptrio ocular. Siendo el queratocono una enfermedad degenerativa, progresiva, bilateral y de origen multifactorial, y una de las ectasias más frecuentes,^{1,7} hay un

especial interés en el desarrollo y percepción de las diferentes técnicas no solo para su diagnóstico precoz y diferencial, sino también para la mejora y optimización de una de sus principales tratamientos, los ICRS.¹⁸

Las redes neuronales artificiales actuales intentan únicamente reproducir de forma simplificada los mecanismos más básicos del cerebro humano. No se trata de reproducir el cerebro humano en su totalidad sino que se centran en mecanismos de resolución de problemas individuales.²⁸

La funcionalidad por tanto de estas redes neuronales es la de entender la forma en la que los humanos resuelven los problemas y utilizarla para complementar las capacidades de los sistemas de inteligencia artificial.²⁷

Los ICRS Keraring® utilizados en este trabajo, se han implantado; ubicación, elección del anillo y número, a partir de un análisis basado en datos preoperatorios previos presentes en la topografía (Simetría, Axialidad, Asfericidad) y aberrometría corneal de bajo y alto orden. Con dichos datos, se definió el nomograma generado por parte de los fabricantes y cirujanos, siguiendo así unos criterios de implantación dependientes de cada resultado, y que intentan basados en ellos, predecir en siguientes cirugías el resultado final.

Teóricamente, según estudios basados en ICRS en general, estos implantes ayudan a regularizar y aplanar la córnea central.²⁹ Por lo que conforme a nuestro análisis de resultados, al mes de la cirugía según nomograma versus la simulación por la RN, en términos de topografía y aberrometría corneal, se describió una aplanación central sugerida en ambos casos, por un cambio queratométrico dentro de los 3mm centrales, además de una reducción de las aberrometrías HOA y del astigmatismo corneal. Lo que significa que si se hubiera empleado la RN para programar la cirugía, hubiéramos conseguido como mínimo, el mismo resultado que con los nomogramas indicados por la casa comercial (Mediphacos).

Por tanto, si la red neural ANN (Lord of de ICRS de CSOTM), es un programa cuyo objetivo, es el de proporcionar al oftalmólogo información clínica sobre cómo, dónde y qué implante emplear en la cirugía, y simular topo-aberrométricamente, diferentes resultados postquirúrgicos según el tipo de implante etc podemos decir, que según nuestra prueba de valor, es una herramienta que podría llegar a ser de gran utilidad para el oftalmólogo en la toma de decisiones y planificación quirúrgica en este tipo de intervenciones.

Respecto a la técnica empleada en la creación del túnel estromal, todos los pacientes fueron intervenidos con láser de femtosegundo Intralase™, por tanto no podemos comparar los resultados a nivel topográfico y aberrométrico para entrenar mejor o peor nuestra red neural según técnica manual versus asistida con femtosegundo. En teoría, el láser de femtosegundo genera una disección estromal más precisa y controlada en comparación con la disección manual. Sin embargo, si hablamos de parámetros visuales y refractivos, la mayoría de los estudios que se han llevado a cabo¹⁸ coinciden en que ambas técnicas proporcionan resultados similares en los casos de implante de ICRS para el tratamiento del queratocono. Si bien es cierto, algunos estudios, han encontrado peores valores aberrométricos en la técnica manual que infiere un mayor grado de irregularidad superficial.³⁰ Con femtosegundo, la técnica es más simple, rápida, mínimamente invasiva y por tanto menos traumática con una disección más uniforme, con resultados más consistentes, menos pacientes con disconfort postoperatorio, más rápida recuperación visual, menor riesgo de infección y profundidad más precisa.^{18,30}

Una de las limitaciones que hemos encontrado, radica principalmente en el tamaño muestral que se manejó, ya que fue pequeño, bien por la limitación de tiempo y/o por la falta de datos completos en toda la muestra aportada. Por lo que finalmente se planteó el estudio como una prueba de concepto y posible estudio piloto, ya que aunque los datos no fueron concluyentes ni estadísticamente significativos, sí mostraron una tendencia que sugiere una posible mejora sobre la implementación del nomograma aportado por la casa comercial.

Por otro lado, el tiempo de seguimiento de nuestra muestra ha sido muy corto, ya que tras una cirugía de ICRS, no hay una estabilidad de datos y óptimos resultados hasta pasados casi los 3 meses,²⁴ y nosotros limitamos el seguimiento de nuestra muestra a un mes pos cirugía.

También es cierto que el tiempo que se debería realmente emplear con una muestra adecuada sería largo en el tiempo debido al seguimiento completo de cada paciente y a las medidas a recoger de datos preoperatorios y postoperatorios, con su posterior análisis, para así poder optimizar cada cirugía, ya que nuestro fin, en

comparación con el nomograma convencional, es el de por medio de la red neural ANN, una vez entrenada y validada, aportar de una manera rápida y eficaz, un nomograma basado en la experiencia y en buenos resultados. No obstante, considero que para hacer más predecible la cirugía, y todavía optimizar más los nomogramas futuros entrenados con la RNA ANN, no me basaría en resultados subjetivos como la mejora de AVcc postcirugía, sino que a las pruebas objetivas iniciales las acompañasen otras medidas como la biomecánica de la córnea, ya que dichos valores junto a la queratometría están directamente relacionados con el resultado de la cirugía. Piñero et al mostraron la importancia de factores como la histéresis corneal (CH) y el factor de resistencia corneal (CRF).²¹

Como trabajo futuro se propone un estudio prospectivo con un mayor número de pacientes subagrupados según grado de evolución del queratocono y teniendo en cuenta otras medidas biomecánicas influyentes en la evolución de la enfermedad y del propio resultado. Estos análisis nos han servido de gran ayuda para significar las variables más representativas en la ganancia de visión tras el implante de los anillos intracorneales en el paciente con queratocono.

10. CONCLUSION

La validación teórica como prueba de concepto de la RN ANN ha sido efectiva según lo analizado, ya que entre ambos grupos los datos comparados son similares sin haber diferencias estadísticamente significativas. Por tanto, sí es de esperar que este modelador ayude a los profesionales médicos a planificar la estrategia más apropiada en futuros pacientes con dicha enfermedad, optimizando su posición y localización, así como poder valorar la simulación de la ganancia de calidad visual teórica que se obtendría tras la intervención quirúrgica.

11. BIBLIOGRAFIA

- 1.- Peris-Martinez C, Ausín-González E. "Concepto de ectasia corneal". En: Cezón-Prieto J (ed). Técnicas de modelado corneal: desde la ortoqueratología hasta el cross-linking. SECOIR, 2009. p. 163-179.
- 2.- Binder PS. "Ectasia after laser in situ keratomileusis". J Cataract Surg. 2003. Vol.29 p.2419-2429.
- 3.- Velarde-Rodríguez JL. "Queratocono subclínico en paciente portador de lente de contacto, candidato a cirugía refractiva: 20 meses de seguimiento topográfico". Revista española de oftalmología. 2000. Tomo X.
- 4.- Rabinowitz, Y.S., "Keratoconus". Surv Ophthalmol, 1998. 42(4): p. 297-319.
- 5.- Davidson AE, Hayes S, Hardcastle AJ, Tuft SJ. "The pathogenesis of keratoconus". Eye. 2013.
- 6.- Kennedy RH, Bourne WM, Dyer JA. "48-year clinical and epidemiologic study of keratoconus". Am J Ophthalmol 1986; 101:267-73.
- 7.- Barraquer RI, de Toledo M, Torres E. "Distrofias y degeneraciones corneales". 2004-ISBN: 84-7179-313-X
- 8.- Krachmer JH, Feder RS, Belin MW. "Keratoconus and related non inflammatory corneal thinning disorders". Surv Ophthalmol 1984; 28: 293-322.
- 9.- Lema I. "Bases Fisiopatogénicas del Queratocono". Congreso de Queratocono, Pontevedra (España), Noviembre 2010
10. Cremona F. "Biomicroscopía del queratocono". En: Albertazzi RG, editor. Queratocono: Pautas para su diagnóstico y tratamiento. Buenos Aires: Ediciones Científicas Argentinas; 2010. p. 99-111.
11. Pinero DP, Nieto JC, Lopez-Miguel A. "Characterization of corneal structure in keratoconus". Journal of cataract and refractive surgery. 2012;38(12):2167-2183.
12. Malik NS, et al. "Ageing of the human corneal stroma: structural and biochemical changes". Biochim Biophys Acta. 1992. Vol.1138 p.222-228.
- 13.- Merayo-Llodes J, Pérez-Merino P, Cortés N, et al. "Conceptos actuales en biomecánica corneal". En: Cezón-Prieto J (ed). Técnicas de modelado corneal: desde la ortoqueratología hasta el cross-linking. SECOIR, 2009. p. 35-44.
- 14.- Muller LJ, Pels E, Vrensen GF. "The specific architecture of the anterior stroma accounts for maintenance of corneal curvature". Br J Ophthalmol. 2001. Vol. 85 p. 437-443.
- 15.- Varssano D, Kaiserman I, Hazarbasanov R. "Topographic patterns in refractive surgery candidates". Cornea 2004; 23: 602-607.
- 16.- Tomás J, Cornejo LM. "Pruebas diagnósticas y tratamiento Quirúrgico del queratocono". Departamento de Ciencias Visuales. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de La Salle. Bogotá,
- 17.- Cheng X, Bradley A, Ravikumar S, Thibos LN. "Visual impact of Zernike and Seidel forms of monochromatic aberrations". Optometry and vision science: official publication of the American Academy of Optometry. 2010;87(5):300-312.
- 18.- "Guía del queratocono". Ediciones Universidad de Navarra S.A. Navarra. Ciencias de la salud. Primera edición, febrero 2015, pag.25-27
- 19.- Dr. Eberhard Spoerl et al. "Safety of UVA-Riboflavin Cross-Linking of the córnea". Córnea 2007; 26: 385 -389.
- 20.- McDonal MB, Hersh PS, Manche EE, et al. "Conductive keratoplasty for the correction of low to moderate hyperopia: U.S. clinical trial 1-year results on 355 eyes". Ophthalmology. 2002. Vol. 109 p. 1978-1989
- 21.- Ortiz D, Pinero D, Shabayek MH, Arnalich-Montiel F, Alio JL. "Corneal biomechanical properties in normal, postlaser in situ keratomileusis, and keratoconic eyes". J Cataract Refract Surg. 2007 Aug;33(8):1371-5
- 22.- Barraquer JL. "Cirugía Refractiva de la Córnea". Instituto Barraquer de América- Bogotá, Tomo I, 1989
- 23.- Malváiz-Ontiveros R. "Análisis de capacidad visual y refracción postcolocación de anillos intraestromales en pacientes con queratocono" Rev. Mex. Oftalmol; Enero-Febrero 2009; 83(1):6-10.
- 24.- Ruckhofer J, Stoiber J, Alzner E, Grabner G. "One year results of European Multicenter Study of intrastromal corneal ring segments. Part 2: complications, visual symptoms, and patient satisfaction". J Cataract Refract Surg. 2001Feb;27(2):287-96.
- 25.- Anastasios John Kanellopoulos AJ, Perry S. Binder. "Management of Corneal Ectasia After LASIK With Combined, Same-day, Topographyguided Partial Transepithelial PRK and Collagen Cross-linking: The Athens Protocol". Journal of Refractive Surgery • Vol. 27, No. 5, 2011
- 26.- Vidal R "Entendiendo e interpretando las aberraciones ópticas". Ciencia. tecnología. salud. vision. ocul. Julio-diciembre 2011. Vol. 9, no. 2, pp. 105-122
- 27.- Basogain X. "Redes Neuronales Artificiales y sus Aplicaciones". Escuela Superior de Ingeniería de Bilbao, EHU. Apuntes curso 2016.
- 28.- Ripley, B. (2008). "Pattern recognition and neural networks". Cambridge Univ Pr.
- 29.- Colin J, Cochener B, Savary G, Malet F. "Correcting keratoconus with intracorneal rings". J Cataract Refract Surg. 2000; 26(8): 1117-1122.
- 30.- Coskunseven E, Kymionis GD, Tsiklis NS, Atun S, Arslan E, Siganos CS, et al. "Complications of intrastromal corneal ring segment implantation using a femtosecond laser for channel creation: a survey of 850 eyes with keratoconus". Acta Ophthalmol. 2011 Feb;89(1):54-7.

12. 12. ANEXOS

12.1.- ACEPTACION DEL ESTUDIO POR PARTE DE LA COMISION DE INVESTIGACION



Universidad de Valladolid



COMISION DE INVESTIGACION

Dña. M^a Paz García García como **Secretaria de la Comisión de Investigación** del Instituto Universitario de Oftalmobiología Aplicada (IOBA) de la Universidad de Valladolid,

CERTIFICA

Que el proyecto de TFM "REDES NEURALES EN PACIENTES CON QUERATOCONO E IMPLANTE DE ANILLO INTRAESTROMAL KERARING®" de la alumna **Begoña Díez** con número de registro: 004/2017, ha sido revisado en la última reunión de la Comisión de Investigación de 18 de mayo de 2017.

Y para que así conste expido el presente certificado.

En Valladolid, a 24 de mayo de 2017

Fdo.: M^a Paz García García
Secretaria de la Comisión de Investigación



AUTORIZACIÓN DEL TUTOR PARA LA EXPOSICIÓN PÚBLICA DEL TRABAJO DE FIN DE MÁSTER

(Art. 6.2 del Reglamento de la UVA sobre la Elaboración y Evaluación del Trabajo Fin de Máster)

D./Dña. MIGUEL JOSE MALDONADO LOPEZ.....

en calidad de Tutor/a del alumno/a

D. /Dña. .BEGOÑA DIEZ GONZALEZ.....

del Máster en:INVESTIGACION EN CIENCIAS DE LA VISION.....

Curso académico:2016/2017.....

CERTIFICA haber leído la memoria del Trabajo de Fin de Máster titulado

."REDES NEURALES EN PACIENTES CON QUERATOCONO E IMPLANTE DE ANILLO INTRAESTROMAL KERARING®"

.....
.....
....."

y estar de acuerdo con su exposición pública en la convocatoria de JULIO.....

(indicar julio o septiembre)

En a 14 de JULIO de 2017.....

Vº Bº

Fdo.: MIGUEL JOSE MALDONADO LOPEZ.....

El/La Tutor/a

