



UNIVERSITAT  
POLITÈCNICA  
DE VALÈNCIA

Tesis Doctoral

APLICACIÓN DE MÉTODOS DE APRENDIZAJE  
AUTOMÁTICO A LA PLANIFICACIÓN DE LA  
CIRUGÍA DE IMPLANTE DE ANILLOS  
INTRACORNEALES EN PACIENTES CON  
QUERATOCONO

Realizada por  
María Ángeles Valdés Mas

Dirigida por  
Dra. María José Rupérez Moreno  
Dr. José David Martín Guerrero

DEPARTAMENTO DE INGENIERÍA ELECTRÓNICA  
UNIVERSIDAD POLITÉCNICA DE VALENCIA

Valencia – Diciembre, 2014



Aplicación de métodos de aprendizaje automático a la  
planificación de la cirugía de implante de anillos  
intracorneales en pacientes con queratocono

María Ángeles Valdés Mas, Diciembre 2014





UNIVERSITAT  
POLITÈCNICA  
DE VALÈNCIA

Dpt. de Ingeniería Electrónica.

La ingeniera en Telecomunicaciones Dña. María Ángeles Valdés Mas ha realizado bajo nuestra dirección el trabajo titulado “Aplicación de métodos de aprendizaje automático a la planificación de la cirugía de implante de anillos intracorneales en pacientes con queratocono”, que se presenta en esta memoria para optar al grado de Doctor.

Para que así conste a los efectos oportunos, firmamos el presente certificado, en Valencia, Diciembre de 2014.

---

María José Rupérez Moreno

---

José D. Martín Guerrero

Dña. MARÍA JOSÉ RUPÉREZ MORENO, Doctora por la Universitat Politècnica de València. Instituto Interuniversitario de Investigación en Bioingeniería y Tecnología Orientada al Ser Humano. Universitat Politècnica de València.

D. JOSÉ DAVID MARTÍN GUERRERO, Doctor por la Universitat de València, Profesor Titular del Departamento de Ingeniería Electrónica de la Universitat de València.



---

Tesis Doctoral: APLICACIÓN DE MÉTODOS DE APRENDIZAJE  
AUTOMÁTICO A LA PLANIFICACIÓN  
DE LA CIRUGÍA DE IMPLANTE  
DE ANILLOS INTRACORNEALES EN  
PACIENTES CON QUERATOCONO

Autor: MARÍA ÁNGELES VALDÉS MAS

Directores: Dra. MARÍA JOSÉ RUPÉREZ MORENO  
Dr. JOSÉ DAVID MARTÍN GUERRERO

---

El tribunal nombrado para juzgar la Tesis Doctoral arriba citada, compuesto por los señores:

Presidente: \_\_\_\_\_

Vocal: \_\_\_\_\_

Secretario: \_\_\_\_\_

Acuerda otorgarle la calificación de \_\_\_\_\_

Para que así conste a los efectos oportunos, firmamos el presente certificado.

Valencia, Diciembre 2014





# Agradecimientos

Me gustaría dar las gracias a todas las personas que de una manera u otra han contribuido a la realización de esta tesis. Especialmente a mis directores: M<sup>a</sup> José y José, por su paciencia y confianza en mí.

También quería agradecer a Mariano Alcañiz, director de Labhuman y en general a todo el grupo por permitirme realizar esta tesis con ellos. Dar de forma especial las gracias a todas las personas del grupo de modelos deformables por su apoyo y ayuda en todo momento, a Carlos, Fran, Miguel y Juan Antonio. Gracias también a todo el grupo de la Fisabio Oftalmología Médica y en especial a Cristina Peris que me han ayudado en la recolección de los datos y en la comprensión de los mismos. Sin todos ellos este trabajo habría sido imposible. ¡Gracias!

Quería agradecer también este trabajo a mi familia, por el tiempo y sacrificio que ha supuesto la realización de esta tesis.

Por último, y no por eso menos importante, quería agradecer a mis amigas: Lydia, Patricia, Rita, Julia...por su apoyo, ayuda y motivación continua para acabar el trabajo empezado.

Valencia, Diciembre 2014.

María Ángeles Valdés Mas.



*A mi familia*



“La inteligencia consiste no sólo en el conocimiento, sino también en la destreza de aplicar los conocimientos en la práctica”

Aristóteles.



# Índice general

<b>Resumen</b>	<b>VII</b>
<b>Resum</b>	<b>IX</b>
<b>Abstract</b>	<b>XI</b>
<b>1. Introducción</b>	<b>1</b>
1.1. Objetivo . . . . .	3
1.2. Objetivos secundarios . . . . .	4
1.3. Contribuciones . . . . .	6
1.4. Organización de la Tesis . . . . .	7
<b>2. Antecedentes</b>	<b>9</b>
2.1. Anatomía del ojo humano . . . . .	10
2.2. La córnea y sus propiedades . . . . .	12
2.3. El queratocono . . . . .	17
2.4. Anillos intracorneales . . . . .	20
2.5. Instrumentos de medida . . . . .	24
2.5.1. Refractómetros . . . . .	25
2.5.2. Tonómetro . . . . .	26
2.5.3. Analizador de Respuesta Ocular . . . . .	27
2.5.4. Pentacam . . . . .	30
2.6. Técnicas de aprendizaje automático en el campo de la Oftalmología	32
2.7. Resumen . . . . .	34

<b>3. Métodos</b>	<b>37</b>
3.1. Introducción . . . . .	37
3.2. Preprocesado de los datos . . . . .	43
3.2.1. Análisis Exploratorio de Datos . . . . .	46
3.2.2. Técnicas de agrupamiento . . . . .	54
3.3. Desarrollo del modelo para la predicción de la curvatura corneal y astigmatismo . . . . .	57
3.3.1. Modelos lineales . . . . .	58
3.3.2. Modelos no lineales . . . . .	62
3.4. PostProcesado: Análisis de Sensibilidad . . . . .	76
3.5. Resumen . . . . .	76
<b>4. Resultados</b>	<b>79</b>
4.1. Introducción . . . . .	79
4.2. Adquisición y preprocesado de los datos . . . . .	81
4.2.1. Estudio de las variables de entrada . . . . .	83
4.2.2. Estudio de las muestras o patrones . . . . .	88
4.3. Desarrollo de los modelos de predicción . . . . .	90
4.3.1. Modelos lineales . . . . .	96
4.3.2. Modelos no lineales . . . . .	100
4.4. PostProcesado: Análisis de Sensibilidad . . . . .	106
4.5. Validación externa . . . . .	107
4.6. Interfaz de usuario . . . . .	111
4.7. Resumen . . . . .	114
<b>5. Conclusiones y líneas futuras</b>	<b>117</b>
5.1. Conclusiones generales . . . . .	117
5.2. Conclusiones sobre el estudio de las variables . . . . .	119
5.3. Conclusiones sobre los modelos lineales . . . . .	120
5.4. Conclusiones sobre los modelos no lineales . . . . .	120
5.5. Proyección futura . . . . .	121
5.6. Artículos derivados de la tesis . . . . .	122
<b>Glosario de términos</b>	<b>133</b>



# Índice de figuras

2.1. Sección del ojo humano [64]. . . . .	10
2.2. Proceso de acomodación mediante el cual la luz procedente de un objeto distante (izquierda) y de un objeto cercano (derecha) se enfoca sobre la retina [32]. . . . .	12
2.3. Estructura de la córnea. . . . .	14
2.4. Orientación de las fibras de colágeno en la estructura posterior del estroma [37]. . . . .	15
2.5. Ojo con queratocono [1]. . . . .	17
2.6. Ejemplo de visión de un paciente con queratocono (derecha) de la imagen mostrada en la izquierda [2]. . . . .	18
2.7. Anillos intracorneales. . . . .	24
2.8. Analizador de respuesta ocular (ORA). . . . .	28
2.9. Presión frente a tiempo determinada por el ORA [38]. . . . .	29
2.10. Pentacam HR. . . . .	30
3.1. Problemas de clasificación lineal (izquierda) y no linealmente separable (derecha). . . . .	39
3.2. Salida del modelo de predicción (figura derecha). . . . .	40
3.3. Diferentes agrupamientos encontrados en el conjunto de datos. Dependiendo de los criterios usados pueden tenerse 2 o 4 grupos. . . . .	42
3.4. Esquema habitual de un análisis de datos basado en modelos para la extracción de conocimiento. . . . .	42

3.5. Representación de la evolución de la agudeza visual tras el implante de anillos intracorneales mediante sectores. . . . .	48
3.6. Histograma del astigmatismo (dioptrías) medido a los pacientes con queratocono. . . . .	49
3.7. Stem and Leaf: Muestra la localización de los datos y la forma de la distribución [61]. . . . .	50
3.8. Diagrama de caja: Suministra información sobre los valores mínimo ( $L_1$ ) y máximo ( $L_5$ ), los cuartiles Q1, Q2 o mediana y Q3 y sobre la existencia de valores atópicos y la simetría de la distribución. . . . .	51
3.9. Gráficos de probabilidad: Se muestra como los residuos del modelo siguen aproximadamente una distribución normal [56]. . . . .	51
3.10. Ejemplo de agrupamiento de los datos en tres grupos de similares características. . . . .	56
3.11. Ejemplo de árbol de decisión aplicado a un grupo de pacientes con queratocono. . . . .	64
3.12. Estructura neuronal (derecha) correspondiente al recuadro rojo representado en el cerebro (izquierda) [8]. . . . .	66
3.13. Estructura de una Red Neuronal Artificial multicapa. . . . .	67
3.14. Modelo de una neurona. . . . .	68
3.15. Ejemplo de una red recurrente. . . . .	74
4.1. Coeficiente de correlación entre las variables de entrada dos a dos. En rojo se muestran las variables que se relacionan linealmente. . . . .	84
4.2. Representación del árbol de decisión para la predicción de la curvatura corneal, K1. . . . .	85
4.3. Representación del árbol de decisión para la predicción del astigmatismo. . . . .	86
4.4. Diagrama de cajas para las variables biomecánicas: IOPg e IOPcc en la parte superior y CRF y CH en la parte inferior. . . . .	89
4.5. Diagrama de cajas para las variables refractivas: Avcc y Esfera en la parte superior y Cilindro y Eje en la parte inferior. . . . .	90
4.6. Diagrama de cajas para las variables topográficas: K1, Eje 1 y K2 (de izquierda a derecha). . . . .	91

4.7. Diagrama de cajas para las variables quirúrgicas: Incisión y Profundidad (de izquierda a derecha). . . . .	92
4.8. Diagrama de cajas para las características de los anillos: Grosor y Longitud de arco (de izquierda a derecha). . . . .	93
4.9. Rendimiento de los modelos neuronales en la predicción de K1 (en términos de MAE) para diferente número de neuronas ocultas. . .	102
4.10. Predicción de K1 vs valor real. . . . .	103
4.11. Rendimiento de los modelos de redes neuronales en la predicción del astigmatismo (en términos de MAE) para diferente número de neuronas ocultas. . . . .	105
4.12. Predicción del astigmatismo vs valor real. . . . .	106
4.13. Distribución del error para la predicción de K1 mediante un histograma. . . . .	110
4.14. Distribución del error para la predicción del astigmatismo mediante un histograma. . . . .	111
4.15. Predicción de K1 vs valor real. . . . .	112
4.16. Predicción del astigmatismo vs valor real. . . . .	113
4.17. Interfaz de usuario para la predicción de la curvatura corneal, K1 y el astigmatismo en pacientes con queratocono . . . . .	114



# Índice de tablas

2.1. Resumen de los diferentes modelos de anillos corneales. . . . .	22
3.1. Tareas a realizar en el preprocesado de datos. . . . .	44
3.2. Tabla de datos para el ejemplo sencillo de cómo tratar valores perdidos. . . . .	45
3.3. Tipos de representaciones gráficas y usos que se les da. . . . .	47
3.4. Tipos de análisis estadísticos y usos que se les da. . . . .	47
4.1. Descripción de todas las posibles variables de entrada. . . . .	82
4.2. Principales valores estadísticos para el grupo de entrenamiento y predicción de K1. . . . .	92
4.3. Principales valores estadísticos para el grupo de validación y predicción de K1. . . . .	93
4.4. Valores estadísticos para la variable de salida K1. . . . .	94
4.5. Principales valores estadísticos para el grupo de entrenamiento y predicción del astigmatismo . . . . .	94
4.6. Principales valores estadísticos para el grupo de validación y predicción del astigmatismo. . . . .	94
4.7. Valores estadísticos para la variable de salida Astigmatismo. . . . .	95
4.8. Medidas de exactitud del modelo de Regresión Múltiple para la curvatura corneal, K1. . . . .	97
4.9. Medidas de exactitud del modelo de Regresión Múltiple para el astigmatismo. . . . .	98

4.10. Medidas de exactitud del modelo de Regresión Robusta para la curvatura corneal, K1. . . . .	99
4.11. Medidas de exactitud del modelo de Regresión Robusta para el Astigmatismo. . . . .	99
4.12. Medidas de exactitud de la red neuronal con dos neuronas en la capa oculta. Se muestran los valores de ME, MAE, RMSE y coeficiente de correlación para la predicción de la ganancia en visión en dioptrías en términos de curvatura corneal. . . . .	101
4.13. Medidas de exactitud de la red neuronal con dos neuronas en la capa oculta. Se muestran los valores de ME, MAE, RMSE y coeficiente de correlación para la predicción de la ganancia en visión en dioptrías en términos de astigmatismo. . . . .	104
4.14. Clasificación de las variables de entrada según el grado de importancia en los modelos. . . . .	107
4.15. Principales valores estadísticos para la validación del modelo de predicción. . . . .	109
4.16. Valores estadísticos para las variables de salida K1 y Astigmatismo.	109
4.17. Valores estadísticos básicos del error obtenido en la validación de los modelos de redes neuronales. . . . .	109

# Resumen

Esta tesis se centra en la elaboración de un predictor de la ganancia en visión para pacientes con queratocono tras el proceso quirúrgico de implante de anillos intracorneales.

El queratocono se caracteriza por una disposición o crecimiento anormal de las fibras de colágeno en la córnea que produce una pérdida importante de visión en el paciente. En los últimos años, el tratamiento que se ha elegido para la corrección de dicha enfermedad es el de la cirugía de implante de anillos intracorneales. Sin embargo, actualmente, se desconoce la técnica y nomograma ideal para la implantación de estos anillos. Esta tesis se centra principalmente en resolver este problema, con el fin de ayudar a los oftalmólogos a planificar el número, el tipo y la ubicación óptima de estos anillos para conseguir la mayor ganancia posible en visión tras el implante.

En particular, en esta tesis se describen y desarrollan modelos capaces de predecir cierta información en base a conocimientos adquiridos de casos reales y su aplicación en cirugía del queratocono. Los modelos presentados pertenecen al campo del aprendizaje automático. El aprendizaje automático había sido utilizado con éxito en multitud de campos de aplicación y problemas diferentes, incluso en la detección del queratocono, pero hasta el momento no ha sido utilizado para la predicción de la mejora en visión del paciente tras el implante de anillos. Es por ello, por lo que esta tesis implica una novedad en la planificación de este tipo de cirugía.

Las principales contribuciones de esta tesis son: el desarrollo y la validación de un modelo capaz de predecir la ganancia en visión en términos de curvatura corneal (K1) y astigmatismo en pacientes con queratocono; un estudio riguroso de las variables refractivas, topográficas o biomecánicas que más relevancia tienen en la predicción de la recuperación de la visión tras la cirugía y por último, el desarrollo

de una interfaz de usuario para el uso en clínica del modelo óptimo desarrollado.



# Resum

Esta tesi se centra en l'elaboració d'un predictor del guany en visió per a pacients amb queratocono després del procés quirúrgic d'implant d'anells intracorneals. El queratocono es caracteritza per una disposició o creixement anormal de les fibres de col·lagen en la còrnia que produïx una pèrdua important de visió en el pacient. En els últims anys, el tractament que s'ha triat per a la correcció d'esta malaltia és el de la cirurgia d'implant d'anells intracorneals. No obstant això, actualment, es desconeix la tècnica i nomograma ideal per a la implantació d'estos anells. Esta tesi se centra principalment a resoldre este problema, per tal d'ajudar als oftalmòlegs a planificar el número, el tipus i la ubicació òptima d'estos anells amb l'objectiu d'aconseguir el major guany possible en visió després de l'implant.

En particular, en esta tesi es descriuen i desenvolupen models capaços de predir una certa informació basant-se en coneixements adquirits de casos reals i la seua aplicació en cirurgia del queratocon. Els models presentats pertanyen al camp de l'aprenentatge automàtic. L'aprenentatge automàtic ha sigut utilitzat amb èxit en multitud de camps d'aplicació i problemes diferents, inclús en la detecció del queratocon, però fins al moment no ha sigut utilitzat per a la predicció de la millora en visió del pacient després de l'implant d'anells. Eixa és la raó, per la qual, esta tesi implica una novetat en la planificació d'este tipus de cirurgia.

Les principals contribucions d'esta tesi són: el desenvolupament i la validació d'un model capaç de predir el guany en visió en termes de curvatura corneal ( $K1$ ) i astigmatisme en pacients amb queratocon; un estudi rigorós de les variables refractives, topogràfiques o biomecàniques que més rellevància tenen en la predicció de la recuperació de la visió després de la cirurgia i finalment, el desenvolupament d'una interfície d'usuari per a l'ús en clínica que implementa el model òptim assolit.



# Abstract

This thesis focuses on the development of a predictor of vision gain in patients with keratoconus after the surgery for implantation of intracorneal rings. Keratoconus is characterized by an arrangement or abnormal growth of collagen fibers in the cornea that causes significant loss of vision in the patient. In recent years, surgical procedure for implantation of intracorneal rings has been chosen to correct this disease. However, both the best technique and the best nomogram for the implementation of these rings are currently unknown. This thesis is mainly focused on solving this problem, in aiming at helping ophthalmologists to plan the number, type, and the optimal location of these rings in order to get the maximum possible gain in vision after implantation.

In particular, this thesis describes and develops models which are capable of predicting certain information based on knowledge obtained from recent registers in patients, and their application in surgery of keratoconus. These models belong to the field of Machine Learning. Machine Learning has been successfully used in many fields of application to different problems, including the detection of keratoconus, but; to this author's knowledge, has not yet been used for the prediction of the patient's vision improvement after implantation of rings. Therefore, this thesis implies a great novelty in planning this type of surgery.

The main contributions of this thesis are: the development and validation of a model to predict the vision gain in terms of corneal curvature ( $K1$ ) and astigmatism in patients with keratoconus; a rigorous study of the refractive, topographic or biomechanical variables that have relevance in the prediction of recovery of vision after surgery and finally, the development of a user interface for clinical application using the optimal model developed in this thesis.



# Capítulo 1

## Introducción

Las ectasias corneales se definen clínicamente como un grupo de enfermedades corneales no inflamatorias, que afectan a los dos ojos y que se asocian a un adelgazamiento progresivo, abombamiento y protrusión de la córnea [50] [12]. Las ectasias corneales, tanto las naturales como las asociadas a cirugía refractiva, son un tema de candente actualidad.

El queratocono es la ectasia más frecuente, y se asocia a una ametropía severa en estados avanzados. Según los criterios de Rabinowitz [50] suele asociarse a una queratometría (diferencia entre las potencias ópticas de dos ejes perpendiculares de la córnea) por encima de las 47.20 dioptrías (D), a una diferencia de más 1.20 D entre el hemisferio inferior y superior de la córnea, y un giro del eje radial del astigmatismo de más de 21 grados. El queratocono es una alteración ocular que se caracteriza por un adelgazamiento progresivo de la zona central o paracentral de la córnea. Su forma esférica habitual se transforma en una forma más cónica, originando una disminución de la visión y un irregular y elevado astigmatismo. El queratocono es considerado como una invalidez visual y necesita tratamiento médico y quirúrgico en estadios más avanzados. Esta enfermedad se pre-

senta en edad laboralmente activa y supone una gran pérdida de recursos humanos por las bajas laborales asociadas debido a la disminución de la calidad de la visión.

La queratoplastia o trasplante de córnea fue durante mucho tiempo el único tratamiento quirúrgico para pacientes con queratocono [43]. Sin embargo, los últimos años han visto la introducción de nuevas opciones quirúrgicas: el cross-linking corneal que consiste en someter a la córnea a una radiación ultravioleta con el fin de fortalecerla y frenar la deformación de la córnea tan característica en los pacientes con queratocono o la implantación de anillos intracorneales que pueden reducir el astigmatismo, recuperar en gran medida su curvatura corneal y mejorar la agudeza visual [23] [27]. Hoy en día, la queratoplastia está restringida principalmente a los pacientes con avanzado queratocono. Aunque las tasas de complicaciones debidas a la queratoplastia han disminuido en la última década, el rechazo inmunológico y la insuficiencia endotelial a largo plazo siguen siendo riesgos significativos [15].

Una alternativa a la queratoplastia para el tratamiento del queratocono, como se ha comentado anteriormente, es el uso de anillos intracorneales [18]. Hay muchos estudios clínicos sobre la eficacia de anillos intracorneales en queratocono en sus primeras etapas. Sin embargo, se pueden encontrar varios estudios de pacientes con queratocono tratados con anillos intracorneales que discuten acerca de los resultados y las complicaciones que se obtienen tras la implantación [5]. No obstante, es necesario resaltar que estos resultados varían mucho de un autor a otro, en gran medida porque la metodología y técnica utilizada en la implantación es diferente [19] [28]. Tras varios años intentando llegar a un consenso acerca de la técnica y nomograma ideal para la implantación de anillos, se ha llegado a la conclusión de que no existe un nomograma universal suficientemente robusto para predecir la mejoría del paciente a nivel topográfico, refractivo y bio-

mecánico después de la implantación de los anillos. Por tanto, existe la necesidad real de buscar otras aproximaciones con el objetivo de ayudar a los oftalmólogos a planificar el número, tipo y ubicación óptima de los anillos intracorneales a implantar con el fin de conseguir una mayor ganancia en visión.

Para obtener el objetivo deseado se hará uso de diferentes técnicas de aprendizaje automático. Se desarrollarán modelos lineales y no lineales que caractericen nuestro problema. Actualmente, el aprendizaje automático aplicado a pacientes con queratocono ha sido utilizado para la detección de la enfermedad y sus grados [3][52][58][53][41][40][35][9]. En esta investigación se propone dar un paso más y conseguir, con estas mismas herramientas, predecir la ganancia en visión del paciente con queratocono tras el implante de anillos intracorneales.

La investigación presentada en esta tesis se ha desarrollado en Labhuman (*Human Centered Technology Laboratory*) y se ha hecho en estrecha colaboración con la FOM (Fisabio Oftalmología Médica) y el grupo IDAL (*Intelligent Data Analysis Laboratory*) de la Universitat de València. El trabajo y los resultados obtenidos han sido supervisados por los oftalmólogos y ópticos de la FOM. Esta tesis ha sido resultado del proyecto de investigación BIOCAO (TIN 2010-20999-C04-01) que fue financiado por el Ministerio de Ciencia e Innovación.

## 1.1. Objetivo

El objetivo principal de la investigación es el desarrollo de un regresor o predictor de la ganancia en visión para pacientes con queratocono a los que se les ha aplicado la técnica de implante de anillos intracorneales. El

predictor mostrará de forma cuantitativa la mejora en visión del paciente en términos de curvatura corneal y astigmatismo. El propósito de la herramienta desarrollada es ayudar a los oftalmólogos en la planificación de la estrategia más apropiada para pacientes con esta discapacidad; en particular, el predictor mostrará las variaciones en visión tras la modificación de la posición y características (grosor y longitud de arco) de los anillos. Tras la consulta de los resultados obtenidos con el predictor, los oftalmólogos podrán valorar la mejor estrategia para la realización de esta intervención quirúrgica.

## 1.2. Objetivos secundarios

Para la obtención del objetivo principal que hemos mencionado anteriormente, nos marcamos una serie de objetivos secundarios y concretos, necesarios para alcanzar el objetivo propuesto. A continuación se enumeran dichos objetivos para luego desarrollarlos de forma más detallada, ya que constituyen los pasos que se han llevado a cabo en la elaboración de dicho predictor.

1. Preprocesado de datos.
2. Análisis de los modelos de predicción.
3. Estudio de las variables más relevantes.
4. Interfaz de usuario.

En primer lugar es necesario realizar una fase de preprocesado de los datos. Esta fase incluye algunas tareas que es necesario realizar antes de una



análisis de datos propiamente dicho. Por un lado, deben analizarse las relaciones inter e intra variables utilizando las características proporcionadas por la FOM para el desarrollo del modelo. Además, debe analizarse la presencia de datos atípicos y/o perdidos y los diferentes perfiles de pacientes presentes en los datos analizados. Una vez procesados los datos, puede ser necesario llevar a cabo una normalización para facilitar un posterior análisis.

Se analizarán y compararán los distintos modelos que permiten el desarrollo de este predictor: modelos lineales (regresión múltiple y regresión robusta) y los modelos no lineales (redes neuronales y árboles de decisión). También se implementarán los programas necesarios para la realización de la fase de preprocesado de los datos y postprocesado del modelo obtenido.

Se propone hacer un estudio de las variables implicadas en los modelos que se desarrollen con el objetivo de conocer las variables más relevantes en la predicción de la ganancia en visión del paciente tras la cirugía de implante de anillos intracorneales. Para la obtención de este objetivo, se realizará un análisis de sensibilidad sobre los modelos desarrollados.

El último objetivo será la elaboración de una interfaz de usuario sencilla capaz de ser utilizada por los profesionales médicos en las que ellos puedan introducir las pruebas de un nuevo paciente con queratocono y obtengan la ganancia en visión del paciente en términos de curvatura corneal y astigmatismo.

La correcta obtención de cada uno de estos objetivos secundarios nos llevará a conseguir el objetivo principal deseado: la obtención de un predictor de la ganancia en visión para pacientes con queratocono en términos de curvatura corneal (K1) y astigmatismo.

### 1.3. Contribuciones

La principal aportación de esta tesis es el uso de técnicas de aprendizaje automático para la predicción de la ganancia en visión de pacientes con queratocono tras el implante de anillos intracorneales. Hasta el momento, en el campo de la oftalmología, estas técnicas habían sido utilizadas para la detección del queratocono y la clasificación de los pacientes según la enfermedad o el estado de la córnea. Este trabajo ha supuesto un gran avance y una ayuda para los oftalmólogos que, actualmente, carecen de un nomograma robusto que les indique las características y posición óptima de los anillos.

Del trabajo de esta tesis, ha surgido un artículo en revista [60], un capítulo de libro [62], dos comunicaciones en congresos internacionales y una comunicación en congreso nacional.

Las contribuciones de estos trabajos han sido:

1. Desarrollo de modelos basados en aprendizaje automático para predecir la ganancia en visión en base a la curvatura corneal y el astigmatismo. En particular, los modelos basados en redes neuronales artificiales han sido seleccionados por su gran rendimiento, ofreciendo errores lo suficientemente bajos como para ser aceptables como modelos de predicción en la práctica clínica según las valoraciones de los propios oftalmólogos.
2. Validación externa con nuevos pacientes del modelo desarrollado. Se han obtenido errores del mismo orden que los que se obtuvieron en el desarrollo del modelo, justificando la capacidad de generalización del modelo y su aplicabilidad real.
3. Una interfaz de usuario para el uso clínico. Esta es desarrollada y

validada en colaboración con los oftalmólogos y será de gran ayuda en la planificación de la cirugía asociada al tratamiento de esta enfermedad.

## 1.4. Organización de la Tesis

En este primer capítulo se ha enmarcado el trabajo realizado y se han enumerado y explicado los objetivos principales y secundarios, así como las principales aportaciones de esta tesis.

En el capítulo 2, se hace una descripción de la anatomía del ojo humano, sus partes y características más importantes así como su principal función en la formación de la imagen. También se explica en qué consiste la enfermedad del queratocono cada vez más extendida. Esta breve introducción nos ayudará posteriormente a entender e interpretar mejor los resultados que se obtendrán. Además, se realiza un estudio de los distintos dispositivos o instrumentos de medida utilizados en la clínica oftalmológica. Al final del capítulo, se hace una introducción de las técnicas de aprendizaje automático desde sus inicios y como estas han sido utilizadas en el campo de la oftalmología para la detección de la enfermedad del queratocono.

En el capítulo 3, se explican cada una de las técnicas y métodos utilizados para la obtención del modelo final de predicción de la ganancia en visión en pacientes con queratocono tras el implante de anillos. Se explicarán las distintas fases de la realización de un modelo de predicción de este tipo como son: adquisición y preprocesado de los datos, técnicas de agrupamiento, desarrollo del modelo (lineal y no lineal), postprocesado del modelo desarrollado y por último la validación del mismo.

En el capítulo 4 se detallan, siguiendo el mismo orden que el seguido en el capítulo 3, los resultados que se han obtenido en cada una de las fases del estudio realizado hasta el diseño y validación del modelo generado.

Por último, en el capítulo 5, se enumeran las conclusiones que se han obtenido a nivel general y para cada una de las fases del estudio realizado. Para finalizar, se proponen una serie de posibles trabajos futuros que mejorarán y aumentarán las posibilidades de implantación de la herramienta desarrollada en la clínica.

## Capítulo 2

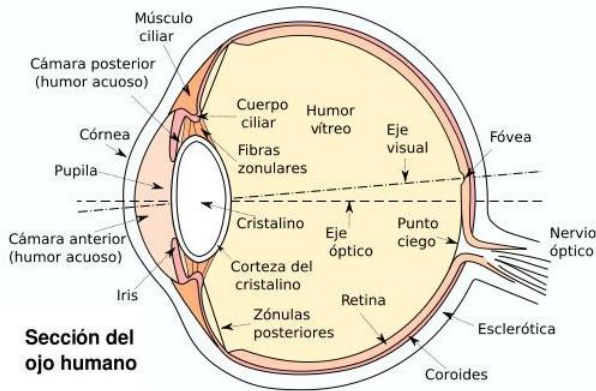
# Antecedentes

En este capítulo se realizará una descripción general de la anatomía del ojo humano, sus partes y características más importantes así como su principal función en la formación de la imagen. También se explicará en qué consiste la enfermedad del queratocono y cómo afecta a la visión del paciente. Veremos que métodos se han utilizado hasta la fecha para la corrección de esta enfermedad así como sus ventajas e inconvenientes haciendo más hincapié en la técnica de implantación de anillos intracorneales, ya que, además de ser la que más ventajas aporta tanto a nivel del paciente como del personal médico, es en la que está enfocada esta tesis. Se aportará, además, información sobre los dispositivos que utilizan los oftalmólogos y ópticos para tomar las medidas y las características de la córnea de los pacientes. Por último, se realizará un análisis de los resultados hasta el momento sobre aprendizaje automático aplicado a oftalmología y en concreto, a la enfermedad del queratocono.

## 2.1. Anatomía del ojo humano

El ojo es un órgano que detecta la luz y es la base del sentido de la vista. Se compone de un sistema sensible a los cambios de luz capaz de transformar éstos en impulsos eléctricos. Básicamente, el ojo humano posee una lente llamada cristalino que es ajustable según la distancia, un diafragma que se llama pupila cuyo diámetro está regulado por el iris y un tejido sensible a la luz que es la retina. La luz penetra a través de la pupila, atraviesa el cristalino y se proyecta sobre la retina, donde se transforma gracias a unas células llamadas fotorreceptoras en impulsos nerviosos que son trasladados a través del nervio óptico al cerebro [59].

La figura 2.1 muestra las distintas partes del ojo humano.



**Figura 2.1:** *Sección del ojo humano* [64].

La forma del ojo es aproximadamente esférica, mide 2,5 cm de diámetro y está lleno de un gel transparente llamado humor vítreo que rellena el espacio comprendido entre la retina y el cristalino.

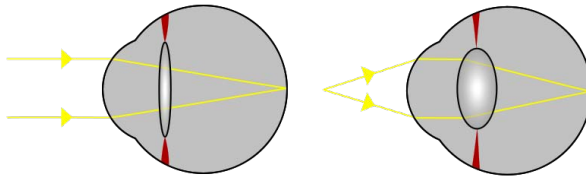
La córnea es la estructura transparente y hemisférica localizada al frente

del ojo que tiene como función permitir el paso de la luz y proteger al iris y al cristalino. Es, además, uno de los pocos tejidos del cuerpo que no posee irrigación sanguínea, pero sí está inervada ya que en relación a su tamaño, es el órgano que posee más terminaciones nerviosas sensoriales.

En la porción anterior del ojo se encuentran dos pequeños espacios, la cámara anterior que está situada entre el iris y la córnea y la cámara posterior que se ubica entre la córnea y el cristalino. Estas cámaras están llenas de un líquido que se llama humor acuoso, cuyo nivel de presión llamado presión intraocular es muy importante para el correcto funcionamiento del ojo.

Para que los rayos de luz que penetran en el ojo se puedan enfocar en la retina, se deben refractar. Se conoce como fenómeno de refracción al fenómeno que se produce cuando al pasar un rayo de luz a través de una sustancia transparente a otra, su trayectoria se desvía. La luz se refracta en la córnea y el cristalino y se proyecta sobre la retina. La cantidad de refracción requerida depende de la distancia del objeto al observador. Un objeto distante requerirá menos refracción que uno más cercano. La mayor parte de la refracción ocurre en la córnea, que mantiene su curvatura. Otra parte de la refracción requerida se da en el cristalino [34].

La córnea refracta los rayos luminosos y el cristalino actúa como ajuste para enfocar objetos situados a diferentes distancias. De esto se encargan los músculos ciliares que modifican la curvatura de la lente y cambian su potencia. Para enfocar un objeto que está próximo, los músculos ciliares se contraen y el grosor del cristalino aumenta, acortando la distancia focal imagen. Por el contrario, si el objeto está distante los músculos ciliares se relajan y la lente adelgaza; por tanto, disminuye su poder de refracción. Este ajuste se denomina acomodación o adaptación (figura 2.2).



**Figura 2.2:** *Proceso de acomodación mediante el cual la luz procedente de un objeto distante (izquierda) y de un objeto cercano (derecha) se enfoca sobre la retina [32].*

## 2.2. La córnea y sus propiedades

La córnea juega un papel fundamental en el poder de refracción del ojo, entendiéndose por poder de refracción del ojo a la capacidad que este tiene para formar una imagen nítida.

El ojo humano tiene un poder refractivo de aproximadamente 60 dioptrías, siendo la córnea el elemento refractivo más importante del ojo, ya que su poder refractivo se sitúa entre las 42 y 42,5 dioptrías.

Las propiedades fundamentales de la córnea para la generación de una imagen nítida son la transparencia y la curvatura. La anatomía de la córnea junto con sus propiedades ópticas, son las que determinan su poder refractivo. La forma de la córnea es ovalada, con un diámetro horizontal medio de 12.6 mm y vertical de 11.7 mm. La periferia corneal es más plana y gruesa que la zona central. La cara anterior de la córnea tiene una forma ligeramente toroide, con un radio de curvatura central de aproximadamente 7.8 mm, que supone 48.2 dioptrías (curvatura corneal) debido a la gran diferencia entre los índices de refracción del aire (1), y de la córnea (1.376). La superficie posterior presenta un radio de 6.8 mm generando un poder refractivo de -5.9 dioptrías. Una de las características de la superficie an-



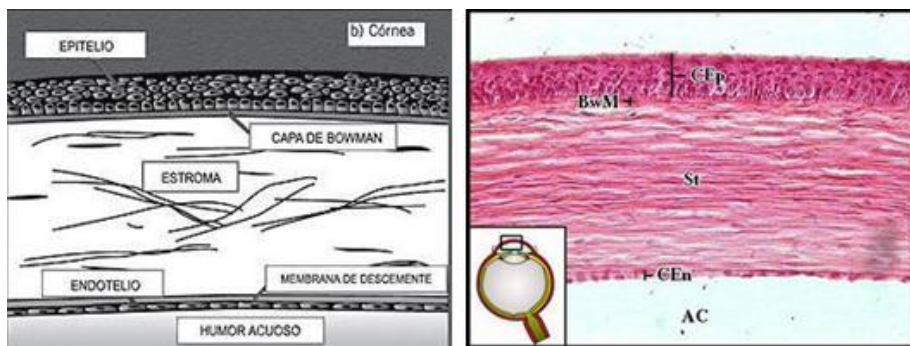
terior de la córnea es su esfericidad, tendiendo a disminuir su curvatura hacia la periferia para corregir la aberración esférica [33].

Los defectos de refracción constituyen la principal causa de mala agudeza visual. La agudeza visual nos indica cuanto ve una persona, una agudeza visual normal implica que tenemos un ojo estructuralmente sano, con una función refractiva y enfoque adecuado. Los tres tipos de ametropías o defectos de refracción son:

- **Miopía:** Se produce por un exceso de potencia de refracción de los medios transparentes del ojo (córnea más curva) o aumento de su longitud axial, lo que hace que los rayos luminosos procedentes de objetos distantes convergen en un punto anterior de la retina.
- **Hipermetropía:** El ojo tiene un menor poder refractivo debido a que el eje axial es más corto de lo normal o porque la córnea es más plana haciendo que los rayos luminosos que vienen desde el infinito se enfoquen en un punto situado detrás de la retina.
- **Astigmatismo:** Por variaciones en la curvatura de la córnea en lugar de que la luz haga un punto focal en la retina este se refracta de forma diferente según atraviesa los diferentes radios de curvatura de ella, dando dos líneas focales, y por lo tanto en la retina se da un enfoque lineal borroso.

Por otro lado, el estudio de las propiedades biomecánicas de la córnea humana es requisito imprescindible para comprender plenamente los procesos involucrados en técnicas como la ortoqueratología (adaptación de lentes de contacto aplanadas en el centro de la córnea para deformarla hasta corregir la distancia focal) o la cirugía refractiva.

El colágeno es el componente estructural primario tanto de la córnea como de la esclerótica. Tiene una alta fuerza de tracción y proporciona elasticidad y protección al ojo. El colágeno de la córnea se encuentra principalmente en la membrana de Bowman y en el estroma (figura 2.3). El estroma de la córnea tiene una disposición altamente organizada de fibras de colágeno de pequeño diámetro que están reforzadas por una matriz de proteoglicano que mantiene un espacio interfibrilar uniforme [17].

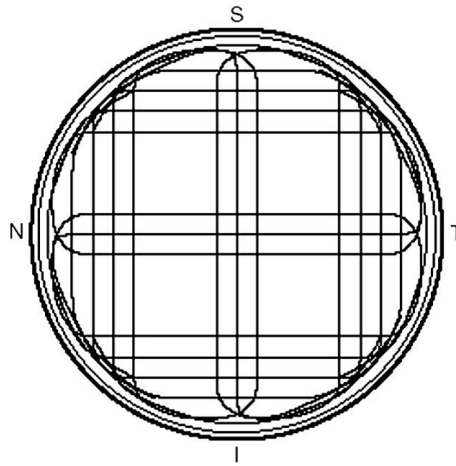


**Figura 2.3:** *Estructura de la córnea.*

El proteoglicano consiste en un centro proteico con una o más cadenas de glicosaminoglicanos (GAG)s unidas covalentemente. Estas cadenas de glicosaminoglicanos (GAG) son largos polímeros de carbohidratos lineares que están cargados negativamente bajo condiciones fisiológicas, debido a la presencia de grupos sulfato y de grupos de ácido uránico.

Las fibras de colágeno están organizadas en haces planos que varían en número a lo largo de la córnea, desde 300 en la parte central a 500 en el limbo [36]. La estructura anterior del estroma está distribuida oblicuamente y aleatoriamente a lo largo de la córnea, a veces empezando en el limbo y terminando en la membrana de Bowman donde se entretajan con el colágeno de la membrana de Bowman [45] [47]. En cambio, la estructura

posterior es más gruesa y más ancha y tiene una distribución más ordenada, distribuyéndose preferentemente en los meridianos inferior-superior y medio-lateral (figura 2.4) [47][54]. En el limbo, la estructura del estroma de la córnea se entreteteje con el colágeno de la esclerótica tomando un curso circular que supone un aumento del grosor del tejido en esa región [45] [54].



**Figura 2.4:** Orientación de las fibras de colágeno en la estructura posterior del estroma [37].

La matriz extracelular de proteoglicano es hidrófila. La hidratación de la córnea es mantenida a nivel constante por un mecanismo de bomba de fluido que está situado predominantemente en el endotelio corneal pero también se encuentra en el epitelio corneal. Variaciones en la hidratación de la córnea causan alteraciones en el espacio de las fibras de la córnea, suponiendo una pérdida de la transparencia corneal [25].

Con el paso de los años, hay un aumento del área *cross-sectional* de fibras debido a la continua deposición de colágeno y a un aumento de la reticulación entre fibras, llevando a poder observar que la córnea se hace

más rígida con el tiempo. Estudios recientes que usan “*button inflation testing*” para observar el comportamiento de la tensión de especímenes de cornea humana sin vida han mostrado un claro incremento en la rigidez asociada con el paso de los años [22][26][42].

La elasticidad es la capacidad que posee un material de deformarse como respuesta a una fuerza externa. La relación entre la tensión y la deformación puede ser representada gráficamente y un material elástico es aquel que recupera su forma original cuando se deja de aplicar una fuerza. El módulo de elasticidad, módulo de Young, es determinado midiendo la pendiente de la parte lineal de la gráfica. Un alto módulo de Young significa que el material es más duro. Estudios *ex-vivo* han mostrado que la córnea no presenta un comportamiento elástico lineal. Por otro lado, el módulo de elasticidad de la córnea varía en función de la dirección y la región, de manera que existe, meridionalmente, un módulo alto en el centro y en las áreas paracentrales, y circunferencialmente al limbo, debido a la disposición específica de las fibras de colágeno descritas anteriormente [30].

Los materiales viscosos fluyen cuando una tensión cortante externa es aplicada y, a diferencia de los materiales con propiedades elásticas, no recuperan su forma original cuando deja de aplicarse la carga. Los materiales viscoelásticos tienen elementos tanto elásticos como viscosos y como resultado, cuando los materiales son sometidos a una carga, disipan energía. La histéresis se refiere a la energía perdida durante el ciclo de tensión/deformación y, como la mayoría de los materiales biológicos, el colágeno, principal componente de la córnea, es viscoelástico y por tanto presenta histéresis.

## 2.3. El queratocono

La cirugía refractiva está en continua evolución. Los aparatos y las técnicas mejoran y se están investigando nuevos tratamientos. Existen enfermedades como pueden ser la presbicia y la catarata que afectan a una gran parte de la población y su estudio llega a hacerse beneficioso. Sin embargo, existen otro tipo de enfermedades que no se dan en un alto porcentaje de la población pero por no existir un tratamiento seguro y efectivo se hace motivo de investigación. Uno de esos casos es la patología denominada queratocono.

El queratocono se caracteriza por una disposición o crecimiento anormal de las fibras de colágeno en la córnea que le hace perder sus propiedades provocando además una importante pérdida de visión. La córnea está anormalmente adelgazada y protruye hacia adelante (figura 2.5).



**Figura 2.5:** *Ojo con queratocono [1].*

El queratocono se describió y se distinguió de otras ectasias de la córnea por primera vez por el médico británico John Nottingham en 1854. Nottingham reportó los casos de “córnea cónica” que había observado, y describió varias

de las características clásicas de la enfermedad, incluyendo poliopía, debilidad de la córnea y dificultad para encontrar lentes correctivas apropiadas para el paciente [10].

En 1859 el cirujano británico William Bowman usó un oftalmoscopio (recientemente inventado por el médico y físico alemán Hermann von Helmholtz) para diagnosticar el queratocono y describió cómo graduar el ángulo en el espejo del instrumento para ver de la mejor manera la forma cónica de la córnea. Bowman también intentó restaurar la visión tirando del iris con un fino gancho insertado a través de la córnea y estirando la pupila en una hendidura estenopecica vertical [13].

La visión borrosa y distorsión de las imágenes, son los primeros síntomas de esta enfermedad. La enfermedad a menudo progresa lentamente durante 10 o 20 años, tras los cuales se detiene. En los primeros estadios, la visión puede estar sólo ligeramente afectada, causando deslumbramiento, sensibilidad a la luz, irritación. La figura 2.6 muestra un ejemplo de la visión de un paciente con queratocono.



**Figura 2.6:** *Ejemplo de visión de un paciente con queratocono (derecha) de la imagen mostrada en la izquierda [2].*

Cada ojo puede estar afectado aunque el grado evolutivo puede ser diferente. La córnea se va adelgazando y deformando ocasionando un astigmatismo cada vez más elevado que no puede ser tratado mediante gafas. Esta circunstancia es uno de los puntos clave para sospechar un queratocono

incipiente.

La clasificación del queratocono puede venir determinada por distintas variables pero la clasificación habitual y en la que nos hemos basado en esta tesis ha sido la de Amsler-Krumeich, que clasifica en 4 grados esta enfermedad según su poder refractivo y curvatura corneal [6].

- Grado I: Miopía y Astigmatismo inferiores a 5 dioptrías. Queratometría promedio central inferior a 48 dioptrías.
- Grado II: Miopía y Astigmatismo entre 5 y 8 dioptrías. Queratometría promedio central inferior a 53 dioptrías. Espesor corneal mínimo superior a  $400\mu\text{m}$ .
- Grado III: Miopía y Astigmatismo entre 8 y 10 dioptrías. Queratometría corneal central superior a 53 dioptrías. Espesor corneal mínimo entre 300 y  $400\mu\text{m}$ .
- Grado IV: No se puede medir la refracción. Queratometría corneal central superior a 55 dioptrías. Espesor corneal mínimo de  $200\mu\text{m}$ .

A pesar de las continuas investigaciones en este campo, todavía no se conoce la causa que lo produce. Mientras algunos expertos lo consideran hereditario, otros aseguran que no es una enfermedad hereditaria. Según diversos autores la incidencia de queratocono oscila entre 50-230 por cada 100.000 habitantes (entre 1 y 5 de cada 2.000 en la población general).

Los casos poco severos son tratados con éxito con lentes de contacto especialmente diseñadas para esta afección. Cuando la visión no se restablece con lentes de contacto, usualmente se plantea una cirugía de trasplante de córnea (queratoplastia). Se han probado otras técnicas quirúrgicas como la termoqueratoplastia, en la que se modifica la superficie corneal mediante

la aplicación de impactos de láser en el espesor corneal; o la adición de tejido corneal (epiqueratofaquia). Actualmente están disponibles los anillos intracorneales que suponen una solución intermedia antes del trasplante de córnea.

## 2.4. Anillos intracorneales

Según muchos estudios la única alternativa que existía para pacientes con la enfermedad del queratocono era el trasplante corneal. Actualmente el implante de anillos intracorneales ha supuesto estabilizar a estos enfermos y retrasar e incluso evitar la realización del trasplante. Las ventajas que se encuentran en esta técnica frente al trasplante son las que se muestran a continuación:

- Reducción de tiempos quirúrgicos. Esta técnica en manos expertas puede durar unos minutos, mientras que la realización del trasplante puede oscilar entre media hora y 1 hora dependiendo de la gravedad de la enfermedad.
- Reducción de las listas de espera de trasplante de córnea. El implante de anillos permite que muchos pacientes no necesiten un trasplante hasta estados terminales, con importante merma visual.
- Ahorro de tejido corneal humano y, por tanto, las listas de espera se reducen enormemente ya que para este tipo de enfermos no se requiere tejido corneal.
- Mejor calidad visual y calidad de vida de estos pacientes. El post-operatorio de un trasplante de córnea suele ser mucho más lento,



requiriendo bajas laborales entre 6 meses-2 años. La recuperación tras el implante de anillos es entre 1 semana-3 meses.

- No existe el riesgo del rechazo de la córnea trasplantada ni la necesidad de inmunosupresión sistémica en estos enfermos. Supone un gran ahorro en fármacos.
- La personalización del implante de anillos, pretende que la técnica sea todavía más eficiente tanto en retrasar la enfermedad como desde un punto de vista refractivo.

Las características de los anillos que se están utilizando para la realización de la cirugía de implantación de dichos anillos en la córnea son:

- Diámetro óptico variable de 5.0mm o 6.0mm (Anillos de Ferrara, AF) y de 6.0mm o 7.0mm (Intacs).
- Espesores entre 100 y 350 $\mu\text{m}$  en intervalos de 50 $\mu\text{m}$  (AF) y entre 210 y 500 $\mu\text{m}$  en intervalos de 25 empezando por 250 $\mu\text{m}$  (INTACS).
- Uno o dos segmentos con longitud de arco variable: 90°, 120°, 140°, 150°, 160°, 180°y 210°para (AF).

La tabla 2.1 muestra los distintos anillos según el fabricante, las diferencias principales están en la sección del anillo y sus diámetros.

La técnica de implante de anillos es una técnica aditiva que obedece a la ley de los espesores de Barraquer: Cuando se añade un tejido a la periferia de la córnea o se retira tejido en el centro de ésta, se obtiene un aplanaamiento correspondiente, y viceversa; cuando se adiciona tejido al centro o se remueve tejido de la periferia, se obtiene un aumento de curvatura correspondiente [59].

**Tabla 2.1:** *Resumen de los diferentes modelos de anillos corneales.*

Anillos	Compañía	Objetivo	Diámetro interior	Diámetro exterior	Arco estándar	Grosor ( $\mu\text{m}$ )	Inclinación
INTACS	AJL	Miopía	6,77 mm	8,1 mm	150°	250-450	23Y
INTACS SK	AJL	Queratocono	6 mm	7,4 mm	150°	250-450	-
FERRARA	AJL	Queratocono	4,4 mm	5,6 mm	160°	150-350	No
KERARING	IMEX	Queratocono	4,4 mm	5,6 mm	160°	150-350	No
CORNEALRING	BLOSS	Queratocono	4,7 mm	5,9 mm	155°	150-350	12Y

El mecanismo de acción de estos anillos según [46] es el siguiente:

- A mayor espesor, mayor corrección.
- A menor diámetro de los segmentos implantados, mayor corrección dióptrica.
- Modificación de las fuerzas tensionales en los tejidos.
- Mantienen la esfericidad corneal y disminuyen la profundidad de la cámara anterior.
- Modifican las fuerzas entre los extremos terminales de los segmentos elevando el tejido comprendido entre ellos.

A continuación se enumeran las técnicas que según [4] deben seguirse para la implantación de los anillos intracorneales.

- Marcado del eje visual y marcado simultáneo de los diámetros de 3-5-7 mm.
- Incisión en el 80 % del espesor de la córnea medido con paquimetría intraoperatoria.
- Verificación de la profundidad de la incisión e inicio de la disección del bolsillo intraestromal con la espátula de Suárez.

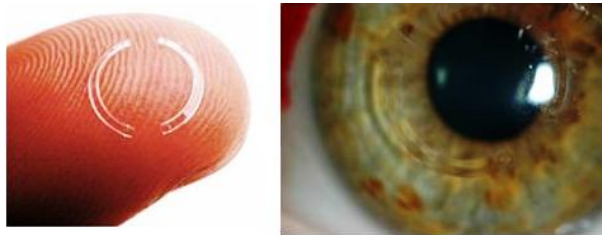
- Disección del túnel con espátula de Ferrara.
- Colocación del segmento.
- Postoperatorio.

Los anillos pueden implantarse como segmento único, dobles simétricos y dobles asimétricos, haciendo referencia la asimetría al grosor del anillo [7]. La indicación del tipo de anillo a implantar y su localización dependerá del nomograma a utilizar que depende de 4 parámetros.

- Grosor corneal en la zona donde se van a insertar los anillos (medida con Pentacam y OCT de segmento anterior) (Visante TM, OCT Carl Zeiss Meditec, Germany).
- Equivalente esférico de la refracción subjetiva del paciente (cantidad de miopía y astigmatismo que tiene el paciente, su gafa).
- Distribución del área ectásica (área donde se encuentra el queratocono).
- Queratometrías (ks, potencia dióptrica de la córnea).

En esta tesis se ha trabajado sólo con pacientes de la FOM y a todos ellos se les han implantado anillos de Ferrara de 5mm y/o anillos de Keraring de 6mm. La sección de estos anillos es triangular con un agujero en cada extremidad, su material es un tipo de acrílico denominado PERSPEX Q. Para los anillos de 5mm la sección del anillo es un triángulo isósceles, mientras que para el caso del anillo de 6mm su sección es un triángulo truncado (figura 2.7).

Dado que no se tiene un nomograma universal debido principalmente al desconocimiento del comportamiento biomecánico de la córnea, no se sabe



**Figura 2.7:** *Anillos intracorneales.*

si parámetros como elevación de la cara anterior y posterior de la córnea así como la histéresis son parámetros interesantes a medir para la buena implantación de estos anillos.

## 2.5. Instrumentos de medida

En esta sección, se hace una revisión de los aparatos de medida y diagnóstico relacionados con la detección de errores de refracción y patología refractiva del ojo humano.

Para el diagnóstico clínico es necesario conocer o al menos estimar la morfología de la córnea, tanto sana como patológica, así como las estructuras que están relacionadas con ésta. A continuación se exponen algunos aparatos utilizados para este fin. Comenzaremos enumerando los aparatos más comunes en las consultas oftalmológicas, como pueden ser los refractómetros, tonómetros y la lámpara de hendidura. Existen otros aparatos que no se encuentran en todas las consultas debido a su alto coste o porque son de aplicación muy específica pero que nos dan una gran información sobre la morfología y la patología de la córnea de los pacientes. Entre estos aparatos destacamos los topógrafos que estiman el relieve de las superfi-

cies corneales y los paquímetros que ofrecen medidas o estimaciones del espesor corneal. Se presta especial interés a los dos grandes equipos que se han utilizado en esta tesis, desde los cuales se han recogido las distintas variables e información de los pacientes enfermos con queratocono, éstos son el topógrafo Pentacam y el Analizador de Respuesta Ocular (*Ocular Response Analyzer*, ORA).

### 2.5.1. Refractómetros

El Refractómetro es un equipo que mide la potencia óptica del ojo del paciente. Los refractómetros utilizados actualmente se basan en la técnica de refracción automatizada, por lo que también se les denomina auto-refractómetros. Esta técnica está entre las conocidas como “objetivas” ya que la medición no depende de la respuesta del paciente. Su funcionamiento es rápido y sencillo: el clínico presiona el control de medición y la medida de la refracción se hace instantáneamente. Hoy en día los auto-refractómetros alcanzan aceptables niveles de precisión.

El queratómetro es un instrumento que mide la curvatura de la córnea, determinando así la óptica corneal. Se basa en el fenómeno óptico de la reflexión de la luz, según el cual un objeto emitiendo luz en la dirección de una superficie esférica reflectante produce una imagen reducida, derecha y virtual, situada en el interior de la superficie. El aparato consta de un objeto luminoso que se refleja en la córnea formando una imagen virtual. El tamaño de esta imagen está directamente relacionado con el radio de curvatura de la superficie corneal. Los queratómetros son aparatos imprescindibles en la consulta oftalmológica y suelen estar integrados en los refractómetros.

### 2.5.2. Tonómetro

El término tonometría se refiere por lo general al procedimiento consistente en medir la tensión de un líquido que se encuentra alojado en una cavidad. Por lo general, se utiliza para la determinación de la presión intraocular (PIO) que es la presión a la que se encuentra el humor acuoso, el líquido ubicado en el interior del ojo. Gracias a este procedimiento se pueden detectar enfermedades como el glaucoma o la iritis.

Existen varios tipos de tonómetros y todos ellos se basan en el mismo principio: el ojo ofrece una resistencia a ser deformado que es directamente proporcional a la presión que hay en su interior. Por tanto, el tonómetro debe ejercer una fuerza sobre la parte externa del ojo y medir su deformación.

**Tonómetro de aplanación o Goldman:** Se basa en el aplanamiento de la córnea por contacto. El extremo plano de un prisma se posiciona sobre la parte central de la córnea y presiona su superficie, rectificando así la curvatura natural de la córnea. La resistencia natural de la córnea a ser deformada y la presión que hay en el ojo son los dos factores que se oponen a la aplanación. El tejido de la córnea es relativamente homogéneo, por lo que para un grosor estándar de la córnea, se puede estimar la PIO con precisión.

**Tonómetro de contacto ICare:** Se basa en un nuevo método patentado, que permite medir la PIO de una forma rápida, precisa y sin anestesia. Como ventajas destacamos que es un instrumento que no requiere anestesia, es de rápida medición, lo que hace que sea apropiado para su uso en sujetos con deficiencias y en niños. Es un aparato pequeño, manejable y portátil. El método es muy preciso porque la fuerza que se ejerce sobre el ojo es muy suave. Además, la sonda de uso individual garantiza la

seguridad microbiológica.

**Tonómetro de no-contacto:** Se basa en la utilización de un chorro de aire para aplanar la córnea. Este tipo de tonómetro es el que proporciona menos precisión. A menudo se usa por su facilidad para detectar rápidamente casos de presión intraocular alta y es la manera más fácil de realizar la prueba a niños pequeños. Como tonómetro de no-contacto destacamos el Analizador de Respuesta Ocular (ORA) cuyo funcionamiento se explica más adelante.

**Tonómetro de indentación:** Se usaba antiguamente para determinar la presión intraocular. Este método hace uso de un peso conocido, de manera que se indenta la córnea con una graduación que es proporcional a la presión intraocular. La principal desventaja es que tiene mayor posibilidad de producir una lesión iatrogénica y además, tiene menor precisión que el tonómetro de aplanación o Goldmann.

### 2.5.3. Analizador de Respuesta Ocular

El analizador de respuesta ocular (*Ocular Response Analyzer*, ORA) fue elaborado por Reichert (figura 2.8). Este instrumento lanza un pulso muy preciso de aire hacia el ojo causando una deformación hacia dentro de la córnea. La córnea pasa por una primera aplanación hasta formar una ligera concavidad. Milisegundos después de la primera aplanación, la bomba de aire que genera el pulso es apagada y la presión aplicada al ojo decrece. En este instante la córnea empieza a recuperar su curvatura natural convexa, pasando entonces por una segunda aplanación [38]. Tras este mecanismo se obtienen dos instantes precisos correspondientes a dos picos bien definidos producidos por los eventos de aplanación, como muestra la figura 2.9. Dos presiones correspondientes a la resistencia interior al aire son determinadas

para estos instantes de aplanación. Estos dos valores son diferentes debido fundamentalmente a las propiedades viscoelásticas.

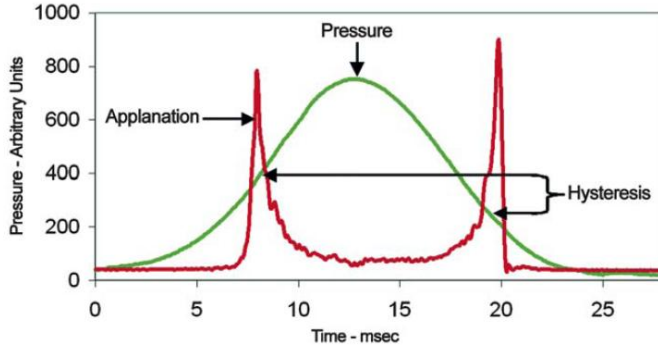


**Figura 2.8:** *Analizador de respuesta ocular (ORA).*

El ORA significa para la clínica diaria un gran avance en el tratamiento y seguimiento del glaucoma, al tomar medidas de presión intraocular relacionando parámetros hasta ahora no considerados. También nos permite evaluar con mayor precisión patologías corneales (como el queratocono) y especialmente es útil en pacientes candidatos a cirugía refractiva para evitar complicaciones postoperatorias como la ectasia corneal.

El ORA permite medir determinados parámetros como son la histéresis corneal (*Corneal Hysteresis, CH*), que se define como la diferencia entre las presiones medidas en los picos antes mencionados; la presión intraocular de Goldmann (*Intraocular Pressure Goldmann, IOPg*) que se puede obtener como el promedio entre estas dos presiones antes mencionadas (picos que se muestran en la figura 2.9); la presión intraocular compensada





**Figura 2.9:** Presión frente a tiempo determinada por el ORA [38].

(*Intraocular Pressure Corneal Compensated*, IOPcc), esta presión es independiente de las propiedades corneales ya que no está influenciada por la resistencia corneal durante el fenómeno de aplanamiento, si no que se obtiene mediante la fórmula  $P2 - KP1$ , donde  $P1$  y  $P2$  reflejan, respectivamente la primera y la segunda presión de cada evento de aplanación y  $K$  es una constante cuyo valor es 0,43; por último, el factor de resistencia corneal (*Corneal Resistance Factor*, CRF) que es un indicador que engloba tanto la viscosidad como la elasticidad de los tejidos corneales. Su valor se obtiene como  $P1 - 0,7P2$ . Todos estos parámetros nos ayudan a conocer las propiedades biomecánicas. Éstas propiedades influyen en los resultados de las medidas oculares y considerarlas pueden ayudar en el diagnóstico y manejo de algunas enfermedades oculares. Hasta ahora no ha sido posible determinar las propiedades biomecánicas del tejido corneal obligando a los investigadores y oftalmólogos a tomar medidas exclusivamente geométricas de la córnea como son el espesor y la topografía [31].

Distintos estudios clínicos han sugerido que la medición de la histeresis cor-

neal puede ser útil en la identificación de diferentes condiciones corneales tales como el queratocono y distrofia de Fuchs. Actualmente se están realizando estudios para analizar la dependencia de esta variable con el espesor corneal central (CCT) ya que el riesgo de padecer un glaucoma (pérdida de visión como consecuencia de un daño en el nervio óptico) está íntimamente relacionado con esta variable [37].

#### 2.5.4. Pentacam

El pentacam HR (High Resolucion) es una cámara rotatoria, que captura imágenes del segmento anterior del ojo de alta resolución. La técnica proporciona imágenes nítidas y brillantes que incluyen información que va desde la superficie anterior de la córnea hasta la cápsula posterior del cristalino. Toma hasta 50 imágenes en 2 segundos.



**Figura 2.10:** *Pentacam HR.*

Las ventajas más importantes de este proceso son:

- Medición precisa de la córnea central.
- Corrección de los movimientos del ojo.
- Fijación sencilla para los pacientes.
- Tiempo de exploración extremadamente corto.

Una vez obtenidas estas imágenes se calcula un modelo matemático tridimensional que ofrece la siguiente información:

- Topografía de la cara anterior y posterior de la córnea (mapas de curvatura y mapas de elevación).
- Análisis de Zernike (aberrometría) basándose en los mapas de elevación.
- Paquimetría córnea de limbo a limbo (mide el espesor corneal tanto central como en puntos periféricos).
- Análisis de cámara anterior del ojo en 3 dimensiones (mapa profundidad de cámara anterior, ángulo de cámara, volumen de cámara, etc.).
- Densidad del cristalino (cuantificación de la transmitancia luminosa de la lente del cristalino y LIOs (lentes intraoculares) artificiales tras cirugía de cataratas).

## 2.6. Técnicas de aprendizaje automático en el campo de la Oftalmología

Poca es la información que se puede encontrar en la literatura acerca de la aplicación del aprendizaje automático en el campo de la oftalmología, debido en gran parte a la fuerte competencia entre las casas comerciales que proporcionan equipos e instrumentales oftalmológicos para el diagnóstico y tratamiento de este tipo de intervención.

En muchos trabajos de la bibliografía [3], [52], [58] y [53], se ha hecho uso del software NIDEK's Corneal Navigator instalado en complejos topógrafos, por ejemplo el Nidek Magellan para la detección de los pacientes con queratocono. Este instrumento se sirve de las redes neuronales para la detección del queratocono y hasta de un queratocono temprano o más leve.

El software Corneal Navigator desarrollado por los doctores Steve Klyce y Michael Smolek se utiliza para detectar 8 afecciones corneales: normal (NRM), astigmática (AST), posible queratocono (KCS), queratocono (KC), degeneración marginal pelúcida (PMD), cirugía refractiva por miopía (MRS), cirugía refractiva por hipermetropía (HRS) y queratoplastia penetrante (PKP). Este software proporciona al médico una información, que le resultará útil en la predicción y diagnóstico de un paciente, en especial en casos dudosos.

En el trabajo de Accardo y Pensiero [3] se hace uso de las redes neuronales para la clasificación de los pacientes en tres grupos o categorías: paciente normal, paciente con queratocono y pacientes con otro tipo de enfermedad. Se hace uso principalmente de la variable queratometría, para la detección de la enfermedad y, por tanto, para la correcta clasificación del queratocono. Esta variable es usada como indicador de la gravedad

de la enfermedad del queratocono. Se considera un leve queratocono a los valores de queratometría inferiores a 45 dioptrías, queratocono moderado a valores entre 45 y 52 dioptrías y avanzado a pacientes con más de 52 dioptrías. Este estudio se realizó con 25 pacientes normales, 30 pacientes con queratocono y 40 pacientes con otras alteraciones.

Souza en su trabajo [58], propone como objetivo la evaluación del rendimiento de distintas técnicas: SVM (maquinas de soporte vectorial), MLP (Perceptrón multicapa) y RBFNN (red neuronal de función de base radial) para la detección del queratocono. Los datos utilizados por estos autores principalmente para validar las distintas técnicas fueron los mapas de elevación y la paquimetría obtenida por el dispositivo Orbscan. Tras el estudio que Souza realizó sobre 318 sujetos, se concluyó que las tres técnicas son una muy buena herramienta para la detección del queratocono.

En un primer estudio Saad [52], realiza con ayuda del Software comercial NIDEK's, Corneal Navigator, mencionado anteriormente, la detección de ectasias leves y queratoconos tempranos, con el objetivo de poder tratar al paciente en el inicio de la enfermedad y evitar, en la medida de lo posible, el trasplante de córnea. El estudio se realizó en 143 pacientes (72 pacientes normales, 43 pacientes con riesgo de queratocono y 31 con queratocono). En un estudio posterior [53] Saad, utilizando el mismo software busca el mismo objetivo partiendo esta vez de las variables biomecánicas obtenidas por el analizador de respuesta ocular (ORA). En el primer estudio la clasificación se realizó con los datos obtenidos por el Orbscan (datos topográficos). La muestra del segundo estudio fue de 305 pacientes (504 ojos), clasificados en normal, queratocono sospechoso y queratocono. De este trabajo se concluye que no es suficiente el NIDEK's Corneal Navigator para la clasificación, y que es necesaria la visión y el diagnóstico clínico. Es más complicada la clasificación de esta enfermedad teniendo sólo en cuenta las variables biomecánicas.

En [41], Maeda desarrolla un sistema automatizado para diferenciar los patrones de queratocono de otras condiciones utilizando videoqueratoscopia asistida por ordenador. Este sistema combina un árbol de clasificación con una función lineal discriminante derivada del análisis discriminante de ocho índices obtenidos a partir de los datos del videoqueratoscopio. Para el desarrollo del modelo se utilizaron un centenar de córneas con una variedad de diagnósticos. Además se utilizó un conjunto de validación de 100 córneas adicionales para evaluar los resultados. Los resultados obtenidos fueron muy buenos obteniéndose en el conjunto de entrenamiento una sensibilidad del 100 %, especificidad del 96 %, y una exactitud del 97 %. En el conjunto de validación los resultados obtenidos fueron algo inferiores: la sensibilidad fue del 89 %, la especificidad del 99 % y la precisión del 96 %. Este modelo implementado además de ser una herramienta para la detección del queratocono clínico puede ser también una ayuda en la interpretación clínica de los mapas topográficos.

La identificación del queratocono se ha convertido en un paso de gran importancia para la evaluación preoperatoria de la cirugía refractiva. Según [40], los parámetros físicos, como pueden ser los que se obtienen del dispositivo ORA, pueden ser de gran ayuda en dicha evaluación. Machado, utiliza las técnicas de aprendizaje automático y desarrolla un modelo para el diagnóstico del queratocono a partir de los exámenes y medidas obtenidas por el ORA. En este trabajo de investigación [40] se compara el rendimiento de los principales algoritmos de aprendizaje automático.

## 2.7. Resumen

En este capítulo se ha realizado una descripción general de la anatomía del ojo humano, sus partes y características más importantes así como

su principal función en la formación de la imagen. También se explicó en qué consiste la enfermedad del queratocono y cómo afecta a la visión del paciente. Se ha explicado (ventajas, inconvenientes y procedimiento) de una de las posibles soluciones para la detención y corrección del queratocono, la implantación de anillos intracorneales en la córnea. Se ha aportado además información sobre los dispositivos que utilizan los oftalmólogos y ópticos para tomar las medidas y las características de la córnea de los pacientes. Por último, se ha hecho un estudio de las publicaciones hasta el momento sobre aprendizaje automático aplicado a oftalmología y en concreto, a la enfermedad del queratocono.

En conclusión, las técnicas de aprendizaje automático se han aplicado en el campo de la oftalmología para la detección del queratocono, pero no así para la predicción de la ganancia en visión de un paciente con queratocono tras el proceso quirúrgico de implante de anillos intracorneales, principal objetivo de esta tesis.





## Capítulo 3

# Métodos

Como se explicó en el primer capítulo de esta tesis, el objetivo principal de esta tesis es realizar un regresor o modelador capaz de predecir la ganancia en visión de un paciente con queratocono tras el implante de uno o dos anillos intracorneales en la córnea. Dicho regresor se elaborará utilizando técnicas de aprendizaje automático. En este capítulo se explicarán cada una de las técnicas y métodos utilizados para la obtención del modelo óptimo para realizar dicha predicción.

### 3.1. Introducción

Actualmente se manejan grandes cantidades de datos, transacciones comerciales, operaciones a través de Internet, datos experimentales, de población, etc. El bajo precio de los dispositivos de almacenamiento hace que almacenar los datos sea barato, sencillo y relativamente seguro. Nos encontramos con gran cantidad de datos, de diferentes categorías, pero sin ser éstos analizados ni estudiados estadísticamente. Los modelos de apren-

dizaje automático se sirven de estos datos para generar un estudio sobre la materia en cuestión. Centrándonos en el ámbito de la medicina, un modelo de aprendizaje automático es una ayuda a la decisión médica ya que este procedimiento podría disminuir el número de diagnósticos erróneos y aumentar el número de diagnósticos correctos.

Antes de adentrarnos en el modelo de aprendizaje automático, definiremos algunos conceptos importantes que nos ayudarán a entender posteriormente dicho modelo. En primer lugar tenemos el concepto de patrón que lo definiremos como cada uno de los elementos que queremos analizar y que estará compuesto por una serie de variables que lo definen ( $n$  variables de entrada y  $n$  variables de salida). En la ecuación 3.1 se define analíticamente el concepto “patrón”.

$$P_i = [x_{i1}, \dots, x_{Ni}; y_{i1}, \dots, y_{Ni}] \quad (3.1)$$

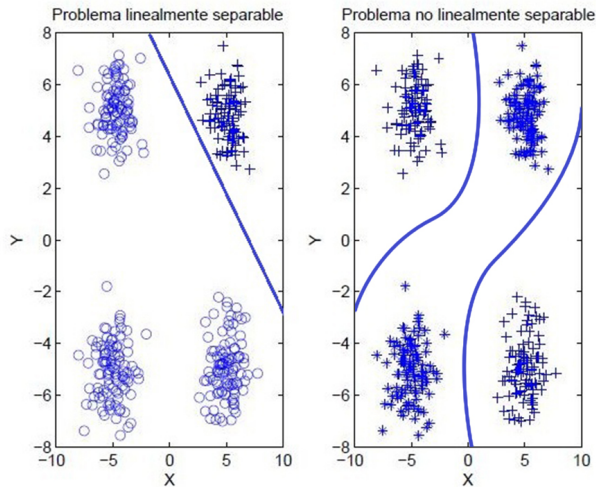
siendo  $x_i$  la variable  $x$   $i$ -ésima de entrada e  $y_i$  la variable  $y$   $i$ -ésima de salida.

Por ejemplo, para la enfermedad del queratocono (caso de estudio), definiremos el patrón como cada ojo con queratocono y las variables que lo definen en este caso serán: paquimetría y topografía de la córnea, histéresis corneal, características de los anillos implantados, etc.

Una vez que se tienen los datos se pueden perseguir diferentes objetivos, que normalmente son:

1. Clasificación: El objetivo será determinar a qué clase, de un conjunto de clases predefinidos con anterioridad, pertenece un determinado patrón. Un ejemplo en un problema médico como el que trataremos

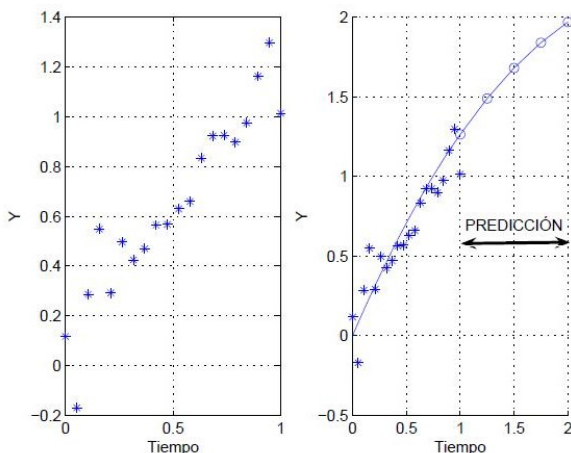
sería el de clasificar a los pacientes con queratocono según su valor de curvatura corneal (K1). Aunque la mayoría de métodos clásicos de análisis de datos están basados en aproximaciones lineales, la naturaleza en general es no lineal por lo que aproximaciones más avanzadas que contemplen no linealidades deben ser tenidas en cuenta para llevar a cabo con éxito las tareas de clasificación. En la figura 3.1 se muestran dos tipos de clases. En la imagen de la izquierda vemos que la separación entre clases es posible mediante una línea recta, mientras que en la imagen de la derecha esto no es posible.



**Figura 3.1:** Problemas de clasificación lineal (izquierda) y no linealmente separable (derecha).

2. Modelado: En este tipo de problemas el objetivo es determinar un modelo que se ajuste a un serie de datos. No persigue la determinación de una clase como se veía en el caso anterior, sino encontrar un determinado valor de una variable.

3. Predicción: Este problema es muy parecido al que se vio en modelado, pero con la inclusión de la variable temporal. El objetivo en este caso es determinar valores futuros de una, o varias variables. A diferencia de la tarea de modelado, la tarea de predicción busca fundamentalmente una buena predicción. Otra diferencia que vemos entre estas dos tareas es que la predicción tiene una dependencia temporal. Se podría aprovechar esta dependencia transformando la variable temporal por otra que puede proporcionar mayor información acerca del fenómeno analizado. Un ejemplo de esta transformación podría ser el análisis de Fourier que proporciona información sobre la posible descomposición de la señal temporal en senos/cosenos de diferentes frecuencias, amplitudes y fases. La figura 3.2 muestra un modelo de predicción de series temporales.



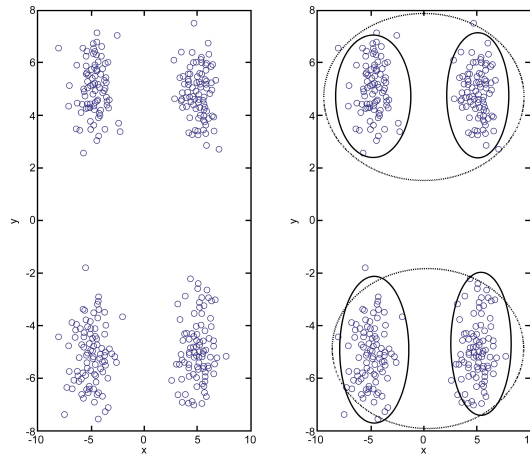
**Figura 3.2:** Salida del modelo de predicción (figura derecha).

4. Agrupamiento: Consiste en obtener grupos “naturales” a partir de

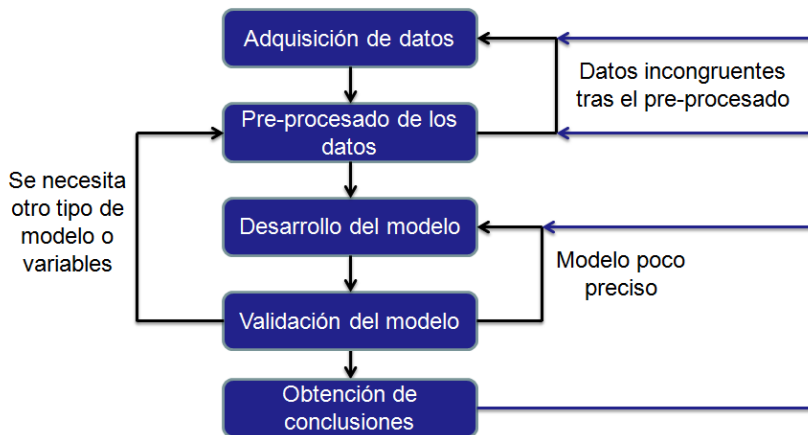
los datos. Se habla de grupos y no de clases, porque, a diferencia de la clasificación, en lugar de analizar datos etiquetados con una clase, los analiza para generar esta etiqueta. Los datos son agrupados basándose en el principio de maximizar la similitud entre los elementos de un grupo minimizando la similitud entre los distintos grupos. Es decir, se forman grupos tales que los patrones de un mismo grupo son muy similares entre sí y al mismo tiempo, son muy diferentes a los patrones de otro grupo [48]. En la parte derecha de la figura 3.3 se observan algunos de los posibles agrupamientos que se podrían encontrar dentro de los datos que se disponen. La forma de agrupar y el tamaño de los grupos va a depender del algoritmo de agrupamiento seleccionado y de los parámetros de los que depende dicho algoritmo. Una vez tenemos los datos separados en grupos se pueden investigar relaciones cualitativas y cuantitativas entre los datos dentro de cada uno de esos grupos. Además, una etapa de agrupamiento en el procesado y análisis de datos se puede usar para simplificar posteriores tareas de modelado, clasificación o predicción. Esta tarea será beneficiosa para el futuro modelo siempre y cuando se parta de una gran muestra de datos.

Para la creación de un modelador o regresor basado en datos clínicos, se realiza el estudio que se muestra en la figura 3.4. Como se puede observar en esta figura, las diferentes etapas no son independientes, estableciéndose diferentes relaciones entre ellas.

En la fase de adquisición de datos se determinan las fuentes de información que pueden ser útiles y dónde conseguirlas. A continuación, se transforman los datos a un formato común. Dado que los datos pueden provenir de distintas fuentes o dispositivos, éstos pueden contener valores erróneos o estar incompletos. Estas situaciones se tratan en la siguiente fase, la fase



**Figura 3.3:** *Diferentes agrupamientos encontrados en el conjunto de datos. Dependiendo de los criterios usados pueden tenerse 2 o 4 grupos.*



**Figura 3.4:** *Esquema habitual de un análisis de datos basado en modelos para la extracción de conocimiento.*

de preprocesado de los datos, en la que se eliminan o corrigen los datos incorrectos y se decide la estrategia a seguir con los datos incompletos. Además, se proyectan los datos para considerar únicamente aquellas variables que van a ser relevantes, con el objetivo de hacer más fácil la tarea del desarrollo del modelo y para que los resultados del mismo sean más útiles. En la fase “desarrollo del modelo” se decide cuál es la tarea, de entre las mencionadas anteriormente (clasificación, modelado, predicción...), que se realizará. También se decidirá que tipo de modelos se emplearán. En la fase “validación del modelo” se evalúan los modelos generados con nuevos patrones y se analiza por los expertos. Si es necesario, porque el modelo no es muy preciso o se requieren otras variables, se vuelve a fases anteriores para un nuevo desarrollo del modelo. Finalmente, tras la validación correcta del modelo, extraeremos las conclusiones y objetivos que se obtienen del modelo generado.

A continuación, en los siguientes apartados del capítulo iremos abordando con más detalle cada una de las etapas que caracterizan la creación de un regresor basado en datos clínicos como veíamos en la figura 3.4.

## **3.2. Preprocesado de los datos**

En esta sección se explicará en qué consiste la adquisición de datos y el preprocesado de los mismos. La parte correspondiente a la adquisición de los datos será una tarea principalmente del equipo médico, que se encargará de recopilar los datos de sus pacientes intentándolos obtener en las mismas circunstancias para cada individuo. No todos los datos que se obtengan serán útiles para el modelo por lo que se tendrán que preprocesar. El número de patrones debe estar acorde al número de parámetros de los modelos, para evitar problemas de sobreajuste [29]. Además, deben detec-

tarse los valores perdidos y/o atípicos (*outliers*), procesando de la manera más adecuada al problema y al conjunto de datos analizados.

Hay referencias en la bibliografía que concluyen que las tareas de preprocesado de datos se encuentran dentro del propio desarrollo del modelo. No obstante, en esta tesis utilizaremos el enfoque más habitual el cual considera el preprocesado de los datos como todo conjunto de operaciones que se lleva a cabo en los datos antes del desarrollo del modelo [57].

En la tabla 3.1 se recogen las distintas tareas y objetivos que queremos obtener con el preprocesado.

**Tabla 3.1:** *Tareas a realizar en el preprocesado de datos.*

<b>TAREA</b>	<b>OBJETIVOS</b>
Detección de datos anómalos e incompletos.	Obtener un conjunto de datos completo sin incoherencias.
Representación visual de los datos.	Obtención de posibles relaciones de forma gráfica.
Caracterización estadística de las variables.	Detección de <i>outliers</i> . Identificación de las relaciones elementales entre datos, etc.
Selección y reducción de características.	Reducción del número de variables de un modelo.
Algoritmos de agrupamiento.	Reducción del número de variables del modelo y/o del número de datos. Detecta perfiles típicos que pueden permitir hacer modelos más individualizados y por tanto con mayor rendimiento posteriormente.

Consideraremos los datos descritos por un conjunto de variables o características. Las variables se pueden clasificar en variables cualitativas y cuantitativas. Las cualitativas pueden ser variables ordinales (sus valo-



res se pueden ordenar; por ejemplo, agudeza visual) y nominales (no se pueden ordenar, valores lógicos o booleanos, por ejemplo: la raza). Las variables cuantitativas pueden ser o bien discretas (número de anillos) o bien continuas (espesor de la córnea).

Uno de los problemas habituales en el análisis de datos es el de la presencia de valores perdidos, es decir, que hay patrones a los que les faltan los valores de determinadas variables. Ante todo esto, si el dato tiene bastantes variables incompletas o hay errores en la adquisición, la opción más sencilla es no considerar dicho dato o patrón siempre y cuando contemos con suficientes patrones y su pérdida no sea trascendental. A modo de ejemplo, para los datos recogidos en la tabla 3.2 el paciente 5 no se tendría en cuenta, ya que sólo tenemos el valor de la primera variable. Cuando el número de patrones es limitado o no es posible eliminar los datos perdidos, se recurre a la utilización de técnicas de imputación para sustituir los valores perdidos por otros que supongan la inclusión del mínimo ruido posible en el conjunto de datos.

**Tabla 3.2:** *Tabla de datos para el ejemplo sencillo de cómo tratar valores perdidos.*

	Variable 1	Variable 2	Variable 3	Variable 4
Paciente 1	1,4	2,6	3,3	6,9
Paciente 2	2,0	2,2	6,7	
Paciente 3	1,7	3,2	2,6	
Paciente 4	2,4	2,3	6,9	4,3
Paciente 5	5,5			
Paciente 6	5,1	3,7	8,2	1,1
Paciente 7	6,4	1,2	7,6	

Otra cuestión importante es determinar las variables que serán consideradas para el desarrollo del modelo. Para el caso visto anteriormente (tabla 3.2), no sería lógico considerar la variable 4 ya que la mayoría de los pa-

cientes no tienen recogido el valor de esta variable. De nuevo, las técnicas de imputación aparecen como una solución en este entorno.

Además, se debe realizar un análisis para evaluar el parecido entre las diferentes variables ya que si varias de ellas están altamente correlacionadas (la correlación puede ser lineal o no lineal) y ambas son utilizadas en el modelo, estas incluirían información redundante, reduciendo por tanto el rendimiento del modelo.

Para poder trabajar con las variables cualitativas se suele realizar una codificación de los datos, de forma que a cada variable se le asigna un determinado valor. En general no hay reglas para establecer esta codificación pero sí que hay que intentar, siempre que se pueda, tener una codificación simétrica con valor central 0; evitando en la codificación el valor de 0.

### **3.2.1. Análisis Exploratorio de Datos**

Se conoce como Análisis Exploratorio de Datos (Exploratory Data Analysis, EDA), al uso de estadísticos y representaciones gráficas para obtener conocimiento básico acerca de las variables que forman nuestros datos. En las siguientes tablas 3.3 y 3.4 se pueden ver los estadísticos y gráficas más utilizados en el EDA. Para facilitar la comprensión de estos procesos, en los siguientes apartados se explicará con un poco más de detalle.

#### **Representación gráfica de los datos**

La información visual es muy útil para determinar relaciones entre datos. Veremos en este apartado algunas de las representaciones de datos más utilizadas y lo que pueden aportar dichas representaciones. Estos gráficos pueden permitir entre otras cosas determinar el tipo de relación que puede

**Tabla 3.3:** *Tipos de representaciones gráficas y usos que se les da.*

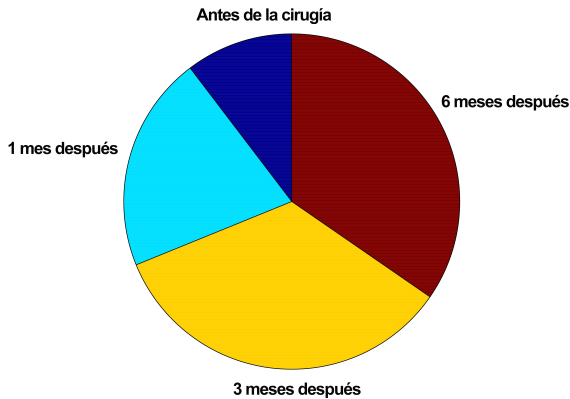
Gráfica	Uso
Barras	Descriptivo de los datos
Sectores	Determinación de frecuencias
Histograma	Determinación de la distribución
<i>Stem and Leaf</i>	Determinación de la distribución
<i>Boxplot</i>	Medias de posición más usadas
Gráficos de probabilidad	Comprobación del tipo de distribución

**Tabla 3.4:** *Tipos de análisis estadísticos y usos que se les da.*

Estadístico	Uso
Valor medio, mediana, moda	Tendencia central
Varianza, Desviación estándar	Dispersión
Sesgo, Curtosis	Forma de la distribución
Cuartiles, Percentiles, IQR	Localización

existir entre los datos (lineal o no lineal) así como la existencia de *outliers* o datos anómalos.

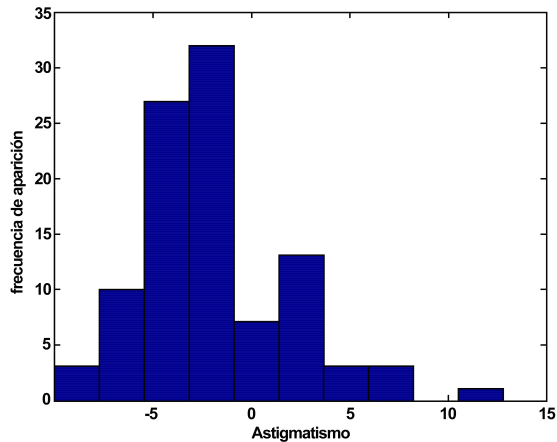
- *Diagramas de barras y sectores.* Estas gráficas son clásicas dentro del análisis visual de datos. Los diagramas circulares o de sectores son utilizados para aquellos casos en los que nos interesa mostrar el número de veces que se da una característica de manera gráfica, de tal forma que se pueda visualizar mejor la proporción en que aparece esa característica respecto del total (figura 3.5). El diagrama de sectores no da muchas variaciones pero el de barras sí que las da, de tal forma que se pueden tener diferentes tipos de representación.
- *Histogramas.* Mediante esta representación se puede estimar de forma visual la distribución de los valores de una determinada variable ya que se representa la frecuencia de aparición de los valores de



**Figura 3.5:** Representación de la evolución de la agudeza visual tras el implante de anillos intracorneales mediante sectores.

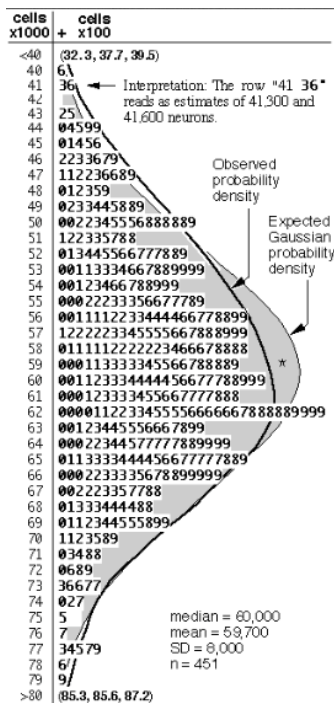
un determinado intervalo de datos frente a dicho intervalo (figura 3.6). Permite de manera sencilla observar la distribución de los datos ya que con ella se pueden observar valores medios, varianzas, posibles *outliers*, etc. Permite, además, visualizar de manera sencilla y aproximada si el comportamiento de una variable es cercano a la Gaussianidad o normalidad; esto es de extrema importancia ya que hay numerosos métodos que parten de la hipótesis de la normalidad de las distribuciones y, por tanto, si esta normalidad no se da, los correspondientes métodos no son fiables.

- *Stem and Leaf*. Estos diagramas nos dan una idea de la localización de los datos y de la forma de la distribución. Esta técnica funciona bien para los conjuntos de datos que no tienen una dispersión muy grande. En la figura 3.7 se muestra un ejemplo de esta representación gráfica aplicado a un estudio clínico.



**Figura 3.6:** *Histograma del astigmatismo (dioptrías) medido a los pacientes con queratocono.*

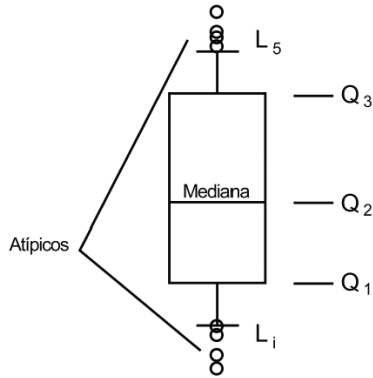
- *Diagrama de caja (Boxplot).* En este gráfico se representan cantidades de interés como son el primer, segundo y tercer cuartil. Además, se representan los valores extremos que se definen como 1.5 veces el rango intercuartil, representándose a partir del final de la caja, en lo que se conoce como “bigotes”. Los datos atípicos o outliers se consideran fuera de ese rango; estos valores se representan con un círculo como se muestra en la figura 3.8. Esta representación es complementaria al histograma ya que en ésta se dan los valores de los parámetros estadísticos que nos definen los datos mientras que en el histograma se representa la distribución de los datos.
- *Gráficos de probabilidad.* Se usan para visualizar si unos datos siguen, o no, una distribución de probabilidad. Los más extendidos son los de normalidad 3.9 . La idea básica consiste en representar, en un mismo gráfico, los datos que han sido observados frente a los datos teóricos



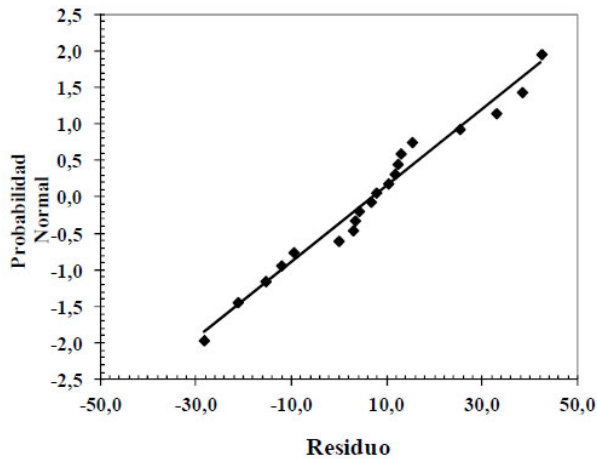
**Figura 3.7:** *Stem and Leaf: Muestra la localización de los datos y la forma de la distribución [61].*

que se obtendrían de una distribución normal. Si la distribución de los datos es una normal, los puntos se concentrarán en una línea recta.

Existen dos tipos de gráficos de probabilidad; los gráficos P-P que representan las proporciones acumuladas de una variable con las de una distribución normal y los gráficos Q-Q que se obtienen representando los cuartiles de los datos que se tienen respecto a los cuartiles de la distribución.



**Figura 3.8:** Diagrama de caja: Suministra información sobre los valores mínimo ( $L_1$ ) y máximo ( $L_5$ ), los cuartiles  $Q_1$ ,  $Q_2$  o mediana y  $Q_3$  y sobre la existencia de valores atípicos y la simetría de la distribución.



**Figura 3.9:** Gráficos de probabilidad: Se muestra como los residuos del modelo siguen aproximadamente una distribución normal [56].

## Análisis estadístico

La media de una distribución de datos viene dada por la ecuación (3.2) y es una medida prototípica habitual que representa a la distribución.

$$\bar{x} = \frac{1}{N} \sum_{j=1}^N x_j \quad (3.2)$$

donde  $N$  es el número total de datos.

La mediana y la moda son también lo que se conoce como medidas de centralización, que dan idea del comportamiento promedio de una distribución de datos. La media aritmética es el promedio de un conjunto de valores, o su distribución; sin embargo, para las distribuciones con sesgo, la media no es necesariamente el mismo valor que la mediana o que la moda. La mediana se puede definir como el valor central que queda tras ordenar los valores (semisuma si disponemos un número par de valores), es una estimación central robusta a *outliers* y la moda es el valor que más aparece en ese conjunto de valores.

Para conocer con detalle un conjunto de datos, no basta con conocer las medidas de tendencia central, sino que al menos necesitamos conocer también la desviación que representan los datos en su distribución respecto de la media aritmética de dicha distribución, con objeto de tener una visión de los mismos más acorde con la realidad en el momento de describirlos e interpretarlos para la toma de decisiones. La desviación estándar se define como la raíz cuadrada de la varianza, definida en la ecuación (3.3). Es una medida (cuadrática) que informa de la media de distancias que tienen los datos respecto de su media aritmética, expresada en las mismas unidades



que la variable.

$$\sigma^2 = \frac{1}{N-1} \sum_{j=1}^N (x_j - \bar{x})^2 \quad (3.3)$$

donde  $\bar{x}$  es la media aritmética (3.2).

La forma de la distribución de los datos viene definida por el sesgo y la curtosis. El sesgo, definido en la ecuación (3.4), define si la distribución es simétrica o no; si el parámetro es negativo indica que la distribución de los datos (visualmente, el histograma) está concentrado a la derecha mientras que si es positivo está a la izquierda; si se tiene una distribución simétrica el valor de este parámetro es cero.

$$sesgo = \frac{\sum_{i=1}^N (x_i - \bar{x})^3}{(N-1)\sigma^3} \quad (3.4)$$

donde  $\sigma$  es la desviación estándar obtenida a partir de la raíz cuadrada de la ecuación (3.3).

La curtosis indica lo “picuda” que es una distribución teniendo como referencia la distribución normal. La ecuación (3.5) determina la forma de calcular este parámetro:

$$curtosis = \frac{\sum_{i=1}^N (x_i - \bar{x})^4}{(N-1)\sigma^4} \quad (3.5)$$

Una distribución normal tiene una curtosis de 3, distribuciones más picudas que la normal tienen una curtosis superior a 3 y distribuciones menos picudas tienen un valor inferior.

Los cuartiles, percentiles y rango intercuartil (*Interquartile range*, IQR) nos dan información de la localización de los datos. Con estos parámetros, junto con el histograma, se pueden determinar los datos atípicos (*outliers*), que en la mayoría de aplicaciones se eliminan. Los percentiles son medidas posicionales que dividen la distribución de frecuencia en 100 partes iguales. Con éstos, se puede calcular cualquier porcentaje de datos de la distribución de frecuencia.

Los cuartiles son los tres valores que dividen al conjunto de datos ordenados en cuatro partes porcentualmente iguales. Hay tres cuartiles denotados usualmente Q1, Q2, Q3. El primer cuartil, es el valor en el cual o por debajo del cual queda un cuarto (25 %) de todos los valores de la sucesión (ordenada); el segundo cuartil es precisamente la mediana y el percentil 50; el tercer cuartil, es el valor en el cual o por debajo del cual quedan las tres cuartas partes (75 %) de los datos. El rango intercuartil es la diferencia entre el tercer cuartil y el primero. Éste se usa para construir los diagramas de cajas (*box plots*) que sirven para visualizar la variabilidad de una variable y comparar distribuciones de la misma variable además de para ubicar valores extremos.

### 3.2.2. Técnicas de agrupamiento

El agrupamiento o *clustering* es la tarea descriptiva por excelencia y su objetivo es obtener grupos o conjuntos de entre todos los patrones dados, de tal manera que los patrones asignados al mismo grupo sean similares. En [24] se define cluster como “*aquella región continua del espacio que*

*contiene una densidad relativamente alta de puntos y que se encuentra a su vez separada de otras regiones de alta densidad por regiones cuya densidad de puntos es relativamente baja”.*

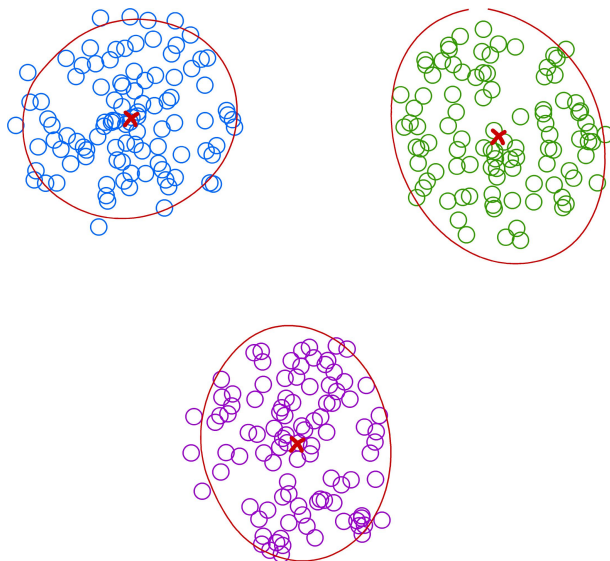
El problema principal que tienen la mayoría de estos algoritmos es que son precisamente los grupos y la pertenencia a éstos lo que se quiere determinar y, a priori, normalmente se desconoce el número y la forma de los grupos. En algunos casos se puede proporcionar el número de grupos que se desea obtener. Otras veces, este número se determina por el algoritmo de agrupamiento según las características de los datos [48][21].

El objetivo del *clustering* es, como ya se vio anteriormente, reducir el número de patrones a considerar, caracterizar dichos patrones mediante una serie de prototipos y detectar perfiles típicos. Las ventajas de determinar prototipos son varias:

- Se puede tener información acerca de las diferentes tendencias que presentan los datos analizados.
- Se pueden codificar los datos en función de la distancia a los prototipos (menos información para almacenar) o, en el caso extremo, hacer corresponder los datos a sus prototipos.
- Se puede tener un procedimiento de clasificación muy rápido (por cercanía) si éste es el problema a resolver.
- Se pueden detectar *outliers*.

La figura 3.10 muestra un ejemplo de como se agrupan los distintos patrones según la similitud que existe entre unos y otros.

Para conocer la similitud de un patrón con respecto a otro, asignaremos a cada patrón un vector N-dimensional en el que se contienen los valores



**Figura 3.10:** *Ejemplo de agrupamiento de los datos en tres grupos de similares características.*

que toma el patrón para cada una de las variables o características. De esta forma, mediremos el parecido o similitud de dos patrones a partir de la distancia que existe entre sus vectores. En las ecuaciones (3.6) y (3.7) se muestra cómo se calcularía esa distancia y, por tanto, podríamos comprobar cómo de parecidos son dos patrones. Será de gran importancia normalizar las variables antes de aplicar cualquier algoritmo de clustering ya que si existieran diferencias numéricas importantes entre las variables, estos algoritmos no funcionarían correctamente.

$$d_1(A, B) = \sum_{k=1}^N |A_k - B_k| \tag{3.6}$$

$$d_p(A, B) = \left( \sum_{k=1}^N |A_k - B_k|^p \right)^{1/p} \quad (3.7)$$

En las ecuaciones (3.6) y (3.7),  $A$  y  $B$  son los vectores sobre los que se calcula la distancia  $d(A, B)$ .

### 3.3. Desarrollo del modelo para la predicción de la curvatura corneal y astigmatismo

Una vez se han obtenido todas las posibles conclusiones derivadas de las gráficas y de los estadísticos obtenidos con nuestros datos, pasaremos a determinar un posible modelo que explique las posibles relaciones que se pueden tener entre las variables. Un modelo general vendría dado por la siguiente expresión (3.8):

$$y_i = g(x_i^1, x_i^2, \dots, x_i^k) \quad (3.8)$$

donde  $x_i^k$  es el valor  $i$ -ésimo de la variable independiente  $k$  e  $y_i$  es la variable dependiente. La función  $g()$  puede tener, en principio, cualquier forma. Comenzaremos considerando la función más sencilla que corresponde con modelos lineales y más tarde la complicaremos dando paso a modelos no lineales, como son los árboles de decisión y las redes neuronales, que son los modelos usados en la investigación llevada a cabo en la tesis.

### 3.3.1. Modelos lineales

En esta sección se explicarán los modelos de regresión lineal multivariante, que constituyen una potente herramienta de estudio de las posibles relaciones entre una variable aleatoria (variable respuesta), y los valores de las otras variables que influyen sobre el comportamiento de la variable respuesta. El objetivo, por tanto, será encontrar la relación lineal entre una variable que denominamos variable respuesta o independiente y otra que denominamos variable dependiente.

El modelo que se plantea es el que muestra la ecuación (3.9):

$$\mathbf{Y}_i = \beta_0 + \beta_1 \cdot \mathbf{X}_i + \varepsilon_i \quad (3.9)$$

donde  $\mathbf{X}$  e  $\mathbf{Y}$  son las variables de interés y los parámetros a determinar son los  $\beta_k$ . Aquí los  $\varepsilon_i$  son variables aleatorias independientes e idénticamente distribuidas [57].

El objetivo por tanto será determinar los parámetros  $\beta_0$  y  $\beta_1$ . Para determinarlos se intenta minimizar la suma de los errores al cuadrado que se cometen al aplicar la ecuación (3.9). A continuación, en la ecuación (3.10), se muestra dicha función, conocida como función de coste:

$$J = \sum_{i=1}^N (y_i - [\beta_0 + \beta_1 \cdot x_i])^2 \quad (3.10)$$

El objetivo, por tanto, será minimizar dicha función de coste respecto a los

parámetros que se tienen, para ello derivaremos la ecuación (3.10) respecto de  $\beta_0$  y  $\beta_1$  e igualaremos a cero, como se muestra en las ecuaciones (3.11) y (3.12).

$$\frac{\partial J}{\partial \beta_1} = 0 = \sum_{i=1}^N \{y_i - [\beta_0 + \beta_1 \cdot x_i]\} \cdot x_i \quad (3.11)$$

$$\frac{\partial J}{\partial \beta_0} = 0 = \sum_{i=1}^N \{y_i - [\beta_0 + \beta_1 \cdot x_i]\} \quad (3.12)$$

Una vez estimados los parámetros del modelo cabe preguntarse cómo de precisos son dichos parámetros. Para ello, se hace uso del llamado ANOVA (análisis de varianza) que considera tres términos para analizar. A partir de los estadísticos que se muestran en las ecuaciones (3.13), (3.14) y (3.15), se puede determinar la bondad del modelo lineal planteado, donde  $y_{est}$  es el valor estimado por el modelo lineal.

$$SST = \sum_{i=1}^N (y_i - \bar{y})^2 \quad (3.13)$$

$$SSR = \sum_{i=1}^N (y_{(est)i} - \bar{y})^2 \quad (3.14)$$

$$SSE = \sum_{i=1}^N (y_i - y_{(est)i})^2 \quad (3.15)$$

Cada uno de los tres parámetros define una característica; SST da la variabilidad de  $y$  si se estima usando el valor medio; SSE mide dicha variabilidad si se usa el modelo y SSR es la varianza del propio modelo. A partir del análisis de estos estadísticos y de las relaciones entre ellos se puede determinar la bondad del modelo lineal planteado. A partir de estos tres estadísticos se puede determinar un nuevo parámetro que se conoce como  $R^2$  y que viene definido por la ecuación (3.16). Su valor irá entre 0 y 1, cercano a 1 indicará un ajuste bueno y cercano a 0 todo lo contrario.

$$R^2 = \frac{SSR}{SST} = 1 - \frac{SSE}{SST} \quad (3.16)$$

El caso que hasta ahora se ha analizado es la regresión simple. Esta situación no es la más usual ya que normalmente se busca establecer relaciones entre una determinada variable de salida y más de una entrada, pero nos ha servido de partida para poder comprender el caso más habitual, la regresión múltiple.

Las condiciones de la regresión simple se mantienen y el procedimiento de cálculo es el mismo, la diferencia radica en que el número de parámetros a calcular crece y aparecerán más derivadas parciales y, por tanto, la resolución será algo más compleja y laboriosa.

El problema de las regresiones analizadas (simple y múltiple) estriba en



que se intenta minimizar la suma de los residuos al cuadrado. Este hecho provoca que los *outliers* tengan mucha importancia en el ajuste final.

Dos posibles soluciones a este problema son:

- Definir una nueva función a minimizar (función de coste). Las funciones más usadas son las que se muestran en las ecuaciones (3.17) y (3.18).

$$J = |e(n)| \tag{3.17}$$

$$J = \log(\cosh[e(n)]) \tag{3.18}$$

Donde  $e(n)$  es el error, diferencia entre el valor que se quiere ajustar y el que da el modelo (3.19).

$$e(n) = y_n - [\beta_0 + \beta_1 \cdot x_n] \tag{3.19}$$

Todas estas funciones tienen en común que presentan valores bajos cuando la variable de entrada es muy grande en relación al valor que tomaría la función de coste cuadrática. El problema de todas ellas es que no existe una solución directa y hay que aplicar procedimiento iterativos (Regla Delta).

- Regresión robusta: Esta regresión consiste en “pesar” cada uno de los

términos que aparecen en la función a minimizar. El problema que se tiene, en este caso, es el impacto que tienen los *outliers* sobre el modelo final. Podemos reducir dicha influencia si le asignamos a esos datos un valor pequeño en la función final. Para este caso la función sería la que se muestra en la ecuación (3.20).

$$J = \sum_{i=1}^N w_i \cdot \{y_i - [\beta_0 + \beta_1 \cdot x_{1i} + \dots + \beta_p \cdot x_{pi}]\}^2 \quad (3.20)$$

### 3.3.2. Modelos no lineales

A continuación, pasaremos a hablar de los modelos no lineales. Estos modelos son utilizados cuando los modelos anteriores, modelos lineales, no han funcionado correctamente, ya sea porque los errores cometidos por el modelo son muy grandes, porque el modelo desarrollado no da buenos resultados en datos no usados para construir el modelo, es decir, el error en la validación del modelo es muy alto, porque las conclusiones que se obtienen del modelo son absurdas o porque no se cumplen las hipótesis de partida del modelo lineal.

### Árboles de clasificación y regresión

Los árboles de clasificación y regresión (Classification And Regression Trees, CART) son un método estadístico no paramétrico que es utilizado tanto para clasificación como para regresión [14]. Se utilizará para regresión si la variable dependiente del problema es continua (como el problema abordado en la tesis), mientras que si la variable es categórica, se tratará de un árbol

de clasificación. A continuación se enumeran algunas de las características principales de los árboles de decisión:

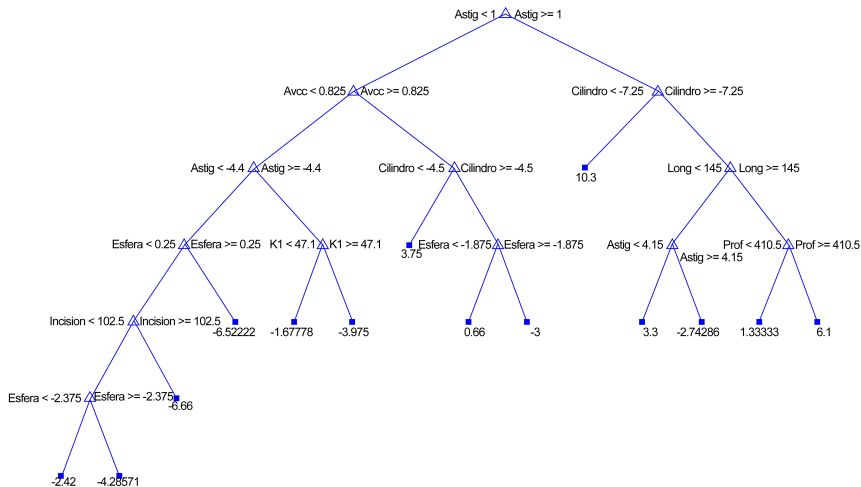
- Son independientes de la distribución estadística de las variables dependientes e independientes.
- Son un método robusto ante la presencia de *outliers* o datos anómalos.
- Proporcionan modelos completamente interpretables.
- Se pueden proporcionar árboles de decisión para patrones con un alto número de variables.

En la figura 3.11 tenemos un ejemplo de un árbol de decisión aplicado a un grupo de pacientes con la enfermedad de queratocono, donde se puede obtener el valor de astigmatismo predicho por el árbol en función de los valores que toman las diferentes variables de entrada.

El término árbol viene dado por la representación gráfica de estos modelos. La raíz es el nodo superior y es donde se testea el atributo o característica más importante para el modelo. En cada nodo se hace una división hasta llegar a un nodo terminal u hoja. Cada nodo no-terminal contiene una pregunta en la cual se basa la división del nodo. Cada hoja contiene el nombre de la clase a la cual pertenece. Puede ser necesario hacer una poda del árbol para evitar un sobreajuste de los datos.

Para la implementación de un árbol de decisión se necesita: un conjunto de cuestiones para realizar la división de patrones, un conjunto de reglas que gobiernan dichas cuestiones y un criterio de poda del árbol construido [63].

Se tendrán que determinar las cuestiones que se deben plantear en los nodos, es decir, se decidirá en base a qué variables hay que realizar las



**Figura 3.11:** Ejemplo de árbol de decisión aplicado a un grupo de pacientes con queratocono.

divisiones de los patrones en los nodos. Según si la respuesta es afirmativa o negativa, el patrón pasará a un nodo de decisión u otro.

Se propondrá un criterio para la obtención de reglas. Este criterio será una medida de impureza de cada nodo y cuantificará la heterogeneidad (variedad de clases que hay en el subconjunto de datos a dividir). Para cuantificar la bondad de una división realizada en un nodo, se evaluará la variación de impureza al realizar la mencionada división [14]. En resumen, este criterio se basa en determinar las entropías condicionadas ponderadas. De una manera intuitiva, la entropía (impureza, incertidumbre, desorden) es directamente proporcional a la sorpresa que puede provocar una variable e inversamente proporcional a la regularidad y redundancia que podamos tener en una variable. A modo de ejemplo una distribución uniforme presenta

la máxima entropía porque todos los valores son igualmente posibles.

Durante la construcción de un árbol de decisión, se hace crecer el mismo hasta que se minimiza la impureza de los nodos, lo que puede conducir a árboles que sobreajusten los datos de entrenamiento, consiguiendo así clasificadores con una capacidad de generalización muy baja. Para resolver este posible problema se realizará una poda de dicho árbol. La idea de esta técnica será eliminar los nodos que aportan información demasiado específica y, por tanto, realizan más bien, un modelado del conjunto de datos utilizado que del problema abordado. Ajustarse demasiado a la evidencia suele tener como consecuencia que el modelo se comporte mal para nuevos ejemplos [48]. Con esta poda conseguiremos resolver el compromiso que existe entre la complejidad del árbol y su capacidad de generalización ante patrones no utilizados en el entrenamiento.

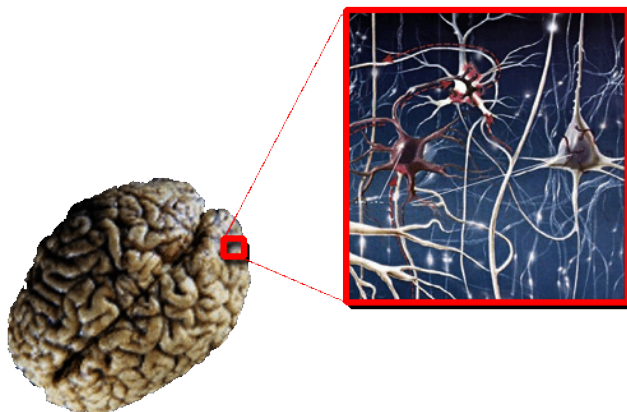
## **Redes Neuronales con Aprendizaje Supervisado**

El objetivo de esta sección es presentar una visión general de los conceptos fundamentales relacionados con las Redes Neuronales Artificiales (RNA).

Las RNAs son algoritmos matemáticos que se inspiran en el funcionamiento de las redes neuronales biológicas del cerebro humano. Según [29] [51], una red neuronal es un procesador distribuido con una estructura paralela que tiene una tendencia natural a almacenar conocimiento experimental, haciéndolo apto para su uso. Se parece al cerebro en dos cosas:

- El conocimiento es adquirido por la red a través de un proceso de aprendizaje.
- Ese conocimiento se almacena en los pesos sinápticos o conexiones entre neuronas.

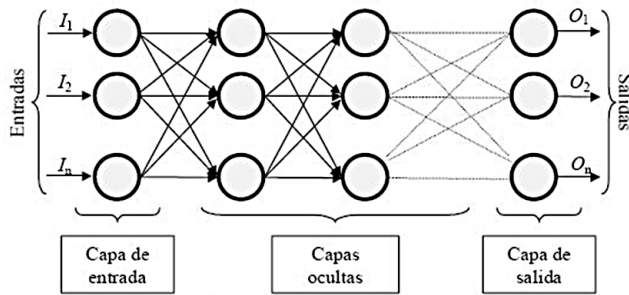
Las redes neuronales biológicas están constituidas por un gran número de neuronas, conectadas en forma masiva. Conforman el sistema nervioso y el cerebro; el cerebro humano puede contener  $10^{11}$  neuronas y  $10^{15}$  interconexiones. Las redes neuronales biológicas pueden establecerse como grupos de neuronas activas especializadas en tareas como: cálculos matemáticos, posicionamiento y memoria [55]. En la figura 3.12 se pueden observar las neuronas del sistema nervioso humano y sus interconexiones.



**Figura 3.12:** Estructura neuronal (derecha) correspondiente al recuadro rojo representado en el cerebro (izquierda) [8].

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. La finalidad, 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. Mientras que el cerebro

humano tiene una estructura tridimensional y sus neuronas son capaces de interconectarse libremente, las redes neuronales artificiales proporcionan un esquema de procesamiento alternativo basado en la operación de un determinado número de unidades de procesamiento elemental denominadas neuronas que están interconectadas entre sí. Las restricciones en cuanto al número y a las interconexiones entre neuronas delimitan el tipo y la aplicación de las RNA. En la figura 3.13 se muestra una red neuronal artificial típica multicapa, donde vemos representadas mediante círculos a las neuronas. Algunas de ellas interactúan con el medio para recibir las entradas y otras para proporcionar las salidas o los resultados. Las neuronas de la capa de salida generan los valores que la red hace corresponder con los valores de entrada a ella o bien, los valores que la red predice para los valores de entrada. El resto de las neuronas están situadas en una o más capas intermedias, también llamadas capas ocultas.



**Figura 3.13:** Estructura de una Red Neuronal Artificial multicapa.

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.

### Modelo de una neurona

Una neurona es la unidad de proceso de información fundamental en una red neuronal [29]. En la figura 3.14 se muestra el modelo de una neurona, elemento básico de una red neuronal artificial.

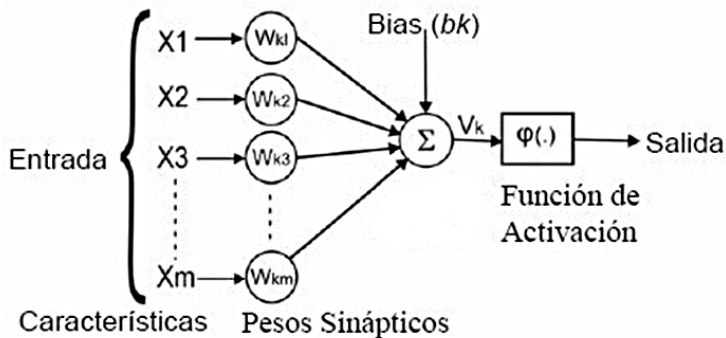


Figura 3.14: Modelo de una neurona.

En el modelo de una neurona presentado en la figura 3.14 se pueden identificar tres elementos característicos:

- Un conjunto de conexiones o sinapsis caracterizada cada una de ellas por un peso sináptico, de forma que la señal de entrada  $x_j$  de la neurona  $k$ , se multiplicará por el peso sináptico  $w_{kj}$ . Estas conexiones pueden ser excitadoras (presentan un signo positivo), o inhibitoras (conexiones negativas).
- Una regla de propagación que determina la entrada efectiva o el nivel



de excitación de la neurona  $k$ , que es denotada por  $V_k$ . Se considera como entrada efectiva a la suma de todas las señales de entrada  $x_j$  a la neurona  $k$ , ponderadas por sus correspondientes pesos sinápticos  $w_{kj}$ .

- Una función de activación,  $\varphi(\cdot)$ , que determina el estado o la salida  $y_k$  de la neurona a partir de su nivel de excitación. El objetivo de esta función (que generalmente presenta un comportamiento no lineal), es limitar la amplitud de la señal dentro de un rango de valores normalizados (por ejemplo, dentro del intervalo  $[0,1]$  o  $[-1,1]$ ). Más adelante, se podrán ver varios tipos de funciones de activación.

El modelo de la figura 3.14 incluye además una entrada externa adicional, llamada sesgo o *bias* y denotada por  $b_k$ , cuyo fin es el de poder aumentar o disminuir el umbral de excitación de la neurona dependiendo de si el valor es positivo o negativo.

En términos matemáticos, dado un número  $m$  de entradas, es posible describir la neurona por las ecuaciones (3.21) y (3.22).

$$V_k = \sum_{j=1}^m w_{kj}x_j + b_k \quad (3.21)$$

$$y_k = \varphi(V_k) \quad (3.22)$$

Considerando la polarización  $b_k$  como el peso sináptico de una entrada adicional cuyo valor de entrada siempre es 1, podemos reescribir la ecuación

(3.21) de una forma más homogénea, como sigue:

$$V_k = \sum_{j=0}^m w_{kj} x_j \quad (3.23)$$

Por otro lado, siendo  $\mathbf{w}_k = (b_k, w_{k1}, \dots, w_{kj}, \dots, w_{km})$  el vector columna de los pesos y  $\mathbf{x} = (1, x_1, \dots, x_m)$  el vector columna de entrada, podemos escribir de forma vectorial que:

$$y_k = \varphi(\mathbf{w}_k^T \mathbf{x}) \quad (3.24)$$

### Tipos de funciones de activación

Las funciones de activación, denotadas por  $\varphi(V_k)$ , definen la salida de la neurona en función del potencial de activación. A continuación se describen varios tipos de funciones de activación.

- *Función lineal.* Esta función es la que se utilizará en la capa de salida de problemas de regresión y/o predicción (3.25).

$$\varphi(x) = a \cdot x + b \quad (3.25)$$

siendo usualmente  $a=1$  y  $b=0$ .

- *Función umbral o escalón.* Es una particularización de la función unitaria de Heaviside, definida como sigue:

$$\varphi(V_k) = \begin{cases} 1, & \text{si } V_k \geq 0 \\ 0, & \text{si } V_k < 0 \end{cases} \quad (3.26)$$

A las neuronas con este tipo de función de activación se les conoce como neuronas de McCulloch-Pitts, y son de gran importancia ya que marcan el principio de la disciplina de las redes neuronales artificiales [44].

- *Función semilineal o lineal a tramos.* La función semilineal se define como:

$$\varphi(V_k) = \begin{cases} 1, & \text{si } V_k \geq \frac{1}{2a} \\ aV_k + \frac{1}{2}, & \text{si } \frac{-1}{2a} < V_k < \frac{1}{2a} \\ 0, & \text{si } V_k \leq \frac{-1}{2a} \end{cases} \quad (3.27)$$

donde el parámetro  $a$  determina la pendiente de la recta definida en el tramo  $-\frac{1}{2a} < V_k < \frac{1}{2a}$ .

- *Función sigmoidal.* Ésta es la función más comúnmente utilizada en redes neuronales artificiales. Es estrictamente creciente, con un comportamiento asintótico. Un ejemplo de la función sigmoidal es la función logística:

$$\varphi(V_k) = \frac{1}{1 + e^{-aV_k}} \quad (3.28)$$

El rango de variación de la función (3.28) es el intervalo  $[0,1]$  y al parámetro  $a$  se le denomina pendiente de la curva. Este valor determinará su forma ya que si  $a$  tiende a infinito, la función logística tiende a alcanzar la forma de la función umbral. Además, la función es diferenciable, característica importante desde el punto de vista teórico de las redes neuronales artificiales.

Las funciones de activación hasta aquí descritas toman valores en el intervalo  $[0,1]$ . Sin embargo, también se puede permitir que éstas tomen valores en el intervalo  $[-1,1]$  ya que en ciertas ocasiones es preferible ese rango por los algoritmos utilizados. Para este caso, para un intervalo de  $[-1,1]$ , la función escalón, comúnmente llamada función signo, queda definida como:

$$\varphi(V_k) = \begin{cases} 1, & \text{si } V_k > 0 \\ 0, & \text{si } V_k = 0 \\ -1, & \text{si } V_k < 0 \end{cases} \quad (3.29)$$

En el caso de la función semilineal, la función queda redefinida de la siguiente forma:

$$\varphi(V_k) = \begin{cases} 1, & \text{si } V_k \geq \frac{1}{a} \\ aV_k, & \text{si } \frac{-1}{a} < V_k < \frac{1}{a} \\ -1, & \text{si } V_k \leq \frac{-1}{a} \end{cases} \quad (3.30)$$

Por último, para la forma correspondiente de la función sigmoideal, se puede usar la función tangente hiperbólica, definida como:

$$\varphi(V_k) = \tanh(aV_k) = \frac{e^{aV_k} - e^{-aV_k}}{e^{aV_k} + e^{-aV_k}} \quad (3.31)$$

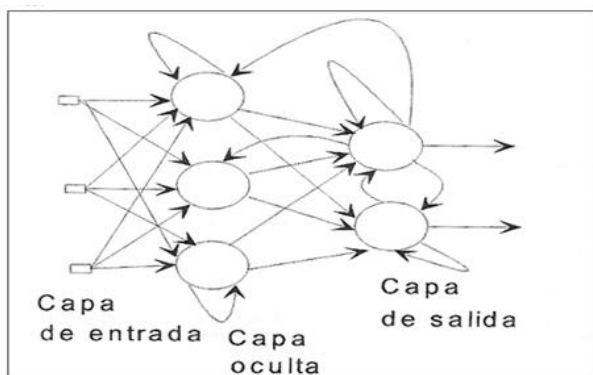
### Tipología de las redes neuronales

Los distintos tipos de redes neuronales vienen definidos por la organización de las neuronas que forman la red, por cómo se entrenan las redes, por cómo se asocia la información de entrada y de salida y por cómo se representa esta información. Entre las formas más comunes están las redes organizadas por capas tal y como se muestra en la figura 3.13, donde una capa esta formada por múltiples neuronas. Existen, como se señala en la figura, tres tipos de capas diferentes, una capa de entrada, que es la que toma el estímulo proveniente del exterior, una o varias capas ocultas dependiendo de la utilidad que se le quiera dar a la red y una capa de salida que comunica el resultado al exterior. En la capa de entrada, el número de neuronas será el mismo que el número de variables y en la capa de salida, el número de neuronas será igual al número de clases a clasificar o de variables a modelar. Además, para el caso de las redes *fully connected networks*, todas las salidas de las neuronas o nodos están conectadas con todos los nodos de la capa siguiente, es decir, existe interconexión total.

Según el número de capas ocultas, las regiones de decisión entre las distintas clases podrán ser más complicadas. Así, para una red que no disponga de capas ocultas, se obtendrán fronteras de decisión lineales y en redes con capas ocultas, se obtendrán fronteras lineales pero de estructura más compleja (convexas, disjuntas,...). No obstante, se ha demostrado que utilizando dos capas ocultas se puede aproximar bien cualquier región compleja [29].

También podemos diferenciar redes neuronales según el flujo de la infor-

mación. Si la información va de la capa de entrada hacia la capa de salida, tenemos una red *feed-forward* (propagación hacia delante). Sin embargo, también existen redes con conexiones de realimentación como se muestra en la figura 3.15, donde pueden observarse conexiones de una neurona consigo misma, con una de la misma capa o con una neurona anterior de la red, entendiéndose como anterior, una neurona más cercana a la entrada en el camino del flujo de la información. Este tipo de redes son llamadas redes recurrentes y son especialmente útiles en el tratamiento de sistemas dinámicos no lineales y en general, en la solución de problemas de predicción.



**Figura 3.15:** *Ejemplo de una red recurrente.*

Los modelos neuronales y, en general, todos aquellos modelos que involucran un aprendizaje pueden clasificarse en métodos supervisados y no supervisados. La diferencia principal que existe entre estos dos modelos de aprendizaje es que el modelo de aprendizaje supervisado requiere la presencia de pares de vectores de entrenamiento; cada par compuesto por los valores de entrada a la red y los valores de salida esperados para tales entradas, mientras que el modelo de aprendizaje no supervisado sólo utiliza

vectores de entrada para entrenar la red. Estos valores son determinados por la red durante el curso del aprendizaje.

En general, el modelo de red más utilizado en la actualidad es el Perceptrón multicapa (*Multilayer perceptron*, MLP), también conocido como red *back-propagation* o retropropagación, ya que utiliza dicho algoritmo de aprendizaje. Este algoritmo se utiliza en redes neuronales organizadas en capas y con propagación hacia delante, es decir, en las cuales no hay bucles de realimentación, lo que asegura que las salidas de la red se puedan calcular como funciones explícitas de las entradas y los pesos. El modelo de *back-propagation* usa aprendizaje supervisado, por lo tanto, se le deberán proporcionar ejemplos de entradas con sus respectivas salidas, simular para dichas entradas y calcular el error entre los valores obtenidos y los valores de salida conocidos [57].

La información que almacena el aprendizaje de una red se encuentra únicamente en los pesos  $w_{kj}$ , por lo que serán sólo los pesos los que habrá que ajustar en el proceso de entrenamiento. Los algoritmos de aprendizaje se basan fundamentalmente en el criterio de prueba y error. Es decir, se aplica una función para una determinada entrada y si no se obtiene la salida deseada, se vuelve a probar la red pero variando los pesos y esto se realizará hasta obtener la salida buscada. Este paso de los datos para probar si la red permite obtener el resultado esperado se conoce como época, y será un parámetro que se tendrá que fijar de antemano para evitar un número de iteraciones excesivo al buscar los pesos óptimos ni demasiado pequeño para poder aprender el problema bien [29].

El procedimiento iterativo suele empezar utilizando pesos aleatorios y la meta es ajustarlos para que el error sea mínimo. El entrenamiento se detiene una vez alcanzado el error mínimo o el máximo número de iteraciones permitido o algún otro criterio de parada de aprendizaje que se haya

escogido. Una vez se ha logrado la salida buscada, termina la etapa de aprendizaje y la red en ese momento es capaz de obtener una salida para cualquier entrada.

### **3.4. PostProcesado: Análisis de Sensibilidad**

Para poder evaluar la importancia de cada una de las variables en el modelo, se realizará un análisis de sensibilidad. Este análisis consiste principalmente en ver el comportamiento del modelo a la salida tras ir anulando cada una de las variables de entrada de forma individual. Calculando el error a la salida del modelo podemos comprobar la importancia de la variable eliminada. Si el error que se obtiene es muy grande, nos indicará que la variable es relevante en el modelo y, por eso, al no contar con ella en el modelo vemos la salida altamente modificada. Se comprobaría, de este modo, que la salida depende mucho del valor de esa variable concreta.

### **3.5. Resumen**

En este capítulo hemos querido desarrollar a pequeña escala, los métodos y técnicas que se han aplicado en el desarrollo de la tesis. Como veíamos, el objetivo principal era la elaboración de un regresor o modelo capaz de predecir la ganancia en visión de un paciente con queratocono tras el implante de anillos intracorneales. Este regresor se desarrollará utilizando técnicas de aprendizaje automático, de ahí, que durante este capítulo se explicaran las distintas técnicas y pasos en la construcción de un regresor basado en datos clínicos. A modo resumen, a continuación se enumeran los distintos pasos o fases que se llevarán a cabo en el desarrollo de dicho



regresor [57].

- Adquisición de los datos: Tras la adquisición de los datos, éstos se transformarán a un formato común ya que los datos pueden proceder de distintas fuentes o dispositivos.
- Preprocesado de los datos: Se eliminarán o corregirán los datos incorrectos y se decidirá la estrategia a seguir con los datos incorrectos. Se hará un estudio a nivel estadístico y visual de las distintas variables para conocer la correlación, si la hay, entre las distintas variables.
- Desarrollo del modelo: Se decidirá el objetivo del modelo (clasificador, modelador, predictor...) y el tipo de modelo (lineal o no lineal).
- Validación del modelo: Se evaluarán los modelos generados con nuevos patrones y se analizarán por los expertos. Se realizará un análisis de sensibilidad para ver qué variables afectan más a nuestro modelo.
- Conclusiones: En la última etapa, se extraerán las conclusiones y comprobaremos que hemos conseguido el objetivo propuesto inicialmente.



## Capítulo 4

# Resultados

En este capítulo, siguiendo el mismo orden que se siguió en el capítulo anterior, se desarrollará un modelo capaz de predecir la ganancia en visión, en términos de curvatura corneal y astigmatismo de un paciente tras el proceso quirúrgico de la implantación de anillos intracorneales. Para el desarrollo del modelo, seguiremos las fases propias definidas para la construcción de un modelo de regresión basado en datos clínicos: adquisición de los datos, preprocesado de los datos, desarrollo del modelo, validación del modelo y obtención de los resultados.

### 4.1. Introducción

Como se describía al inicio de la tesis, tras varios años intentando llegar a un consenso acerca de la técnica y el nomograma ideal para la implantación de los anillos intracorneales, se ha llegado a la conclusión de que no existe

un nomograma universal suficientemente robusto para predecir la mejoría del paciente a nivel topográfico, refractivo y/o biomecánico después de la implantación de los anillos. De ahí, la necesidad real de ir más allá de los modelos estadísticos tradicionales para, de esta forma, ayudar a los profesionales médicos en la planificación del número y ubicación óptima de los anillos intracorneales para conseguir la mayor ganancia en visión del paciente.

Por tanto, en este capítulo, se describen modelos de predicción basados en aprendizaje automático capaces de predecir cierta información en base a conocimientos adquiridos de casos reales y su aplicación en cirugía de queratocono. Las técnicas utilizadas serán las descritas en el capítulo 3. Las redes neuronales artificiales, como se comentó al finalizar el capítulo 2, han sido utilizadas con éxito para la detección de queratocono [41] [3] [35] [58] [40] [9] pero no para predecir la mejora en visión de los pacientes con queratocono después de la implantación de anillos intracorneales, lo que implica una gran novedad para la planificación de este tipo de cirugía.

Los datos para este estudio han sido proporcionados por Fisabio Oftalmología Médica (FOM); corresponden a pacientes tratados entre los años 2011 y 2013 y los resultados obtenidos han sido publicados recientemente en [60].

En primer lugar empezaremos hablando del preprocesado, donde se hará uso de los modelos de árboles de decisión para el estudio de las variables y características que posteriormente se usarán para el desarrollo del modelo de predicción. Además, se interpretará la calidad de los datos a partir de un análisis exploratorio y, más tarde, obtendremos los distintos modelos: modelos lineales (regresión múltiple y regresión robusta) y no lineales (redes neuronales artificiales). Tras la aplicación de estos modelos hallaremos qué variables influyen más en la recuperación de la visión y qué modelo de

entre todos, nos ofrece mejores resultados (menor error en la predicción).

## 4.2. Adquisición y preprocesado de los datos

Antes de comenzar a elaborar un modelo, es necesario crear una base de datos, donde se recopile toda la información necesaria para obtener el objetivo marcado. El primer paso, por tanto, será seleccionar las variables de entrada que mejor caractericen nuestro problema.

Se consultó con los oftalmólogos de la FOM el objetivo prioritario a conseguir y, en función de este, se propusieron una serie de variables de entrada que podría ser interesante tener en cuenta, aunque desconocían si realmente todas ellas iban a ser relevantes en la predicción de la ganancia en visión de pacientes con queratocono en términos de curvatura corneal y astigmatismo.

Se ha querido, además, añadir a este estudio las propiedades biomecánicas de la córnea debido al uso cada vez más habitual del Analizador de Respuesta Ocular (ORA) [39], que proporciona algunas de las propiedades biomecánicas más importantes de la córnea ya que, de hecho, algunos investigadores están estudiando la influencia que tienen estas propiedades en paciente con queratocono. Las propiedades biomecánicas que el ORA proporciona son: la presión intraocular de Goldmann (*Intraocular Pressure Goldmann*, IOPg), la presión intraocular compensada (*Intraocular Pressure Corneal Compensated*, IOPcc), la histéresis corneal (*Corneal Hysteresis*, CH) y el factor de resistencia corneal (*Corneal Resistance Factor*, CRF).

En la tabla 4.1 se detalla, a modo resumen, el nombre de cada una de las posibles variables de entrada que se podrían tener en cuenta en nuestro modelo y la información que nos proporciona.

**Tabla 4.1:** Descripción de todas las posibles variables de entrada.

VARIABLE	UNIDADES	DESCRIPCIÓN
IOPg	Milímetros de mercurio (mmHg)	Presión intraocular
IOPcc	Milímetros de mercurio (mmHg)	Presión intraocular compensada
CRF	Milímetros de mercurio (mmHg)	Factor de resistencia corneal
CH	Milímetros de mercurio (mmHg)	Histéresis corneal
Avcc	Adimensional	Agudeza visual
Esfera	Dioptrías (D)	Muestra el grado de aplanamiento de la córnea
Cilindro	Dioptrías (D)	Potencia astigmática
Eje	Grados (°)	Muestra la posición de los meridianos planos en grados
K1	Dioptrías (D)	Potencia de la córnea
Eje1	Grados (°)	Eje astigmático correspondiente al radio de la córnea
Astig	Dioptrías (D)	Muestra el astigmatismo, si lo hay
NA	Adimensional (adm)	Número de anillos
Incisión	Grados (°)	Corte por el cual se introduce el anillo
Diámetro	Milímetros (mm)	Diámetro interno del anillo
Profundidad	Micrómetros ( $\mu\text{m}$ )	Profundidad a la que se implanta el anillo
Grosor	Micrómetros ( $\mu\text{m}$ )	Grosor del anillo implantado
Longitud de arco	Grados (°)	Longitud de arco del anillo implantado

Para poder hacer un buen análisis estadístico de los datos es preciso que el número de variables de entrada sea adecuado al número de patrones o pacientes del que se dispone. En nuestro caso, el grupo de datos que tenemos para la elaboración del modelo es de 284 patrones (284 ojos) pertenecientes a 193 pacientes diferentes. Todos estos patrones son pacientes de la FOM. Dado que la cantidad de pacientes o patrones es limitada, se ha de realizar un estudio de las variables que se muestran en la tabla 4.1 para determinar las variables más relevantes y eliminar aquellas que no aporten información.

El objetivo de esta sección será interpretar la calidad de los datos, así como el comportamiento entre las variables seleccionadas en la etapa de preprocesado. Para ello se ha hecho uso de diferentes herramientas gráficas y de los valores estadísticos de las variables.

En esta etapa de preprocesado, se han realizado dos estudios diferenciales. En primer lugar, las variables de entrada han sido estudiadas con el

objetivo de disminuir, si es posible, aquellas que no aportan información adicional. El segundo estudio es el que se realiza sobre las medidas que se han tomado de cada paciente, analizando si son medidas correctas y completas. Con este último estudio, los *outliers* han sido detectados con el fin de eliminarlos de nuestra base de datos para que así, de esta forma, no nos lleve a la obtención de un alto error en el modelo.

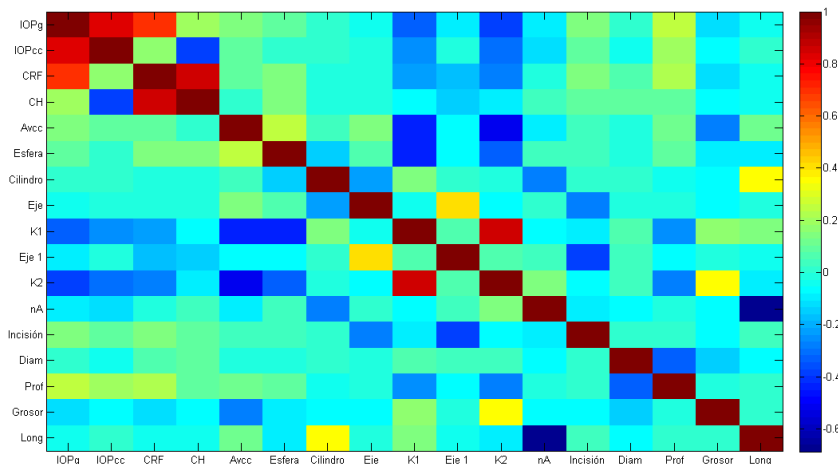
#### 4.2.1. Estudio de las variables de entrada

En esta primera tarea de preprocesado centrada en el estudio de las variables de entrada, se analizan las posibles interrelaciones lineales entre las variables de entrada con la obtención del coeficiente de correlación. Además, se ha hecho una representación grafica mediante árboles de decisión para conocer las variables más determinantes en la predicción de la ganancia en visión en términos de curvatura corneal y astigmatismo.

- **Coefficiente de correlación:** Con la obtención del coeficiente de correlación podremos conocer si existe relación lineal o no entre nuestras variables de entrada. Un alto coeficiente de correlación nos indicará que las variables están relacionadas linealmente y, por tanto, al depender una de la otra, una de ellas no será relevante y podremos prescindir de ella en nuestro modelo a desarrollar.

En la figura 4.1 se muestra el coeficiente de correlación entre nuestras variables de entrada dos a dos. Podemos concluir que únicamente hay correlación (aunque no muy alta, ya que sus valores no llegan a 0,9) entre las variables biomecánicas, así como entre las dos variables topográficas, K1 y K2. Del resto de variables no se puede concluir que no exista ninguna relación entre ellas, únicamente que no existe relación lineal. Este coeficiente sólo determina la existencia de relación

lineal cuando su valor es cercano a 1. Valores alejados de 1 indican que no existe relación lineal entre las variables pero sí que se podrían dar relaciones no lineales.



**Figura 4.1:** *Coefficiente de correlación entre las variables de entrada dos a dos. En rojo se muestran las variables que se relacionan linealmente.*

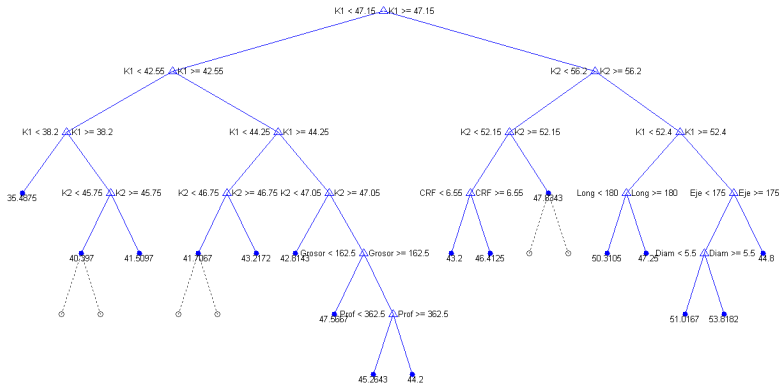
Vemos que al existir cierta correlación entre las variables biomecánicas podríamos eliminar alguna de ellas para el desarrollo del modelo ya que si el coeficiente de correlación es próximo a 1, quiere decir que hay relación lineal entre ellas y, por tanto, una de ellas no aporta información adicional (la información de una está contenida en la otra). Al no aportar información, es preferible la eliminación de estas variables para que de esta forma el modelo sea más sencillo y estas variables no introduzcan ruido al modelo. Además, al disponer de una reducida base de datos de pacientes, es preferible contar sólo con aquellas variables que nos vayan a aportar la información más



relevante al modelo.

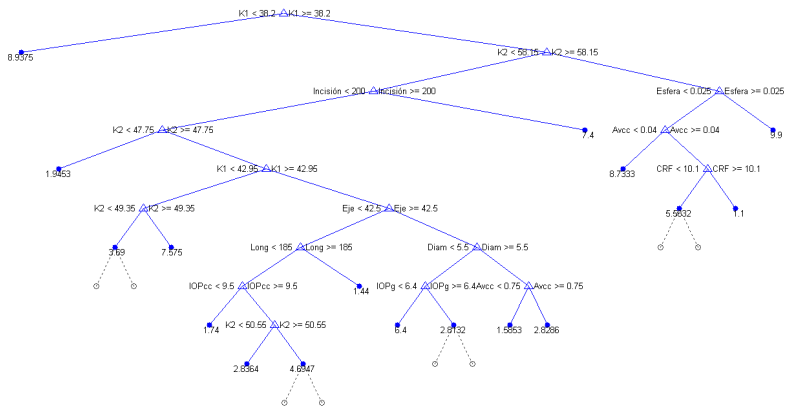
- Árboles de decisión:** Se utilizaron los modelos de árboles de decisión para estudiar qué variables de entre las propuestas tienen más relevancia en la predicción de la curvatura corneal y el astigmatismo para así, reducir el número de variables de entrada y hacer más sencillo y robusto el modelo a desarrollar.

Se realizaron varios análisis, en los primeros que se hicieron se obtuvo el diagrama de árbol completo en el que aparecían todas las variables. En las figuras 4.2 y 4.3 se muestran estos árboles de decisión para la predicción de la curvatura corneal (K1) y el astigmatismo, respectivamente. Los árboles aparecen podados hasta un cierto nivel de significancia para así utilizar solamente las variables más significativas que son aquellas menos ramificadas y localizadas en la parte superior o tronco del árbol.



**Figura 4.2:** Representación del árbol de decisión para la predicción de la curvatura corneal, K1.

Tras los resultados obtenidos vemos que las variables K1 y K2 son



**Figura 4.3:** Representación del árbol de decisión para la predicción del astigmatismo.

las más significativas en la predicción de la curvatura corneal y astigmatismo. También podemos observar que las variables refractivas no tienen un importante papel en esta predicción ya que no aparecen en los árboles obtenidos. Las variables biomecánicas, por otra parte, se encuentran en los árboles pero en la parte más ramificada, por lo que su relevancia no es muy significativa. Se puede además concluir que las variables quirúrgicas y las características propias de los anillos serán importantes en la predicción del modelo por encontrarse representadas en las figuras 4.2 y 4.3.

Tras finalizar el estudio de las variables y patrones, se decidió, en función de los resultados obtenidos y de las fuentes de autores [3] [52], las variables de entrada que se incorporarían al modelo.

Las variables que finalmente se incorporan a los modelos son:

- Variables topográficas: las variables topográficas que se han tenido

en cuenta en nuestro estudio han sido las curvaturas corneales o queratometrías, K1 y K2. La curvatura corneal nos indica la potencia de la córnea. El astigmatismo topográfico, variable importante, no se ha tenido en cuenta como tal, ya que se obtiene a partir de K1 y K2, como la diferencia entre estas. En nuestro estudio, las medidas de curvatura corneal se han obtenido con el topógrafo Pentacam [49]. También se podría haber hecho uso del topógrafo Orbscan o de otros dispositivos.

- Variables biomecánicas: aunque los resultados obtenidos, muestran que las variables biomecánicas no tienen gran relevancia, se ha decidido considerar al menos una de estas variables con el fin de analizar el impacto de la conducta biomecánica de la córnea en el modelo a desarrollar. La variable elegida ha sido CH (histéresis corneal). Según la opinión de los oftalmólogos, CH es considerada como la más importante ya que refleja las propiedades viscoelásticas de la córnea e indica su integridad biomecánica [39]. En los resultados obtenidos en el árbol de decisión, no se mostraba esta variable como destacada, pero al existir correlación entre todas las variables biomecánicas no hay problema en hacer uso de esta en lugar de otra.
- Variables quirúrgicas: como variables quirúrgicas se han seleccionado la “Incisión” y la “Profundidad”. La Incisión es el corte que el oftalmólogo realiza en la córnea para la introducción de 1 o 2 anillos. La Profundidad es la posición en profundidad en la córnea a la que es implantado el anillo, medida desde la superficie exterior de la córnea. Estas variables no han sido tomadas por ningún dispositivo, sino que se han obtenido indirectamente de otras variables. La Incisión se obtiene a partir de la variable “Eje K1” que es el eje astigmático correspondiente al radio de la córnea y la Profundidad que corresponde

con el 70 % del valor de “Paquimetría”. El Eje como el resto de las variables topográficas se ha medido directamente con el Pentacam, mientras que para la Paquimetría se ha hecho uso de otro dispositivo, Visante [16].

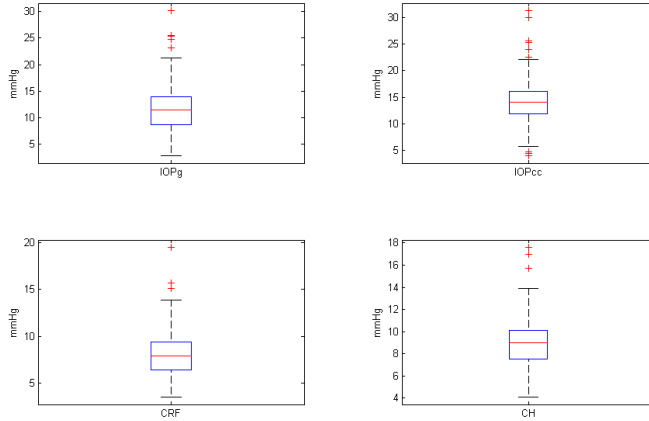
- Variables propias de los anillos: por último, en este grupo se encuentran las variables que caracterizan propiamente a los anillos que se implantan en la córnea de los pacientes. Estas variables son: Número de Anillos (nA), Grosor, Longitud de Arco y Diámetro del anillo (5mm o 6mm). Estas variables son proporcionadas por la compañía que proporciona los anillos a la clínica oftalmológica.

#### 4.2.2. Estudio de las muestras o patrones

El objetivo de este estudio es la eliminación de los *outliers* (datos anómalos). Los patrones que se eliminarán serán aquellos que no contengan datos para todas las variables o sus datos sean confusos o tal vez incorrectos.

Para cada variable se ha calculado la media y la desviación estándar de forma que si una medida de dicha variable supera el valor que se obtiene de la media más tres veces la desviación estándar se eliminará ya que se considerará un *outlier* o valor atípico. Gráficamente, también podemos observar los *outliers* que tenemos a través de los diagramas de cajas. En las figuras 4.4, 4.5, 4.6, 4.7 y 4.8 se muestran los distintos diagramas de cajas para cada una de las variables.

Como se explicaba en el capítulo 3, en el diagrama de cajas se representan cantidades de interés como son el primer, segundo y tercer cuartil. Además, se representan los valores extremos que se definen como 1,5 veces el rango intercuartil, representándose a partir del final de la caja. Los datos atípicos o *outliers* se consideran fuera de ese rango; estos valores se han

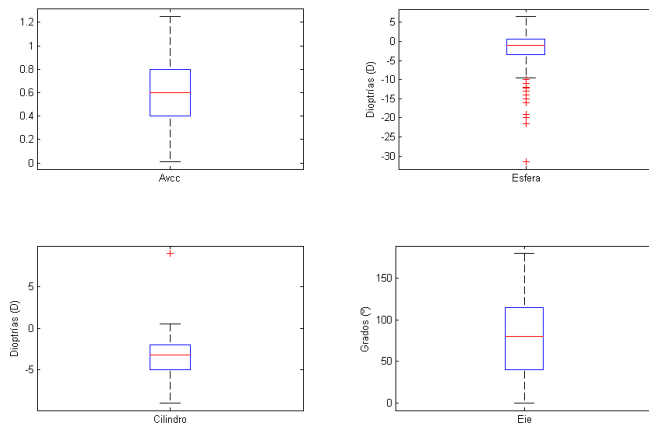


**Figura 4.4:** Diagrama de cajas para las variables biomecánicas: *IOPg* e *IOPcc* en la parte superior y *CRF* y *CH* en la parte inferior.

representado en forma de cruces rojas en las figuras 4.4, 4.5, 4.6, 4.7 y 4.8.

Además de realizar estas medidas de detección de outliers, hemos querido optar por un grupo más homogéneo, donde cualquier paciente cumpla el perfil de un paciente con queratocono. Sirviéndonos de la bibliografía, se han considerado sólo aquellos pacientes con una curvatura corneal, ya sea K1 o K2, superior a 45D, que es el valor mínimo para pacientes con un queratocono moderado [20]. También hemos querido acotar más nuestra muestra, seleccionando sólo aquellos pacientes con una histéresis corneal inferior a 11,7 mmHg, que es el valor de un ojo normal [38].

Tras estas acotaciones, nuestra base de datos ha quedado reducida a 194 patrones de 154 pacientes diferentes. A pesar de reducir considerablemente la muestra, ahora ésta es más homogénea y, por tanto, los resultados que se obtendrán serán más fiables.



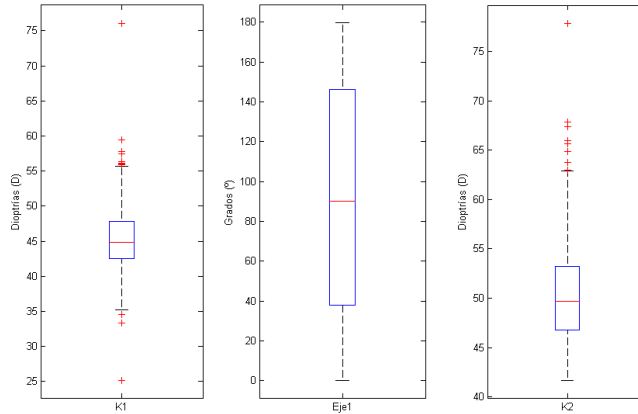
**Figura 4.5:** *Diagrama de cajas para las variables refractivas: Avcc y Esfera en la parte superior y Cilindro y Eje en la parte inferior.*

### 4.3. Desarrollo de los modelos de predicción

En esta sección abordaremos el desarrollo de modelos capaces de predecir la ganancia en visión de pacientes con queratocono en términos de curvatura corneal, K1, y astigmatismo.

Se comenzará considerando modelos lineales y más tarde, si no se obtiene un modelo adecuado a nuestros datos, éste se complicará con la inclusión de modelos no lineales como son las redes neuronales.

Para poder evaluar correctamente los modelos que más tarde se aplicarán a nuestros datos, hemos dividido los datos en dos subconjuntos. El primero de ellos será el subconjunto de entrenamiento, que estará formado por 2/3 del total de los datos, mientras que el segundo subconjunto contendrá el resto de los datos, 1/3 del total. Este grupo será el grupo de validación.



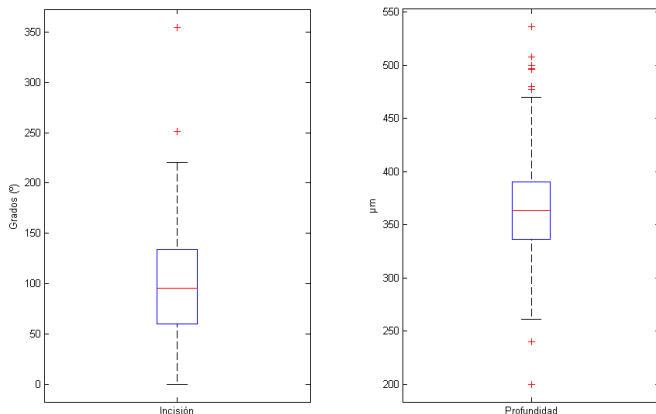
**Figura 4.6:** Diagrama de cajas para las variables topográficas: K1, Eje 1 y K2 (de izquierda a derecha).

Será de gran importancia para la obtención de unos buenos resultados que los estadísticos descriptivos de cada uno de estos subconjuntos sean lo más homogéneos posibles.

En las tablas 4.2 y 4.3 se recogen los valores estadísticos más importantes de las variables a estudiar para la predicción de la curvatura corneal, para el grupo de entrenamiento y validación respectivamente.

En la tabla 4.4 se muestran los valores estadísticos para la variable de salida K1 para el grupo de entrenamiento y validación. Esta variable de salida ha sido medida 6 meses después del implante de anillos intracorneales. De entre los valores que aparecen en la tabla 4.4, hay que destacar el de la desviación estándar. Este valor será de gran importancia para medir la exactitud y validez de nuestros modelos.

De la misma forma que para el caso anterior, ahora para la predicción del



**Figura 4.7:** Diagrama de cajas para las variables quirúrgicas: Incisión y Profundidad (de izquierda a derecha).

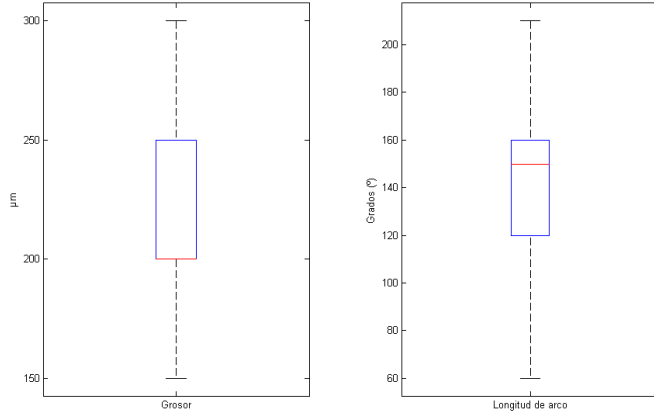
**Tabla 4.2:** Principales valores estadísticos para el grupo de entrenamiento y predicción de K1.

VARIABLE	MEDIA	DESVIACIÓN ESTÁNDAR	MÍNIMO	MÁXIMO
K1 [D]	45,53	3,98	33,30	57,50
K2 [D]	50,96	4,11	45,00	62,90
CH [mmHg]	8,07	1,31	5,10	10,00
Incisión [°]	93,98	48,67	0,00	251,00
Profundidad [ $\mu\text{m}$ ]	363,52	41,12	280,00	470,00
Diámetro [mm]	5,43	0,50	5,00	6,00
Número de Anillos [adim]	1,56	0,50	1,00	2,00
Grosor [ $\mu\text{m}$ ]	223,79	33,41	150,00	300,00
Longitud de Arco [°]	148,10	33,27	90,00	210,00

astigmatismo, hemos dividido los datos en dos subconjuntos: subconjunto de entrenamiento, formado por 2/3 del total de datos y subconjunto validación formado por el 1/3 restante. De igual forma, hemos querido buscar dos grupos homogéneos, es decir, con similares valores estadísticos.



### 4.3. Desarrollo de los modelos de predicción



**Figura 4.8:** Diagrama de cajas para las características de los anillos: Grosor y Longitud de arco (de izquierda a derecha).

**Tabla 4.3:** Principales valores estadísticos para el grupo de validación y predicción de K1.

VARIABLE	MEDIA	DESVIACIÓN ESTÁNDAR	MÍNIMO	MÁXIMO
K1 [D]	45,83	3,86	37,10	55,90
K2 [D]	51,06	4,34	45,40	62,50
CH [mmHg]	8,07	1,27	4,10	10,00
Incisión [°]	81,82	52,16	4,00	180,00
Profundidad [ $\mu\text{m}$ ]	358,47	41,51	284,00	480,00
Diámetro [mm]	5,44	0,50	5,00	6,00
Número de Anillos [adim]	1,53	0,50	1,00	2,00
Grosor [ $\mu\text{m}$ ]	225,00	38,94	150,00	300,00
Longitud de Arco [°]	145,00	31,66	90,00	210,00

En las siguientes tablas 4.5 y 4.6 se recogen los valores estadísticos más importantes de las variables a estudiar, para el grupo de entrenamiento y validación respectivamente y para la predicción del astigmatismo.

**Tabla 4.4:** *Valores estadísticos para la variable de salida K1.*

VARIABLE	MEDIA	DESVIACIÓN ESTÁNDAR	MÍNIMO	MÁXIMO
K1 entrenamiento [D]	44,62	3,57	34,00	53,60
K1 validación [D]	44,95	3,41	35,50	52,50

**Tabla 4.5:** *Principales valores estadísticos para el grupo de entrenamiento y predicción del astigmatismo*

VARIABLE	MEDIA	DESVIACIÓN ESTÁNDAR	MÍNIMO	MÁXIMO
K1 [D]	45,57	3,63	34,50	56,30
K2 [D]	50,96	3,99	45,40	62,60
CH [mmHg]	8,08	1,29	4,10	10,00
Incisión [°]	93,41	49,50	0,00	251,00
Profundidad [ $\mu\text{m}$ ]	363,32	40,71	280,00	480,00
Diámetro [mm]	5,41	0,49	5,00	6,00
Número de Anillos [adim]	1,57	0,50	1,00	2,00
Grosor [ $\mu\text{m}$ ]	223,98	35,12	150,00	300,00
Longitud de Arco [°]	145,04	32,01	90,00	210,00

**Tabla 4.6:** *Principales valores estadísticos para el grupo de validación y predicción del astigmatismo.*

VARIABLE	MEDIA	DESVIACIÓN ESTÁNDAR	MÍNIMO	MÁXIMO
K1 [D]	45,89	4,26	33,30	55,90
K2 [D]	50,98	4,49	45,00	62,90
CH [mmHg]	8,06	1,33	5,10	10,00
Incisión [°]	82,89	49,16	0,00	180,00
Profundidad [ $\mu\text{m}$ ]	357,94	39,55	288,00	460,00
Diámetro [mm]	5,48	0,50	5,00	6,00
Número de anillos [adim]	1,53	0,50	1,00	2,00
Grosor [ $\mu\text{m}$ ]	224,60	35,79	150,00	300,00
Longitud de Arco [°]	150,65	34,22	90,00	210,00

En la tabla 4.7 se muestran los valores estadísticos para la variable de salida astigmatismo para el grupo de entrenamiento y validación. Esta variable de salida fue también medida 6 meses después de la cirugía de implante de anillos intracorneales. Como se comentaba en el caso anterior,

**Tabla 4.7:** *Valores estadísticos para la variable de salida Astigmatismo.*

VARIABLE	MEDIA	DESVIACIÓN ESTÁNDAR	MÍNIMO	MÁXIMO
Astig. entrenamiento [D]	3,05	2,13	0,00	10,10
Astig. validación [D]	3,00	1,89	0,00	8,90

de entre estos valores que aparecen en la tabla 4.7, hay que destacar el de la desviación estándar ya que proporcionaremos el error relativo a este valor para los modelos que se desarrollen.

Para seleccionar el modelo (de entre los muchos que se generarán) que mejor se ajusta a nuestro objetivo y menor error se obtiene, se definen una serie de medidas de exactitud que marcarán el rendimiento del modelo y que son las que se muestran a continuación:

- Error medio (Mean Error, ME) como medida de sesgo

$$ME = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (y_i - salida_i) \quad (4.1)$$

donde  $y_i$  es la salida deseada del patrón  $i$ -ésimo y  $salida_i$  la salida obtenida por el modelo para ese patrón.

- Error absoluto medio (MAE): muestra el grado de precisión en las estimaciones. Su uso es muy habitual junto con el RMSE (raíz del error cuadrático medio) ya que se complementan en información.

$$MAE = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N |y_i - salida_i| \quad (4.2)$$

donde  $y_i$  es la salida deseada del patrón  $i$ -ésimo y  $salida_i$  la salida obtenida por el modelo para ese patrón.

- Raíz del error cuadrático medio (RMSE): aporta una visión de la potencia media de los errores de predicción.

$$RMSE = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (y_i - salida_i)^2} \quad (4.3)$$

donde  $y_i$  es la salida deseada del patrón  $i$ -ésimo y  $salida_i$  la salida obtenida por el modelo para ese patrón.

- Coeficiente de correlación: indica la posible relación lineal existente entre las variables salida deseada y salida obtenida ( $y$ ). Si no se tiene dicha relación o es de tipo no lineal, dicho parámetro toma un valor cercano a 0. Cuando la correlación es total (valor igual a 1), ambas variables están absolutamente relacionadas linealmente.

$$coef(y, salida) = \frac{\sum_{i=1}^N (y_i - \bar{y})(salida_i - \bar{salida})}{\sigma_y \cdot \sigma_{salida}} \quad (4.4)$$

### 4.3.1. Modelos lineales

A continuación se hace un estudio de la posible relación entre las variables independientes (todas las variables de entrada) y la variable dependiente (salida o respuesta). Estos modelos nos informarán de la presencia de

relaciones, pero no del mecanismo causal. Por tanto, el objetivo de este modelado es explicar el comportamiento de la variable respuesta a partir del conocimiento de otras variables a las que se denominamos variables independientes del modelo [11].

El proceso de análisis será, en primer lugar, sobre los datos de entrenamiento y, posteriormente, validaremos con el grupo de datos validación. Por último, se medirán las prestaciones del modelo desarrollado, calculando cada uno de los índices o medidas de exactitud mencionadas anteriormente.

## Regresión Múltiple

### ▪ Predicción de la curvatura corneal, K1

En la tabla 4.8 se muestran las medidas de exactitud del modelo lineal. Por lo tanto, es fácil deducir a partir de los datos de la tabla 4.4 que el error cometido MAE relativo a la desviación estándar en entrenamiento es del 30 %, mientras que en validación es del 33 %.

**Tabla 4.8:** *Medidas de exactitud del modelo de Regresión Múltiple para la curvatura corneal, K1.*

	ME (D)	MAE (D)	RMSE (D)	Corr. coef (D)
Entrenamiento	0,00	1,07	1,45	0,91
Validación	-0,03	1,14	1,49	0,90

### ▪ Predicción del astigmatismo topográfico

En la tabla 4.9 se muestran las medidas de exactitud del modelo lineal. En este caso, el error de entrenamiento y validación relativo a la desviación estándar es del 52 % y del 57 % respectivamente. Los resultados obtenidos nos son, por tanto, tan buenos como en el caso

de la predicción de K1 ya que estos errores son elevados y, además, su coeficiente de correlación es relativamente bajo, como se muestra en la tabla 4.9 .

**Tabla 4.9:** *Medidas de exactitud del modelo de Regresión Múltiple para el astigmatismo.*

	ME (D)	MAE (D)	RMSE (D)	Corr. coef (D)
Entrenamiento	0,00	1,11	1,45	0,73
Validación	-0,32	1,08	1,54	0,67

## Regresión Robusta

Se conoce que el estimador de mínimos cuadrados para los coeficientes de una regresión múltiple es muy sensible a la normalidad de los errores o a perturbaciones en el modelo, pudiendo unas pocas observaciones atípicas aumentar enormemente su error cuadrático medio. Para contrarrestar esta limitación se introduce el concepto de estimador robusto que corresponde a un estimador que se comporta de forma estable frente a pequeñas perturbaciones en los errores [11].

- **Predicción de la curvatura corneal, K1**

En la tabla 4.10 se muestran las medidas de exactitud del modelo lineal. Los MAE en entrenamiento y validación relativos a la desviación estándar son 30 % y 33 % respectivamente, es decir, la precisión es aproximadamente la misma que la obtenida en el caso de la regresión múltiple.

**Tabla 4.10:** *Medidas de exactitud del modelo de Regresión Robusta para la curvatura corneal, K1.*

	ME (D)	MAE (D)	RMSE (D)	Corr. coef (D)
Entrenamiento	0,07	1,06	1,50	0,91
Validación	0,01	1,14	1,46	0,90

### ▪ Predicción del astigmatismo topográfico

En la tabla 4.11 se muestran las medidas de exactitud del modelo lineal. Para este modelo, el error en entrenamiento es del 51 % y 55 % relativo a la desviación estándar en validación. Aunque los errores son algo menores, seguimos obteniendo un coeficiente de correlación bajo y, por tanto, concluimos que este modelo no se ajusta a nuestros datos y objetivo.

**Tabla 4.11:** *Medidas de exactitud del modelo de Regresión Robusta para el Astigmatismo.*

	ME (D)	MAE (D)	RMSE (D)	Corr. coef (D)
Entrenamiento	-0,05	1,08	1,48	0,72
Validación	-0,32	1,04	1,46	0,69

A modo resumen, podríamos decir que los resultados que se han obtenido con los modelos de regresión robusta son algo mejores que para el caso de regresión múltiple, pero la diferencia no es muy significativa. Podemos concluir, por tanto, que se ha realizado un buen preprocesado de los datos, ya que la regresión múltiple se comporta de forma similar a la robusta al no encontrar en ésta perturbaciones, datos atípicos o *outliers*. Se observa, para el caso cuya salida es el astigmatismo, que los resultados son algo peores ya que el error es elevado y el coeficiente de correlación nos muestra

que el modelo no se comporta como un modelo lineal. Es por ello por lo que buscaremos un modelo que se ajuste más a nuestra muestra. En el siguiente apartado se intentará desarrollar un modelo capaz de predecir la ganancia en visión de pacientes con queratocono con modelos no lineales (redes neuronales) con el objetivo de disminuir el error y encontrar un modelo más robusto aunque quizá más complejo.

### 4.3.2. Modelos no lineales

Aplicamos un modelo de red neuronal al mismo conjunto de variables que en el caso anterior y a los mismos subconjuntos de datos. Como veíamos en la sección anterior, dispondremos de dos subconjuntos de datos, datos de entrenamiento, con los que diseñaremos las redes, y datos de validación, que nos ayudaran a validar la red y comprobar la efectividad del modelo.

#### **Predicción de la curvatura corneal, K1**

Se plantearon diferentes inicializaciones aleatorias de los pesos sinápticos y una capa oculta con un número de neuronas variable de 2 a 20. En total se generaron 300 redes neuronales perceptrón multicapa, con una constante de adaptación de 0,001.

La inicialización de los pesos sinápticos es fundamental en el funcionamiento de la red ya que el algoritmo de retropropagación se basa en partir de un punto determinado de la función error y moverse por ella hasta llegar al mínimo más cercano.

Para la selección de las mejores redes, se realizaron las medidas de rendimiento que enumeramos al inicio de la sección: ME, MAE, RMSE y coeficiente de correlación entre la salida deseada y la obtenida por los mo-



delos.

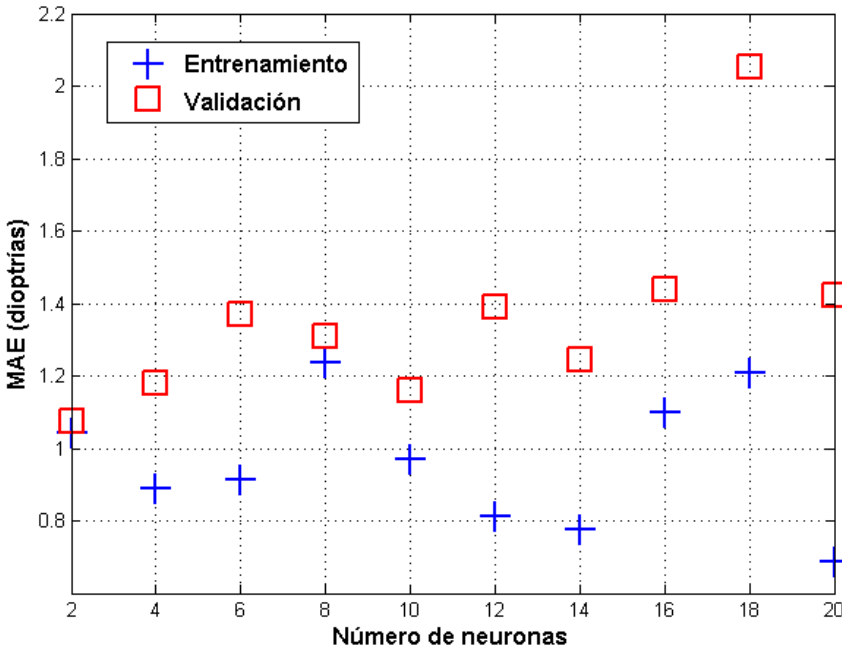
Según este criterio, de entre las 300 redes neuronales (Perceptrón Multicapa, MLP) que se generaron, nos quedamos únicamente con una red formada por dos neuronas en su capa oculta. Las funciones de activación elegidas para las MLP fueron tangente hiperbólica para la capa oculta y función lineal para la capa de salida. Esta red tiene un MAE en entrenamiento del 27% relativo a la desviación estándar. En términos de dioptrías, un error de aproximadamente 0,95D. En validación se obtuvo un valor similar, del 29% relativo a la desviación estándar y en dioptrías de 0,98D. Las medidas de exactitud de esta red neuronal son las que se muestran en la tabla 4.12. Podemos destacar de estos resultados el buen valor del coeficiente de correlación, que tanto en entrenamiento como en validación su valor esta próximo a 1.

**Tabla 4.12:** *Medidas de exactitud de la red neuronal con dos neuronas en la capa oculta. Se muestran los valores de ME, MAE, RMSE y coeficiente de correlación para la predicción de la ganancia en visión en dioptrías en términos de curvatura corneal.*

	ME (D)	MAE (D)	RMSE (D)	Corr. coef (D)
Entrenamiento	-0,01	0,95	1,34	0,93
Validación	0,01	0,98	1,32	0,92

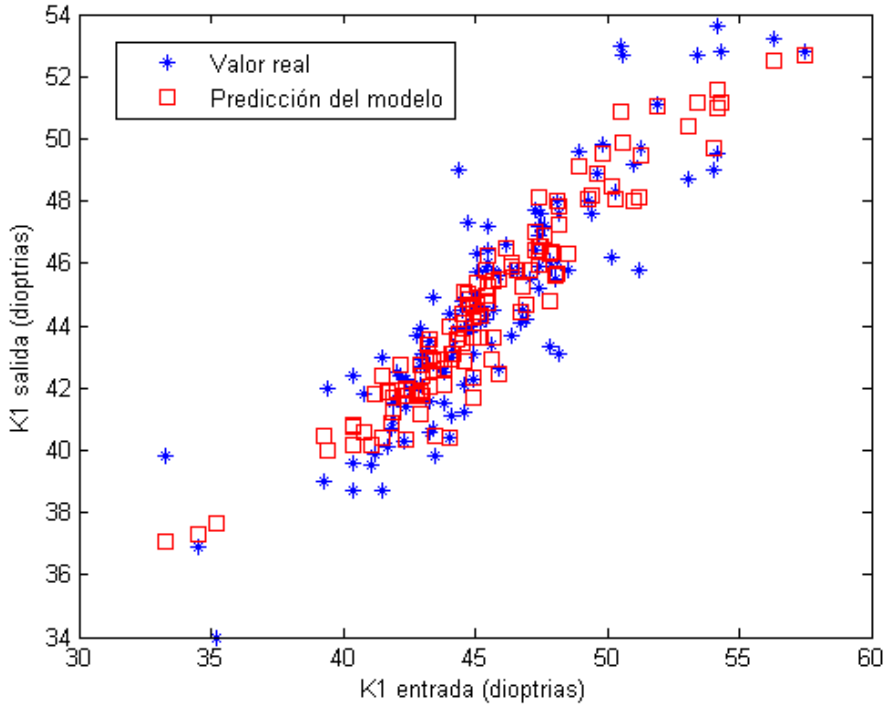
Cabe destacar que la mejor red estaba constituida por sólo dos neuronas en la capa oculta. Un modelo sencillo y simple como es éste, favorece la extracción de conocimiento y tiende siempre a mostrar mejores resultados en validación. Como se muestra en la figura 4.9, el valor más bajo de MAE se obtuvo para el modelo finalmente seleccionado formado por dos neuronas en su capa oculta. Además, este modelo, como podemos observar, tiene un rendimiento similar tanto en entrenamiento como en validación. Sin embargo, podemos también observar que para un número mayor de

neuronas (por ejemplo 18 y 20), los valores obtenidos no son tan buenos, percibiendo una considerable diferencia entre el rendimiento alcanzado en entrenamiento y validación. Esto nos muestra la posible existencia de sobreajuste del modelo debido al elevado número de parámetros.



**Figura 4.9:** Rendimiento de los modelos neuronales en la predicción de K1 (en términos de MAE) para diferente número de neuronas ocultas.

En la figura 4.10, se muestran los resultados del modelo. En esta gráfica podemos ver la relación entre la predicción de K1 mediante el modelo desarrollado (cuadrados rojos) y el valor real (asteriscos azules) medidos para los pacientes 6 meses después de la operación. Estos valores están ordenados según el valor de K1 previo a la cirugía.



**Figura 4.10:** *Predicción de K1 vs valor real.*

### **Predicción del astigmatismo topográfico**

Se planteó, de la misma forma que para la predicción de la curvatura corneal, un bucle de 1 a 30 inicializaciones aleatorias de los pesos sinápticos y una capa oculta con un número de neuronas variable de 2 a 20. En total, se generaron 300 MLP con las mismas funciones de activación: tangente hiperbólica en la capa oculta y función lineal en la capa de salida.

Se realizaron las distintas medidas para evaluar el rendimiento de los mo-

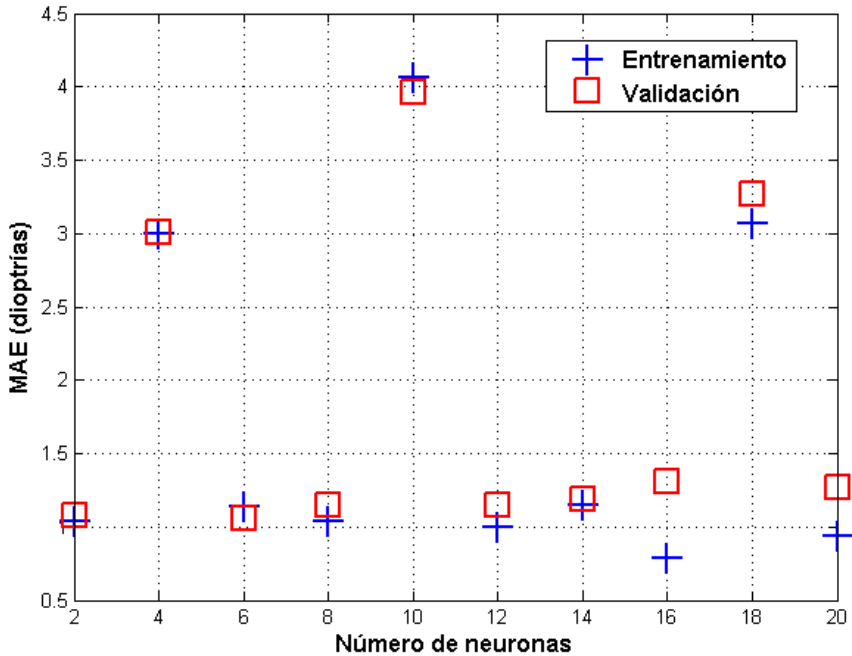
delos generados y de esta forma, seleccionar la red óptima. Tras el análisis de los resultados obtenidos, de entre las 300 redes neuronales que se generaron, nos quedamos únicamente con una red, formada por dos neuronas en su capa oculta. Esta red proporciona un MAE en entrenamiento del 47% relativo a la desviación estándar. En términos de dioptrías, un error de aproximadamente 1,00D. En validación se obtuvo un valor similar, del 46% relativo a la desviación estándar y en dioptrías de 0,86D. Las medidas de exactitud de esta red neuronal son las que se muestran en la tabla 4.13. A diferencia del caso anterior, el coeficiente de correlación es inferior y los errores que hemos obtenido son mayores ya que el astigmatismo toma valores en un intervalo menor que el de la curvatura corneal. El error en este caso como en el anterior es de aproximadamente 1D, pero la media del astigmatismo es de 3D, mientras que la media de la curvatura corneal es de casi 45D.

**Tabla 4.13:** *Medidas de exactitud de la red neuronal con dos neuronas en la capa oculta. Se muestran los valores de ME, MAE, RMSE y coeficiente de correlación para la predicción de la ganancia en visión en dioptrías en términos de astigmatismo.*

	ME (D)	MAE (D)	RMSE (D)	Corr. coef (D)
Entrenamiento	0,05	1,00	1,27	0,80
Validación	-0,15	0,86	1,11	0,81

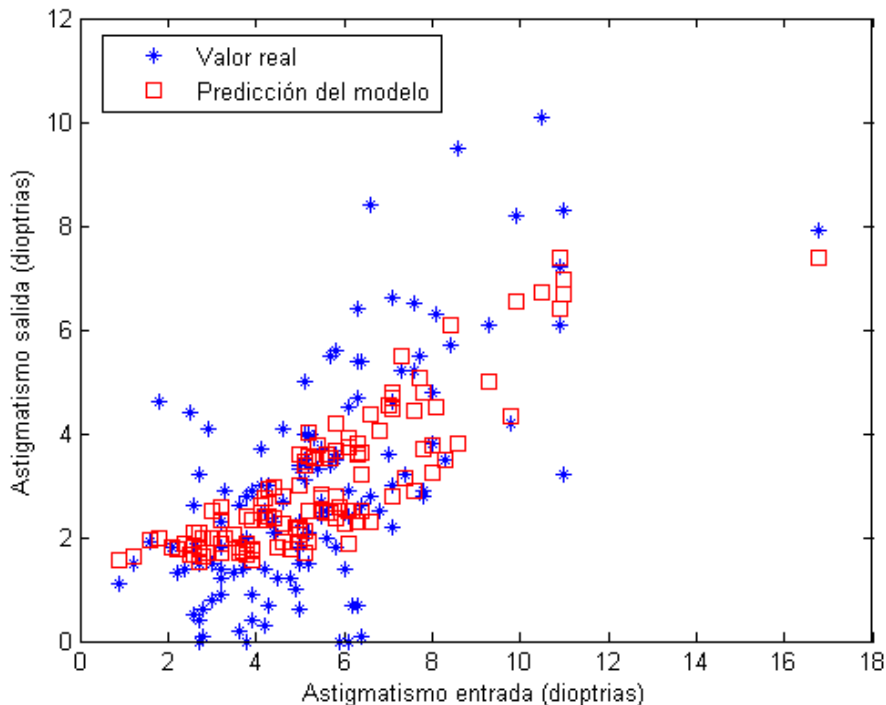
La figura 4.11 muestra que el mejor modelo está formado de nuevo por sólo dos neuronas en la capa oculta. Como se mencionó en el análisis de la figura 4.9, esto es importante para la obtención de mejores resultados en validación, ya que el modelo es más sencillo. En este caso, en la mayoría de las arquitecturas neuronales se mostró un comportamiento similar para el grupo de entrenamiento y para el de validación, sin signos de sobreajuste incluso para un gran número de neuronas. Sin embargo, se han seguido

obteniendo los mejores resultados para un modelo de 2 neuronas como en el caso anterior y, dado que es preferible trabajar con modelos sencillos, se ha seleccionado esta red.



**Figura 4.11:** Rendimiento de los modelos de redes neuronales en la predicción del astigmatismo (en términos de MAE) para diferente número de neuronas ocultas.

En la figura 4.12, se muestran los resultados del modelo. En esta gráfica podemos ver la relación entre la predicción del astigmatismo mediante el modelo desarrollado (cuadrados rojos) y el valor real (asteriscos azules) medidos sobre los pacientes 6 meses después de la operación. Estos valores están ordenados según el valor de astigmatismo previo a la cirugía.



**Figura 4.12:** *Predicción del astigmatismo vs valor real.*

## 4.4. PostProcesado: Análisis de Sensibilidad

En esta sección buscaremos evaluar los modelos óptimos desarrollados (redes neuronales) así como el comportamiento que tienen las distintas variables en dichos modelos. Este análisis consiste en ir anulando, una a una, cada variable de entrada y comprobar cómo se comporta el modelo a la salida, cual sería su predicción (su error respecto al valor real) si no consideráramos dicha variable. Tras este proceso podremos averiguar, or-

denando las variables según el error obtenido en la predicción, que variables son más relevantes (intervienen más) en el modelo.

En la tabla 4.14, se muestran, ordenadas de mayor a menor, las variables más relevantes o importantes, por aportar más información al modelo, para la predicción de la curvatura corneal, K1 y el astigmatismo.

**Tabla 4.14:** *Clasificación de las variables de entrada según el grado de importancia en los modelos.*

	<b>Red K1</b>	<b>Red Astigmatismo</b>
1º variable	K1	K1
2º variable	K2	Diámetro
3º variable	Diámetro	Longitud de Arco
4º variable	Número de Anillos	K2
5º variable	Profundidad	Profundidad
6º variable	Longitud de Arco	Grosor

De los resultados obtenidos podemos concluir que K1 es un factor clave para la obtención de la ganancia en visión del paciente después de la implantación de anillos intracorneales. Este resultado era esperado ya que la mayoría de los nomogramas actuales hacen uso de él. También se muestra algo que de un inicio se intuía y es, que las variables biomecánicas no son especialmente importantes en este problema.

## 4.5. Validación externa

El último paso que daremos para garantizar que nuestro modelo puede ser utilizado para el objetivo previsto, es realizar una última validación del modelo desarrollado con nuevos datos de pacientes con queratocono nunca vistos por el modelo. Estos datos fueron recogidos en el año 2013.

Nuestra nueva base de datos está formada por 115 patrones, pertenecientes a 92 pacientes diferentes. El número de variables y las variables que consideramos fueron las mismas que se tuvieron en cuenta para la elaboración del modelo.

El único paso de la etapa de preprocesado que se tuvo en cuenta y se realizó es el de la detección de los *outliers*. Para ello se siguieron las mismas directrices que se siguieron en la etapa de análisis exploratorio de datos, previo al desarrollo del modelo. En primer lugar se eliminaron todos aquellos patrones cuyos valores superan el valor obtenido de la media más tres veces la desviación estándar de la medida (variable de la muestra) en cuestión. Tras esta primera criba quedaron 107 patrones. El siguiente paso realizado fue la eliminación de los pacientes que poseían ambos valores de curvatura corneal, K1 o K2, inferior a 45D. Un valor superior a 45D es considerado queratocono moderado [20]. Por último, se eliminaron aquellos pacientes con CH superior a 11,7mmHg. Valores superiores a 11,7mmHg de histéresis corneal son considerados como pacientes normales [38]. Finalmente, nuestra muestra para la validación estuvo formada por 88 patrones.

Los valores estadísticos de este nuevo grupo para las variables de entrada son los que se muestran en la tabla 4.15. En la tabla 4.16 se muestran los correspondientes estadísticos descriptivos para las variables de salida o deseadas.

Se realizó la validación de las dos redes neuronales que se desarrollaron en el apartado anterior y se obtuvieron los resultados que se muestran en la tabla 4.17. La medida del error que se obtuvo para el predictor de K1 es de 1,27D y de 1,16D para la predicción del astigmatismo. Estos valores son próximos a los que se obtuvieron en el desarrollo del modelo, lo que prueba la robustez del modelo desarrollado. Además, podemos observar



**Tabla 4.15:** Principales valores estadísticos para la validación del modelo de predicción.

VARIABLE	MEDIA	DESVIACIÓN ESTÁNDAR	MÍNIMO	MÁXIMO
K1 [D]	46,12	3,90	31,20	58,60
K2 [D]	50,68	4,13	42,30	62,60
CH [mmHg]	7,83	1,38	4,90	11,50
Incisión [°]	96,91	49,01	0,00	185,00
Profundidad [ $\mu\text{m}$ ]	332,39	25,16	280,00	400,00
Diámetro [mm]	5,92	0,27	5,00	6,00
Número de Anillos [adim]	1,20	0,41	1,00	2,00
Grosor [ $\mu\text{m}$ ]	219,32	32,10	150,00	300,00
Longitud de Arco [°]	153,12	35,89	90,00	210,00

**Tabla 4.16:** Valores estadísticos para las variables de salida K1 y Astigmatismo.

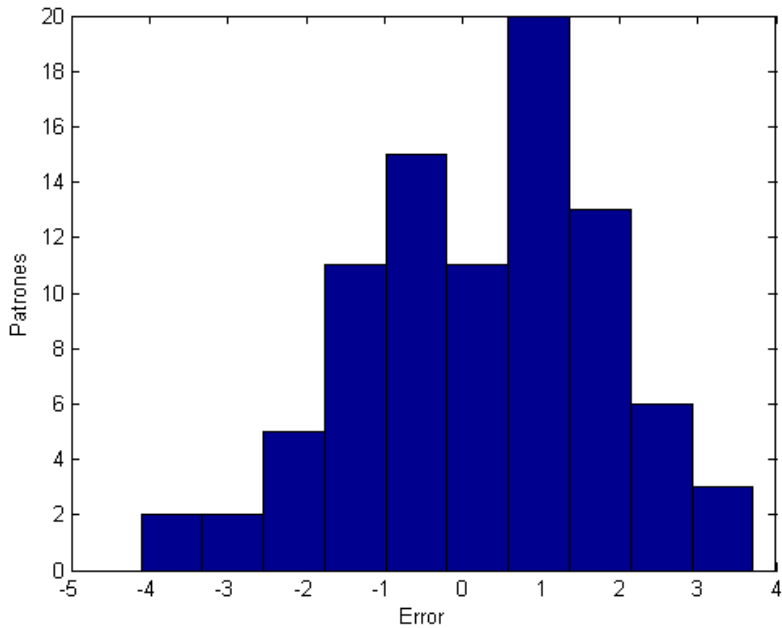
VARIABLE	MEDIA	DESVIACIÓN ESTÁNDAR	MÍNIMO	MÁXIMO
K1 salida [D]	45,89	3,82	32,40	55,70
Astigmatismo salida [D]	2,44	1,50	0,00	7,90

en las figuras 4.13 y 4.14, los histogramas de los errores para la predicción de la curvatura corneal y el astigmatismo respectivamente. En estas figuras podemos observar la distribución del error (diferencia entre la señal deseada y la obtenida con el modelo (predicción)) para todos los pacientes. Observamos como la gran mayoría de las predicciones tienen unos valores próximos a 1.

**Tabla 4.17:** Valores estadísticos básicos del error obtenido en la validación de los modelos de redes neuronales.

	MEDIA	MÍNIMO	MÁXIMO
Error validación de K1 (D)	1,27	0,01	4,11
Error validación de astigmatismo (D)	1,16	0,03	4,69

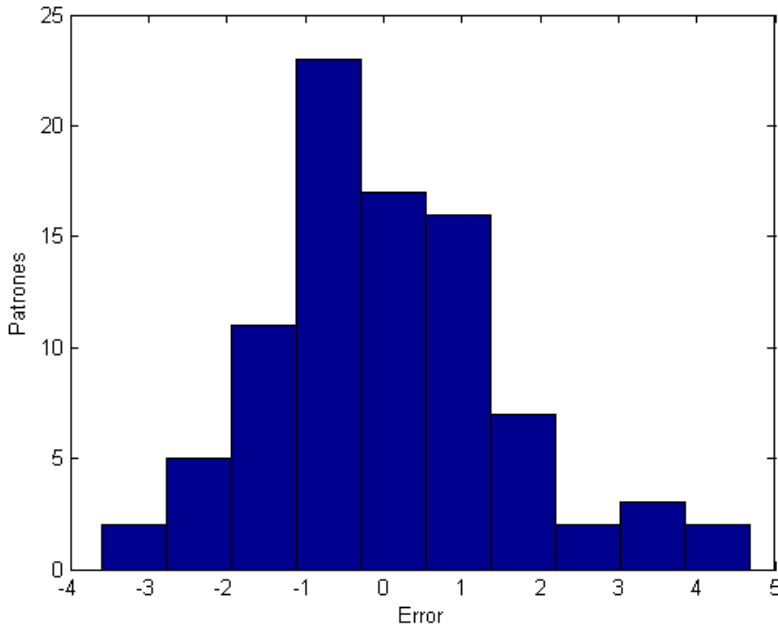
Otra forma, también muy gráfica de representar ese error, es mostrar en un eje de coordenadas la variable entrada K1 o Astigmatismo frente a



**Figura 4.13:** *Distribución del error para la predicción de K1 mediante un histograma.*

dicha variable en salida para el modelo real y para el predictor. En las figuras 4.15 y 4.16, se representan dichas funciones para la variables K1 y Astigmatismo respectivamente.

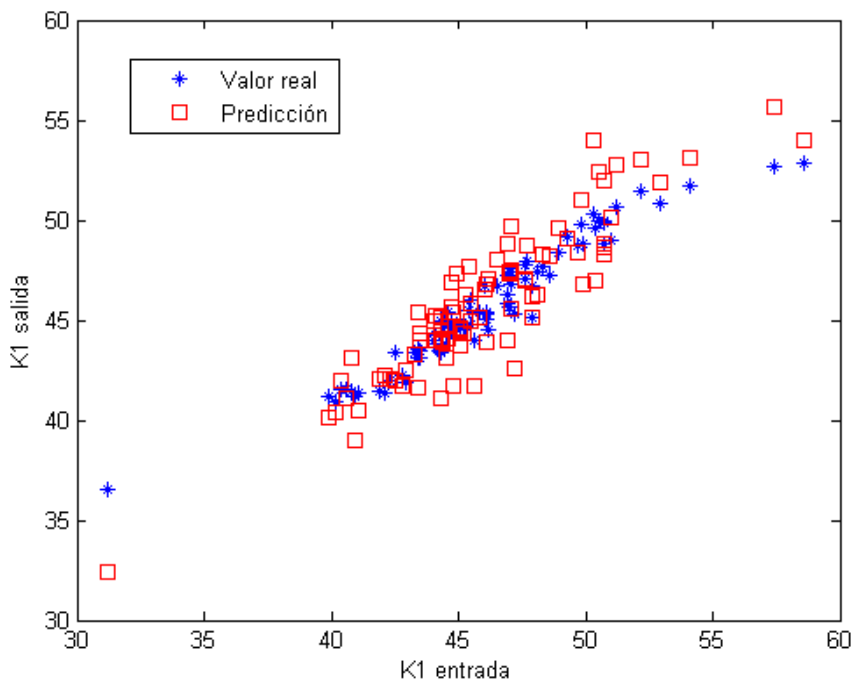
Podemos concluir, por tanto, que el modelo desarrollado es un modelo robusto y capaz de predecir nuevos casos de pacientes con queratocono de forma fiable.



**Figura 4.14:** *Distribución del error para la predicción del astigmatismo mediante un histograma.*

## 4.6. Interfaz de usuario

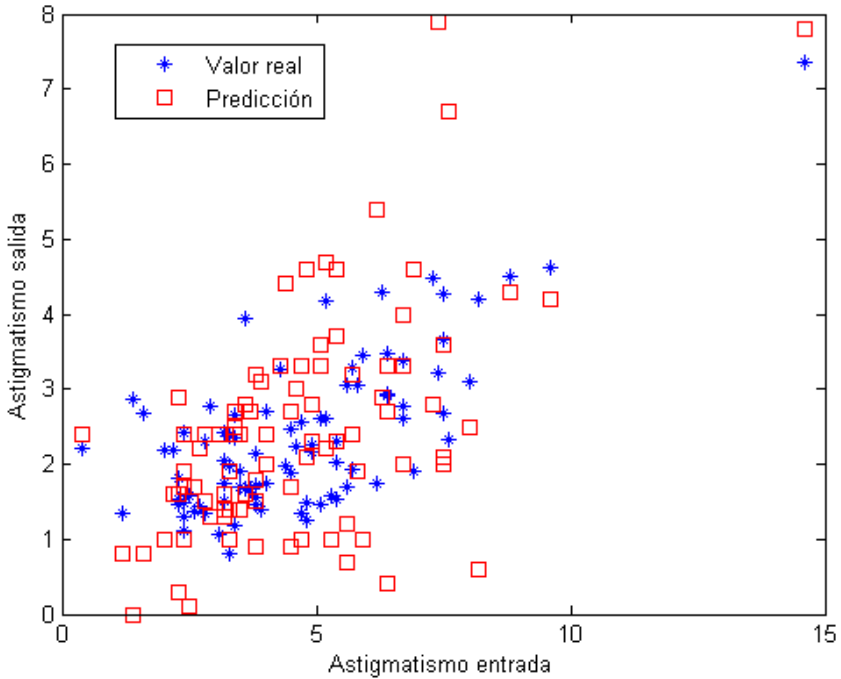
Una interfaz de usuario es el medio por el cual el usuario puede comunicarse con un equipo u ordenador. Normalmente suelen ser fáciles de entender e intuitivas en su uso. Según la forma de interactuar el usuario podemos encontrar tres tipos de interfaces, la interfaz alfanumérica que solo presenta texto, las interfaces gráficas de usuario (GUI), que permiten comunicarse con el ordenador de forma rápida e intuitiva, representando gráficamente los elementos de control y medida y, por último, la interfaz táctil, que re-



**Figura 4.15:** *Predicción de K1 vs valor real.*

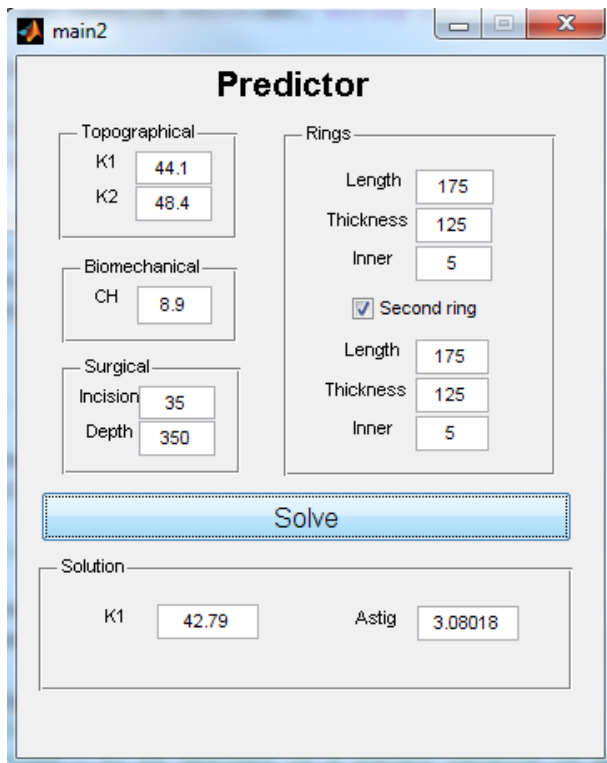
presenta gráficamente un panel de control en una pantalla sensible al tacto, permitiendo interactuar con el dedo. Las interfaces son de gran utilidad para usuarios que no están familiarizados con el entorno informático. Es una forma de traducir un programa en lenguaje informático a una aplicación muy intuitiva y fácil de uso.

Para el uso de estos modelos desarrollados y quizá algo complejos para el uso del personal médico que no está familiarizado con un entorno de programación, se ha desarrollado en Matlab® una interfaz de usuario para



**Figura 4.16:** *Predicción del astigmatismo vs valor real.*

que el médico introduciendo las medidas clínicas del paciente pueda ver el resultado que obtendría previamente tras la cirugía de implante de anillos intracorneales. En la figura 4.17 se muestra una imagen de la interfaz de usuario para la predicción del astigmatismo y la curvatura corneal, K1. El oftalmólogo introducirá las medidas topográficas y biomecánicas y las variables quirúrgicas y de los anillos que se muestran en la figura 4.17 para obtener tras pulsar el botón *Solve*, los valores de K1 y Astigmatismo que tendría el paciente 6 meses después de la cirugía, cuando recibe el alta médica.



**Figura 4.17:** *Interfaz de usuario para la predicción de la curvatura corneal, K1 y el astigmatismo en pacientes con queratocono*

## 4.7. Resumen

En este capítulo se recogen todos los resultados obtenidos desde la primera fase, la adquisición de los datos y el preprocesado de los mismos hasta la última, la validación del modelo diseñado.

En la etapa de adquisición de datos y preprocesado de datos se mostraba la muestra inicial de datos facilitada por la FOM y cómo, tras varios estudios

estadísticos y representaciones gráficas, se preparó la base de datos que luego se utilizaría para el desarrollo del modelo. Se hizo un estudio, en primer lugar, de las variables de entrada, se comprobó qué variables de entrada, de entre las propuestas por los profesionales médicos, eran las más relevantes y cuáles de ellas no aportaban información relevante al modelo. También se analizaron las medidas que se habían tomado a los pacientes con el objetivo de detectar cualquier anomalía o dato atípico.

En la segunda etapa se desarrolló el modelo. Se comenzó desarrollando modelos sencillos y se fue complicando el modelo hasta encontrar el modelo óptimo, capaz de predecir la ganancia en visión del paciente con queratocono en términos de curvatura corneal y astigmatismo, a un error aceptable.

En tercer lugar se realizó un análisis de sensibilidad dónde se pudo conocer, tras el desarrollo del modelo, qué variables son las más relevantes para la predicción de la ganancia en visión.

Finalmente, se validó dicho modelo obteniendo un error similar al que se obtuvo en el desarrollo del mismo. Para el uso de este modelo por los oftalmólogos se desarrolló, además, una interfaz de usuario, capaz de darnos la información de K1 y astigmatismo, al introducir los datos de entrada (variables de entrada del modelo) si el paciente fuera sometido a la cirugía de implante de anillos intracorneales.





## Capítulo 5

# Conclusiones y líneas futuras

El objetivo que se buscaba con este trabajo era la realización de un predictor de la ganancia en visión para pacientes con queratocono a los que se les ha aplicado la técnica de implante de anillos intracorneales.

### 5.1. Conclusiones generales

Desde un punto de vista general, las conclusiones más importantes que pueden extraerse del presente trabajo son las siguientes:

- Se ha obtenido un modelo validado, que supondrá una gran ayuda a los profesionales médicos en la planificación de la estrategia más apropiada en futuros pacientes con queratocono. Podrán, a través del modelo y de la interfaz de usuario desarrollada, conocer la ganancia en visión que tendría el paciente con queratocono antes de la operación y podrán valorar, según estos resultados, la efectividad de dicha operación y si es el método óptimo o habría que buscar otra solu-

ción (por ejemplo, un trasplante de córnea) para que dicho paciente mejore en visión.

- Se ha conseguido dar, dado que no existe nomograma ideal en la actualidad que permita planificar este tipo de intervenciones, con una solución para poder predecir de forma fiable y robusta el resultado que se obtiene y la repercusión que tiene la colocación de los anillos en la córnea con queratocono tras el implante.
- La gran cantidad de variables de entrada y la limitación de patrones o casos tras la aplicación de los modelos lineales y no lineales, sugieren que pueda haber una potencial mejora utilizando métodos más sofisticados como por ejemplo, comités de expertos, *random forest* o *tree bagging*. Se pudo comprobar que disminuyendo el número de variables de entrada, el error tras aplicar el modelo de redes neuronales disminuía en gran medida. Si esta observación la extrapolamos, podemos llegar a la conclusión que con un número superior de pacientes, se podría reducir el error sustancialmente. De esta forma, estos métodos serían más consistentes aunque los resultados que se han obtenido de este trabajo son suficientemente fiables para garantizar su uso en la práctica clínica diaria.
- El modelo desarrollado se ha obtenido mediante datos de pacientes de la clínica FOM y, además, todos estos pacientes han sido intervenidos con el mismo tipo de anillo (Ferrara de sección triangular o Keraring). Añadir nuevos pacientes tratados en otras clínicas e implantando otro tipo de anillos, por ejemplo INTACs de sección hexagonal, nos llevaría a generalizar el modelo.

## 5.2. Conclusiones sobre el estudio de las variables

Las conclusiones que hemos obtenidos después de la etapa de preprocesado y postprocesado de los datos son las siguientes:

- Tras la etapa de preprocesado podemos concluir que las variables biomecánicas son variables que están altamente relacionadas entre sí ya que mostraban un valor de coeficiente de correlación próximo a 0,9. También, tras el análisis de sensibilidad que se realizó en la etapa de postprocesado, se comprobó que las variables biomecánicas no formaban parte de las variables más relevantes e importantes en la predicción de la ganancia en visión.
- Las variables refractivas, como se mostraba en los árboles de decisión desarrollados, no aportaban información al modelo y, por tanto, no han sido consideradas. Además, algunas de estas variables, por ejemplo, la agudeza visual (Avcc); se consideran como variables subjetivas, es decir, no son valores que hayan sido medidos por instrumentos o aparatos sino que se miden por lo que el paciente comunica al oftalmólogo. Para los estudios que se han realizado, nos hemos basado únicamente en medidas objetivas.
- Sobre las variables quirúrgicas y características de los anillos, hemos podido observar, tanto en los árboles de decisión como en el análisis de sensibilidad hecho sobre el modelo, que son de gran importancia para la predicción de la queratometría y astigmatismo.

### 5.3. Conclusiones sobre los modelos lineales

Tras el desarrollo de los modelos lineales concluimos que los resultados que se han obtenido para el modelo cuya salida es K1 son considerablemente mejores que en el caso del astigmatismo. En este último modelo vemos que el error es elevado y el coeficiente de correlación obtenido es bajo. Un coeficiente de correlación como éste nos indica que el modelo no se comporta como un modelo lineal.

Aunque el modelo de regresión obtenido para la salida K1 es aceptable, se ha comprobado como un modelo no lineal se ajusta mejor a los datos y permite observar un error inferior para la predicción de futuros casos.

### 5.4. Conclusiones sobre los modelos no lineales

Respecto a los modelos de redes neuronales implementados y su validación cabría destacar las siguientes conclusiones:

- En este trabajo se ha construido un regresor basado en redes neuronales que predice la curvatura corneal y el astigmatismo tras la implantación de anillos intracorneales. Se ha conseguido obtener un buen modelo para la predicción del astigmatismo y la curvatura corneal, K1, obteniendo bajos errores principalmente para la predicción de K1 (error del 0,98D en validación para pacientes con valores de K1 alrededor de las 50D). Además se ha obtenido un alto coeficiente de correlación entre la señal deseada y la obtenida (valor muy cercano a 1) [60].
- En el análisis de sensibilidad que se realizó sobre nuestros modelos,

se ha demostrado que la característica más relevante para el astigmatismo y la predicción K1 es la queratometría, K1, antes de la intervención [60].

- Tras el estudio y a pesar de los resultados obtenidos en la validación externa, se puede concluir que el modelo de red neuronal es un modelo adecuado y robusto a nuestro problema.
- Gracias a este modelo y con ayuda de la interfaz de usuario desarrollada, el oftalmólogo será capaz de predecir la posición óptima en la que los anillos deben colocarse para obtener la mayor ganancia en visión posible.

## 5.5. Proyección futura

En cuanto a la proyección futura, existen diversas líneas de investigación que pueden complementar y mejorar el presente trabajo. A continuación se enumeran alguna de ellas:

- Recolección de una mayor muestra para, de esta forma, obtener un nuevo modelo con un error inferior; aunque los resultados obtenidos en este trabajo son muy buenos.
- De la misma manera que se ha predicho K1 y astigmatismo, podríamos haber seleccionado otra variable de salida que midiera también la ganancia en visión. Los profesionales médicos tienen interés en predecir el valor de la esfera, así como el coma y otras variables aberrométricas.

- Una aproximación inversa a la realizada en este trabajo. En lugar de predecir la curvatura corneal o astigmatismo, se podría desarrollar un modelo que prediga las variables quirúrgicas o características de los anillos (posición, profundidad, grosor...) a partir de los valores de curvatura corneal y astigmatismo que se desee obtener.
- Elaboración de otros modelos de aprendizaje automático teniendo en cuenta pacientes de otras clínicas a las que se les haya implantado otro tipo de anillos. Con esto, se obtendría un modelo más general de predicción de la ganancia en visión en pacientes a los cuales se les ha aplicado este tipo de técnica quirúrgica.

## 5.6. Artículos derivados de la tesis

- Revista JCR [60]:  
**Autores:** M.A. Valdés-Mas, J.D. Martín-Guerrero, M.J. Rupérez, F. Pastor, C. Dualde, C. Monserrat, C. Peris-Martínez.  
**Título:** *A new approach based on Machine Learning for predicting corneal curvature ( $K1$ ) and astigmatism in patients with keratoconus after intracorneal ring implantation.*  
**Revista:** Computer Methods and Programs in Biomedicine, 116,39-47, 2014.
- Capítulo de libro [62]:  
**Autores:** María Ángeles Valdés Mas, José David Martín Guerrero, María José Rupérez Moreno, Cristina Peris Martínez.  
**Título del Libro:** *Biomecánica y Arquitectura Corneal.*

**Titulo del Capítulo 28:** *Aplicación de métodos de aprendizaje automático a la planificación de la cirugía del queratocono. Redes Neuronales.*

**Editorial:** Elsevier, 2014

▪ Congresos Internacionales

**Autores:** Valdés-Mas, María Angeles; Martín, José D.; Rupérez, María J.; Monserrat, Carlos; Peris, Cristina.

**Titulo:** *Machine Learning for Predicting Astigmatism in Patients with Keratoconus after Intracorneal Ring Implantation.*

**Congreso:** Biomedical and Health Informatics, Valencia 2014.

**Autores:** Peris, Cristina; M. A. Valdes; J. D. Martín; F. Pastor Pascual; M. J. Ruperez.

**Titulo:** *Machine learning for keratoconus patients.*

**Congreso:** European Society of Cataract and Refractive Surgeons, Milan 2012.

▪ Congresos Nacionales:

**Autores:** Valdés-Mas MA., Rupérez MJ., Peris-Martínez C., Güell JL., Manero F., Larra E., Monserrat C.

**Titulo:** *Obtención de la geometría personalizada de la córnea para el modelado biomecánico.*

**Congreso:** Capítulo Nacional Español de la Sociedad Europea de Biomecánica (ESB), Barcelona 2013.





# Bibliografía

- [1] Keratoconus Eye, 2005.
- [2] Keratoconus Eye, 2006.
- [3] P Agostino Accardo and Stefano Pensiero. Neural network-based system for early keratoconus detection from corneal topography. *Journal of Biomedical Informatics*, 35(3):151–159, 2002.
- [4] R. Albertazzi. Abordaje quirúrgico de las ectasias corneales con segmentos intraestromales (anillos). *Comunicación personal en la SEO*, 2002.
- [5] José F Alfonso, Carlos Lisa, Jesus Merayo-Llodes, Luis Fernández-Vega Cueto, and Robert Montés-Micó. Intrastromal corneal ring segment implantation in paracentral keratoconus with coincident topographic and coma axis. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*, 38(9):1576–1582, 2012.
- [6] Jorge L Alió and Mohamed H Shabayek. Corneal higher order aberrations: a method to grade keratoconus. *Journal of Refractive Surgery (Thorofare, NJ: 1995)*, 22(6):539–545, 2006.
- [7] Romina Andrea. *Tratamiento quirúrgico del queratocono con anillos intracorneales*. 2006.
- [8] Angela Briones. *Redes neuronales*, 2012.

- [9] Maria Clara Arbelaez, Francesco Versaci, Gabriele Vestri, Piero Barboni, and Giacomo Savini. Use of a support vector machine for keratoconus and subclinical keratoconus detection by topographic and tomographic data. *Ophthalmology*, 119(11):2231–2238, 2012.
- [10] R.C. Arffa. *Grayson's Diseases of the Cornea*. Mosby St-Louis, 1997.
- [11] RJ Barón López and R. Téllez Montiel. *Apuntes de Bioestadística*. DUMA, 2000.
- [12] Perry S Binder, Richard L Lindstrom, R Doyle Stulting, Eric Donnenfeld, Helen Wu, Peter McDonnell, and Yaron Rabinowitz. Keratoconus and corneal ectasia after lasik. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*, 31(11):2035–2038, 2005.
- [13] W Bowman. On conical cornea and its treatment by operation. *Ophthalmic Hosp Rep and JR Lond Ophthalmic Hosp*, 9:157, 1859.
- [14] Leo Breiman, Jerome Friedman, Charles J Stone, and Richard A Olshen. *Classification and regression trees*. CRC press, 1984.
- [15] Kurt A Buzard and Bradley R Fundingsland. Corneal transplant for keratoconus: results in early and late disease. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*, 23(3):398–406, 1997.
- [16] Zeiss C. *Visante OCT User Manual*. Carl Zeiss Meditec, Inc, 2007.
- [17] H.D. Cavanagh. The cornea: transactions of the World Congress on the Cornea III. *Cornea*, 8(3):233, 1989.
- [18] Joseph Colin, Béatrice Cochener, Gwenaëlle Savary, Florence Malet, and Debby Holmes-Higgin. Intacs inserts for treating keratoconus: one-year results. *Ophthalmology*, 108(8):1409–1414, 2001.
- [19] Efehan Coskunseven, George D Kymionis, Haluk Talu, Ebru Aslan, Vasilios F Diakonis, Dimitrios I Bouzoukis, and Ioannis Pallikaris. Intrastromal corneal ring segment implantation with the femtosecond laser in a post-keratoplasty patient with recurrent keratoconus. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*, 33(10):1808–1810, 2007.

- [20] María A del Buey, José A Cristóbal, Francisco J Ascaso, Laura Lavilla, and Elena Lanchares. Corneal biomechanical properties in normal, regular astigmatic, and keratoconic eyes. *Journal of Emmetropia*, 2:3–8, 2011.
- [21] R.O. Duda, P.E. Hart, and D.G. Stork. *Pattern classification*, volume 2. wiley New York:, 2001.
- [22] A. Elsheikh, D. Wang, M. Brown, P. Rama, M. Campanelli, and D. Pye. Assessment of corneal biomechanical properties and their variation with age. *Current Eye Research*, 32(1):11–19, 2007.
- [23] Aylin Ertan and Joseph Colin. Intracorneal rings for keratoconus and keratectasia. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*, 33(7):1303–1314, 2007.
- [24] Everitt. *Cluster Analysis*. Halsted Press, 1981.
- [25] J. Fischbarg and D.M. Maurice. An update on corneal hydration control. *Experimental Eye Research*, 78(3):537–541, 2004.
- [26] J.S. Friedenwald. Contribution to the theory and practice of tonometry. *American Journal of Ophthalmology*, 20(9):985–1024, 1937.
- [27] Almutez M Gharaibeh, Muhsen Sana’M, Ilham B AbuKhader, Osama H Ababneh, Mohammed A Abu-Ameerh, and Muawyah D Alb-dour. Keraring intrastromal corneal ring segments for correction of keratoconus. *Cornea*, 31(2):115–120, 2012.
- [28] Islam M Hamdi. Preliminary results of intrastromal corneal ring segment implantation to treat moderate to severe keratoconus. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*, 37(6):1125–1132, 2011.
- [29] Simon S Haykin, Simon S Haykin, Simon S Haykin, and Simon S Haykin. *Neural networks and learning machines*, volume 3. Pearson Education Upper Saddle River, 2009.
- [30] J.Ø. Hjortdal. Regional elastic performance of the human cornea. *Journal of Biomechanics*, 29(7):931–942, 1996.

- [31] Hrubik Romina. Histeresis corneal: ORA en la práctica, indicaciones y ventajas.
- [32] Inkscape-hand, optics diagrams of the human eye. Focus in an eye, 2007.
- [33] Ramón Jiménez. Poder Refractivo de la córnea.
- [34] P.L. Kaufman and A. Alm. *Adler fisiología del ojo*. Elsevier España, 2003.
- [35] Stephen D Klyce, Michael D Karon, and Michael K Smolek. Screening patients with the corneal navigator. *Journal of Refractive Surgery (Thorofare, NJ: 1995)*, 21(5 Suppl):S617–22, 2004.
- [36] Y. Komai and T. Ushiki. The three-dimensional organization of collagen fibrils in the human cornea and sclera. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 32(8):2244–2258, 1991.
- [37] A. Kotecha. What biomechanical properties of the cornea are relevant for the clinician? *Survey of Ophthalmology*, 52(6):S109–S114, 2007.
- [38] D.A. Luce. Determining in vivo biomechanical properties of the cornea with an Ocular Response Analyzer. *Journal of Cataract and Refractive Surgery*, 31(1):156, 2005.
- [39] David Luce and David Taylor. Reichert ocular response analyzer measures corneal biomechanical properties and iop. *Reichert Ophthalmic Instruments*, 2006.
- [40] Aydano P Machado, João Marcelo Lyra, Renato Ambrósio Jr, Guilherme Ribeiro, Luana PN Araújo, Camilla Xavier, and Evandro Costa. Comparing machine-learning classifiers in keratoconus diagnosis from ORA examinations. In *Artificial Intelligence in Medicine*, pages 90–95. Springer, 2011.
- [41] Naoyuki Maeda, Stephen D Klyce, Michael K Smolek, and Hilary W Thompson. Automated keratoconus screening with corneal

- topography analysis. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 35(6):2749–2757, 1994.
- [42] N.S. Malik, S.J. Moss, N. Ahmed, A.J. Furth, R.S. Wall, and K.M. Meek. Ageing of the human corneal stroma: structural and biochemical changes. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, 1138(3):222–228, 1992.
- [43] Raneen Shehadeh Mashor, Dan B Rootman, Irit Bahar, Neera Singal, Allan R Slomovic, and David S Rootman. Outcomes of deep anterior lamellar keratoplasty versus intralase enabled penetrating keratoplasty in keratoconus. *Canadian Journal of Ophthalmology/Journal Canadien d’Ophtalmologie*, 46(5):403–407, 2011.
- [44] W.S. McCulloch and W. Pitts. A logical calculus of the ideas immanent in nervous activity. *Bulletin of Mathematical Biology*, 5(4):115–133, 1943.
- [45] K.M. Meek, T. Blamires, G.F. Elliott, T.J. Gyi, and C. Nave. The organisation of collagen fibrils in the human corneal stroma: a synchrotron X-ray diffraction study. *Current Eye Research*, 6(7):841–846, 1987.
- [46] Danielle Miranda, Marta Sartori, Claudia Francesconi, Norma Allemann, Paulo Ferrara, and Mauro Campos. Ferrara intrastromal corneal ring segments for severe keratoconus. *Journal of Refractive Surgery (Thorofare, NJ: 1995)*, 19(6):645–653, 2002.
- [47] R.H. Newton and K.M. Meek. The integration of the corneal and limbal fibrils in the human eye. *Biophysical Journal*, 75(5):2508–2512, 1998.
- [48] H. Orallo, R Quintana, and F Ramírez. *Introduccion a la mineria de datos*. Pearson, 2004.
- [49] Pentacam. *Pentacam User Manual*. Oculus, 2012.
- [50] Yaron S Rabinowitz. Keratoconus. *Survey of Ophthalmology*, 42(4):297–319, 1998.

- [51] B.D. Ripley. *Pattern recognition and neural networks*. Cambridge Univ Pr, 2008.
- [52] Alain Saad and Damien Gatinel. Topographic and tomographic properties of forme fruste keratoconus corneas. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 51(11):5546–5555, 2010.
- [53] Alain Saad, Yara Lteif, Elodie Azan, and Damien Gatinel. Biomechanical properties of keratoconus suspect eyes. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 51(6):2912–2916, 2010.
- [54] D. Siganos, P. Ferrara, K. Chatzinikolas, N. Bessis, and G. Papastergiou. Ferrara intrastromal corneal rings for the correction of keratoconus. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*, 28(11):1947–1951, 2002.
- [55] P.K. Simpson. *Artificial neural systems: foundations, paradigms, applications, and implementations*. Elsevier Science Inc. New York, NY, USA, 1989.
- [56] Sérgio Pacífico Soncim and José Leomar Fernandes Junior. A model to predict cracking progression in hot-mix asphalt pavements. *Journal of Transport Literature*, 8(2):221–243, 2014.
- [57] E. Soria et al. *Analisis de datos experimentales*. Servicio de publicaciones. UPV, 2007.
- [58] Murilo Barreto Souza, Fabricio Witzel Medeiros, Danilo Barreto Souza, Renato Garcia, and Milton Ruiz Alves. Evaluation of machine learning classifiers in keratoconus detection from orbscan II examinations. *Clinics*, 65(12):1223–1228, 2010.
- [59] C. Starr, R. Taggart, L. Starr, and T.A. Ortega. *Biology. Biología 1: la unidad y diversidad de la vida*. Mexico. Thomson Learning, 2004.
- [60] MA Valdés-Mas, JD Martín-Guerrero, MJ Rupérez, F Pastor, C Dualde, C Monserrat, and C Peris-Martínez. A new approach based on

- machine learning for predicting corneal curvature (k1) and astigmatism in patients with keratoconus after intracorneal ring implantation. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 116:39–47, 2014.
- [61] Robert W Williams, Richelle C Strom, Dennis S Rice, and Dan Goldowitz. Genetic and environmental control of retinal ganglion cell number in mice. *Journal of Neuroscience*, 16:719–7205.
- [62] Cristina Peris y Maria Angeles del Buey. *Biomecánica y Arquitectura Corneal*. Elsevier, 2014.
- [63] Yisehac Yohannes and Patrick Webb. *Classification and regression trees, CART: a user manual for identifying indicators of vulnerability to famine and chronic food insecurity*, volume 3. Intl Food Policy Res Inst, 1999.
- [64] ZStardust. Eyesection-es, 2007.





# Glosario de términos

**Agudeza Visual (Avcc):** Indica la capacidad de visión de una persona, una agudeza visual normal implica que tenemos un ojo estructuralmente sano, con una función refractiva y enfoque adecuado.

**Análisis Exploratorio de los Datos (*Exploratory Data Analysis, EDA*):** Es el uso de estadísticos y representaciones gráficas para obtener conocimiento básico acerca de las variables o características que forman nuestros datos.

**Analizador de Respuesta Ocular (*Ocular Response Analyzer, ORA*):** Dispositivo capaz de medir las propiedades biomecánicas del córnea: histéresis corneal, presiones intraoculares, factor de resistencia corneal, etc.

**Árboles de decisión:** Método estadístico no paramétrico que es utilizado tanto para clasificación como para regresión.

**Astigmatismo:** Es un defecto ocular que se caracteriza porque existe una refracción diferente entre dos meridianos oculares, lo que impide el enfoque

claro de los objetos, y generalmente se debe a una alteración en la curvatura anterior de la córnea.

**Clustering:** Agrupamiento. Es la tarea descriptiva por excelencia y cuyo objetivo es obtener grupos o conjuntos entre todos los patrones dados, de tal manera que todos los patrones asignados al mismo grupo sean similares.

**Histéresis Corneal (CH):** Indicador de la capacidad de amortiguación de la córnea, es la capacidad del tejido de absorber y disipar energía.

**Interfaz de Usuario:** Es el medio por el cual el usuario puede comunicarse con un equipo u ordenador.

**Aprendizaje Automático (*Machine Learning*, ML):** Conjunto de métodos de aproximación que permiten encontrar un modelo óptimo (o subóptimo) a partir de una cierta experiencia.

**Outliers:** Datos anormales o atípicos en una muestra.

**Pentacam:** Dispositivo capaz de medir la topografía de la córnea, la paquimetría, mapas de elevación, densidad del cristalino, etc.

**Perceptrón Multicapa (MLP):** Es una red neuronal con múltiples capas.

**Queratocono (*Keratoconus*, KC):** Enfermedad de la córnea. Se caracteriza por la disposición o crecimiento anormal de las fibras de colágeno en

la córnea que le hace perder sus propiedades provocando una importante pérdida de visión.

**Queratometría (K1):** Curvatura corneal.

**Redes Neuronales Artificiales (RNAs):** Algoritmos matemáticos que se inspiran en el funcionamiento de las redes neuronales biológicas del cerebro humano. Procesador distribuido con una estructura paralela que tiene una tendencia natural a almacenar conocimiento experimental, haciéndolo apto para su uso.

**Regresor:** Método matemático que modela la relación entre una variable dependiente o variable respuesta, y otras variables (independientes) que influyen sobre el comportamiento de la variable respuesta.



Aplicación de métodos de aprendizaje automático a la  
planificación de la cirugía de implante de anillos  
intracorneales en pacientes con queratocono

María Ángeles Valdés Mas, Diciembre 2014

