



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Máster

Título del trabajo: Desarrollo de un modelo numérico de la evolución de la capa de fibras nerviosas de la retina.

English title: Numerical model for the evolution of the fibrous layer of the retina.

Autor

Alberto Montolío Marco

Director

Amaya Pérez del Palomar Aldea

Escuela de Ingeniería y Arquitectura
2017/2018



DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD

(Este documento debe acompañar al Trabajo Fin de Grado (TFG)/Trabajo Fin de Máster (TFM) cuando sea depositado para su evaluación).

TRABAJOS DE FIN DE GRADO / FIN DE MÁSTER

D./D^a. Alberto Montolío Marco

con nº de DNI 18456162L en aplicación de lo dispuesto en el art.

14 (Derechos de autor) del Acuerdo de 11 de septiembre de 2014, del Consejo de Gobierno, por el que se aprueba el Reglamento de los TFG y TFM de la Universidad de Zaragoza,

Declaro que el presente Trabajo de Fin de (Grado/Máster) Máster _____, (Título del Trabajo)

Desarrollo de un modelo numérico de la evolución de la capa de fibras nerviosas de la retina.

es de mi autoría y es original, no habiéndose utilizado fuente sin ser citada debidamente.

Zaragoza, 19 de Noviembre de 2018

Fdo: Alberto Montolío Marco

Desarrollo de un modelo numérico de la evolución de la capa de fibras nerviosas de la retina.

RESUMEN

La esclerosis múltiple es una enfermedad degenerativa del sistema nervioso central que afecta al cerebro y a la médula espinal, provocando tanto inflamación y desmielinización de las fibras nerviosas como degeneración axonal. El daño causado hace más lenta la comunicación entre el cerebro y el cuerpo, llegando incluso a interrumpirla por completo, conduciendo a los conocidos síntomas de la esclerosis múltiple: alteraciones de la vista, debilidad muscular, problemas de coordinación y pérdida de equilibrio, sensación de entumecimiento, etc.

En numerosos estudios se ha demostrado que existe un mayor adelgazamiento de la capa de fibras nerviosas de la retina en pacientes con esclerosis múltiple respecto a personas sanas. Debido a que las fibras nerviosas de esta capa de la retina no poseen mielina en la zona de estudio, se cree que este adelgazamiento se asocia a la inflamación y degeneración axonal pero no se ha comprobado con certeza hasta la fecha.

Gracias a la tomografía de coherencia óptica (OCT, *Optical Coherence Tomography*), técnica de imagen no invasiva que permite visualizar las diferentes capas de la retina, podemos obtener el espesor de la capa de fibras nerviosas de la retina y realizar un seguimiento sobre pacientes con esclerosis múltiple.

El presente Trabajo Fin de Máster tiene por objeto desarrollar un modelo numérico que represente la evolución del espesor de la capa de fibras nerviosas de la retina en personas con esclerosis múltiple ya que se ha comprobado cómo este dato puede servir de ayuda al diagnóstico y evaluación de la patología. Para ello, es necesario obtener un modelo biológico que defina los fenómenos que provocan la disminución del espesor con el objetivo de aumentar el conocimiento sobre la inflamación de las fibras nerviosas y la degeneración axonal.

Los parámetros del modelo propuesto se ajustan a los datos experimentales proporcionados por el servicio de oftalmológica del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza. Estos datos clínicos corresponden a los resultados de las pruebas de tomografía de coherencia óptica realizadas sobre un conjunto de pacientes durante 10 años. La optimización de dichos parámetros se lleva a cabo mediante un algoritmo genético con el fin de minimizar el error cometido en el ajuste.

Índice general

1.	Introducción.....	1
1.1	Estado del arte.....	2
1.2	Motivación.....	4
1.3	Metodología.....	4
2.	Anatomía del ojo humano.....	7
3.	Esclerosis múltiple.....	10
4.	Material y métodos.....	13
4.1	Estudio longitudinal.....	13
4.2	Agrupamiento de los pacientes.....	16
4.3	Modelo matemático.....	19
4.3.1	Factores biológicos.....	19
4.3.2	Representación de la respuesta autoinmune.....	22
4.3.3	Adaptación del modelo a los resultados clínicos.....	25
4.3.4	Optimización de los parámetros del modelo.....	26
5.	Resultados.....	31
5.1	Comparación entre pacientes y controles.....	31
5.2	Comparación entre grupos de pacientes.....	33
5.3	Ajuste del modelo propuesto.....	38
5.4	Relación entre la EDSS y el espesor de la RNFL.....	45
6.	Conclusiones.....	47
7.	Limitaciones.....	49
8.	Trabajos futuros.....	50
9.	Bibliografía.....	51
10.	Índice de figuras.....	56
11.	Índice de tablas.....	58
	Anexo I. Datos clínicos de los pacientes incluidos en el estudio longitudinal... 59	
	Anexo II. Valores de las constantes del modelo propuesto para los 10 mejores ajustes hallados.....	61

1. Introducción.

La esclerosis múltiple es una enfermedad degenerativa que afecta al sistema nervioso central (SNC) y se caracteriza tanto por la aparición de focos de inflamación y desmielinización en las fibras nerviosas como por la degeneración axonal. Estos fenómenos provocan que las neuronas del cerebro pierdan parcial o totalmente su capacidad de conducción del impulso nervioso dando lugar a los diferentes síntomas de la patología [1]–[3]. La esclerosis múltiple es la enfermedad neurológica más frecuente entre adultos jóvenes, siendo la segunda causa de discapacidad en este grupo de población. La progresión de la enfermedad y la ausencia de un tratamiento curativo hacen que los pacientes estén continuamente adaptándose a los múltiples reveses de la enfermedad y sufran, como consecuencia, una progresiva pérdida de su calidad de vida.

Llegar al diagnóstico de esta enfermedad no siempre es fácil, muchas personas han pasado años con síntomas que se achacaban a diversos problemas, pero no a una enfermedad de origen neurológico. Aproximadamente un 25% de las personas con dicha enfermedad no tienen reconocimiento legal de discapacidad debido a que el impacto de la esclerosis múltiple sobre la vida diaria de estos pacientes ha sido menos severo. Por lo tanto, la incertidumbre que se genera y el carácter imprevisible de la patología ocasionan en los pacientes sensación de angustia y ansiedad.

Los estudios realizados hasta la fecha han demostrado que existe un adelgazamiento en el espesor de la capa de fibras nerviosas de la retina (RNFL, *Retinal Nerve Fiber Layer*) de mayor magnitud en los pacientes afectados por la esclerosis múltiple respecto a controles sanos [4]–[6]. La RNFL está constituida por los axones amielínicos de las células ganglionares que forman el nervio óptico. Cualquier daño sobre el nervio óptico provoca una disminución del espesor de la RNFL debido a la pérdida de células ganglionares. Pero el mecanismo por el que se produce dicho adelgazamiento en el caso de no haber padecido una neuritis óptica, inflamación del nervio óptico que puede causar una reducción o pérdida de visión en el ojo afectado, no se conoce con certeza. Sin embargo, debido a que las fibras nerviosas de la RNFL no poseen mielina, el adelgazamiento de dicha capa se asocia a los fenómenos de inflamación y degeneración axonal [4], [5].

En la actualidad existen numerosas técnicas de imagen no invasivas que permiten conocer el espesor de las diferentes capas que forman la retina. Una de estas técnicas es la tomografía de coherencia óptica (OCT, *Optical Coherence Tomography*), que nos permite visualizar in vivo la capa de fibras nerviosas de la retina [7]. La OCT es uno de los mayores avances tecnológicos en el mundo de la oftalmología, de manera que es la prueba más utilizada para

el diagnóstico y seguimiento de múltiples enfermedades de la retina y el nervio óptico [4]–[6], [8].

En el presente trabajo se va a realizar un estudio en profundidad sobre los mecanismos que producen el adelgazamiento de las fibras amielínicas que forman la capa de fibras nerviosas de la retina. La función de estos axones es transmitir el impulso eléctrico desde las células ganglionares hasta la corteza visual primaria, donde se procesa la información visual. Por lo tanto, las enfermedades degenerativas que afectan a la retina, como la esclerosis múltiple, pueden causar la pérdida parcial o total de la vista.

Este primer capítulo del Trabajo Fin de Máster pretende dar una visión global de los estudios realizados hasta el momento sobre el adelgazamiento de la RNFL, del estado actual de las investigaciones y de la necesidad existente de aumentar el conocimiento sobre los fenómenos que provocan la pérdida axonal.

1.1 Estado del arte.

Gracias al desarrollo que las técnicas de imagen no invasivas han experimentado en los últimos años, es posible visualizar las diferentes capas de la retina y obtener el espesor de cada una de ellas. Por lo tanto, se ha incrementado el uso de la OCT en diversas enfermedades degenerativas que afectan al SNC [9].

Como se ha comentado anteriormente, numerosos estudios han demostrado que existe un adelgazamiento de la RNFL mayor en los pacientes afectados por esclerosis múltiple comparados con controles [10]–[18]. La mayoría de estos estudios son transversales ya que únicamente comparan los datos para un momento dado, sin embargo, algunos de ellos han realizado un análisis en varios estados temporales. En estos estudios longitudinales se ha manifestado una disminución del espesor de una magnitud mayor de la que se deriva del aumento de la edad del paciente [19]–[23]. Un primer estudio de seguimiento realizado a 61 pacientes prueba una disminución progresiva en la capa RNFL más pronunciada en los pacientes comparándola con la que se produce en las personas sanas [21]. Posteriormente, otro estudio relaciona el adelgazamiento del espesor de dicha capa con el tiempo durante el que se realiza el seguimiento, de manera que, a mayor periodo de seguimiento, se produce una mayor disminución. En los pacientes con esclerosis múltiple se observó un descenso de 2 μm por cada año de seguimiento mientras que en los controles el descenso fue de 0.49 μm en tres años [22].

Uno de los factores clave para poder validar la OCT como técnica para el seguimiento de la esclerosis múltiple es conocer que otros factores pueden modificar el espesor de la RNFL. Un avance muy importante en este aspecto es el estudio de García-Martín *et al.* [23] demostrando que el hecho de haber sufrido

un episodio de neuritis óptica no presenta un mayor riesgo para una disminución progresiva de la RNFL ya que tras la fase aguda de la inflamación, los cambios que se producen en el espesor son de la misma magnitud que en los ojos no afectados por la neuritis. Esto verifica que, tras superar la fase aguda del episodio de neuritis, el adelgazamiento de dicha capa se debe al avance de la enfermedad y no al episodio de inflamación experimentado.

Es de vital importancia conocer con más detalle los procesos inflamatorios y degenerativos que produce la esclerosis múltiple ya que no se comprende bien como éstos interactúan y evolucionan dando lugar a una patología tan dinámica y heterogénea, de ahí que su evolución sea difícil de predecir [24]–[26]. Diversos estudios han propuesto varias hipótesis para explicar la heterogeneidad y las diferentes evoluciones que presenta esta patología. Éstas van desde considerar la esclerosis múltiple como una combinación de una etapa inflamatoria y otra degenerativa hasta clasificarla en diferentes tipos en función de su evolución [27]–[29]. El daño que esta enfermedad ocasiona en el sistema nervioso central es causado por los ataques inflamatorios agudos como respuesta del sistema inmunitario y por la degeneración axonal debida a la desmielinización, poda neuronal, muerte celular o degeneración transináptica [30]–[32].

Los estudios longitudinales a largo plazo han probado que el transcurso progresivo de esta enfermedad comienza tras alcanzar el valor de 4 en la Escala Expandida del Estado de Discapacidad (EDSS, *Expanded Disability Status Scale*). De esta manera, parece que los procesos inflamatorios y degenerativos son independientes, dando soporte a la hipótesis que separa la enfermedad en dos etapas [33].

Varios investigadores han intentado establecer si existe alguna relación entre el espesor de la RNFL y la EDSS, pero los resultados han sido contradictorios [34], [35]. Sin embargo, estos estudios son transversales y con pacientes demasiado heterogéneos, lo que puede explicar las débiles correlaciones halladas hasta el momento.

En 2017, un grupo de neurólogos establece una hipótesis proponiendo que la evolución de la esclerosis múltiple está impulsada por: el ataque autoinmune contra el sistema nervioso que provoca la inflamación, la degeneración axonal y la pérdida o regeneración de mielina [36]. Establecen que cada uno de estos procesos actúa en mayor o menor medida en cada uno de los subgrupos clínicos. Con todo esto, realizan el ajuste de un modelo matemático para satisfacer los datos experimentales obtenidos de un estudio longitudinal en 66 pacientes con esclerosis múltiple.

1.2 Motivación.

El presente trabajo de investigación se realiza como Trabajo Fin de Máster del Máster Universitario en Ingeniería Industrial de la Escuela de Ingeniería y Arquitectura de la Universidad de Zaragoza. El proyecto se desarrolla dentro del Área de Mecánica de Medios Continuos y Teoría de Estructuras dentro del Departamento de Ingeniería Mecánica con la colaboración del servicio de oftalmología del Hospital Universitario Miguel Servet, donde se han realizado las pruebas OCT a un grupo de pacientes con esclerosis múltiple durante 10 años con el fin de obtener los datos experimentales suficientes para avanzar en el conocimiento de este campo.

La tomografía de coherencia óptica es una prueba que no resulta molesta para el paciente ya que no es necesario el contacto con el ojo, es rápida y no presenta efectos secundarios. Estas características convierten a dicha técnica en el medio más adecuado para cuantificar la degeneración axonal en la capa de fibras de la retina. Sin embargo, para lograr este objetivo de manera eficaz es fundamental aumentar el conocimiento sobre los cambios longitudinales que se producen en el espesor en los pacientes que sufren la patología. También es necesario conocer los diferentes factores que pueden modificar el transcurso del adelgazamiento de la capa de fibras nerviosas de la retina, como pueden ser los tratamientos que se aplican a los pacientes para mejorar su estado o el daño axonal provocado por una inflamación del nervio óptico.

Todo esto muestra la necesidad de realizar estudios clínicos longitudinales con el fin de cubrir la gran heterogeneidad que presenta esta enfermedad y así mejorar el conocimiento existente. Es muy importante que los estudios se realicen con un protocolo específico que asegure que los cambios experimentados son fiables.

El desarrollo de un protocolo experimental para la toma de datos y un modelo numérico que permita relacionar la degeneración axonal con la evolución de la esclerosis múltiple a largo plazo será un gran avance que ayudará a realizar un tratamiento más individualizado a cada paciente. Con este modelo se podrá predecir la evolución del espesor de la RNFL de nuevos pacientes en el momento de la primera visita.

1.3 Metodología.

Con el fin de alcanzar el objetivo marcado en este trabajo de una manera eficaz, la realización de éste se ha llevado a cabo en diferentes fases que se detallan a continuación:

Fase 1: Documentación.

Búsqueda en la literatura sobre el estado actual de las investigaciones, los temas en los que se está trabajando y la dirección o direcciones que están tomando los estudios. Se analizan en profundidad los estudios más recientes y se establecen como base para este trabajo.

Por un lado, se estudian los estudios longitudinales realizados que relacionan el espesor de la capa de fibras nerviosas de la retina con la esclerosis múltiple. Y, por otro lado, se analizan los diferentes modelos matemáticos propuestos para definir el comportamiento de la inflamación y la degeneración axonal, fenómenos presentes en la patología.

Fase 2: Análisis de los datos experimentales.

El servicio de oftalmología del Hospital Universitario Miguel Servet lleva realizando un estudio longitudinal sobre un gran número de pacientes con esclerosis múltiple desde el año 2006, de esta manera se ha conseguido una base de datos muy valiosa para obtener importantes conclusiones sobre esta enfermedad.

En primer lugar, se procede a filtrar los datos para establecer los pacientes que tienen todas las visitas realizadas a lo largo de los 10 años que dura el estudio. A continuación, se realiza la clasificación de los pacientes en diferentes subgrupos clínicos atendiendo a diferentes parámetros aplicando métodos de agrupamiento con el fin de lograr mejores modelos predictivos posteriormente. Y, por último, se cuantifica el adelgazamiento de la capa de fibras nerviosas de la retina para cada uno de los pacientes según la prueba protocolo OCT empleado.

Para poder obtener conclusiones sobre la esclerosis múltiple, es necesario comparar los resultados obtenidos en pacientes que sufren la patología con los datos de personas sanas, estableciendo una referencia. Por este motivo, en el mismo estudio longitudinal también se realiza el seguimiento a algunas personas sanas que se prestaron voluntariamente para ayudar a comprender la enfermedad.

Fase 3: Ajuste del modelo propuesto.

Tras la comprensión de los mecanismos fisiológicos que rigen la evolución del espesor de la RNFL, se propone un modelo matemático que tiene en cuenta cada uno de estos fenómenos dándole más importancia a uno u otro en función de la probabilidad de ocurrencia de cada uno. Una vez tenemos el modelo propuesto, se procede a la obtención de los diferentes parámetros que lo

componen de manera que se ajuste a los datos experimentales de cada uno de los subgrupos presentes en el estudio.

Para mejorar el ajuste del modelo, los valores de los parámetros del modelo numérico se fijarán utilizando algoritmos de optimización con el fin de minimizar el error cometido. De esta manera, partiendo de un estudio clínico realizado a lo largo de más de 10 años por profesionales, se tiene un modelo de comportamiento numérico-experimental validado.

2. Anatomía del ojo humano.

En el presente apartado se procede a la descripción de la anatomía del ojo humano, prestando especial atención a la retina y, en particular, a la capa de fibras nerviosas.

La función del ojo es captar las imágenes de nuestro entorno y enviarlas al cerebro para que puedan ser procesadas. La córnea es la parte transparente que actúa como cubierta protectora y permite el paso de la luz. El iris, parte que da color al ojo, se contrae y expande para que la pupila deje pasar la cantidad adecuada de luz, la cual es enfocada sobre la retina gracias al cristalino (ver Figura 1).

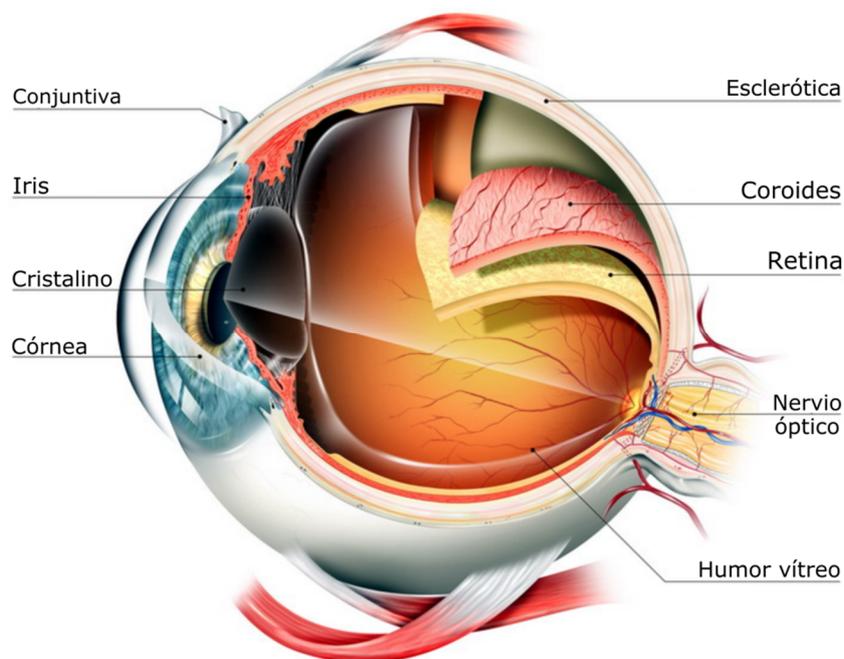


Figura 1. Anatomía del ojo humano [37].

La retina es la parte del ojo encargada de la visión, se encuentra en la parte posterior del globo ocular y está dividida en un total de 10 capas, de las cuales 4 de ellas son capas celulares. En este trabajo se fija la atención en la parte más interna de la retina, donde encontramos las células ganglionares y sus axones amielínicos que forman el nervio óptico y constituyen la capa de fibras nerviosas.

Dentro del complejo proceso que tiene lugar en el sentido de la vista, la retina es la encargada de recibir los rayos de luz y transformar la energía electromagnética que contienen en impulsos nerviosos. Estos estímulos nerviosos son transportados por los axones de la capa de fibras nerviosas, a través del nervio óptico, desde las células ganglionares hasta la corteza visual primaria [38].

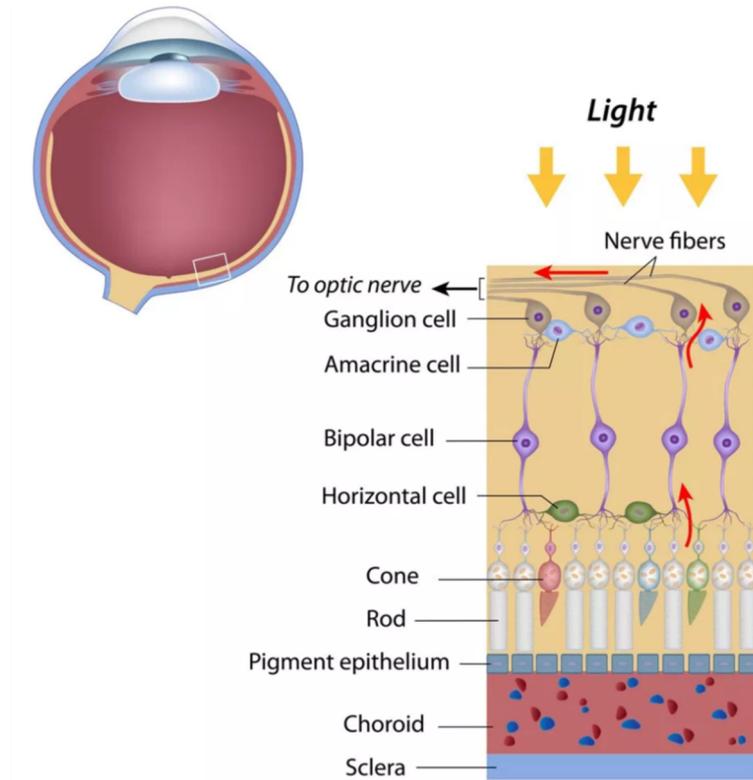


Figura 2. Anatomía de la retina [39].

En el cerebro es donde se da el complicado proceso de la percepción visual gracias al cual somos capaces de percibir la forma de los objetos, identificar distancias, detectar colores y apreciar el movimiento. Cuando las fibras nerviosas alcanzan el quiasma, Figura 3, únicamente las hemirretinas nasales se cruzan al lado opuesto del cerebro, formando los tractos ópticos. De manera que el tracto óptico derecho lleva información al semicampo visual izquierdo, mientras que el tracto óptico izquierdo la lleva al semicampo visual derecho.

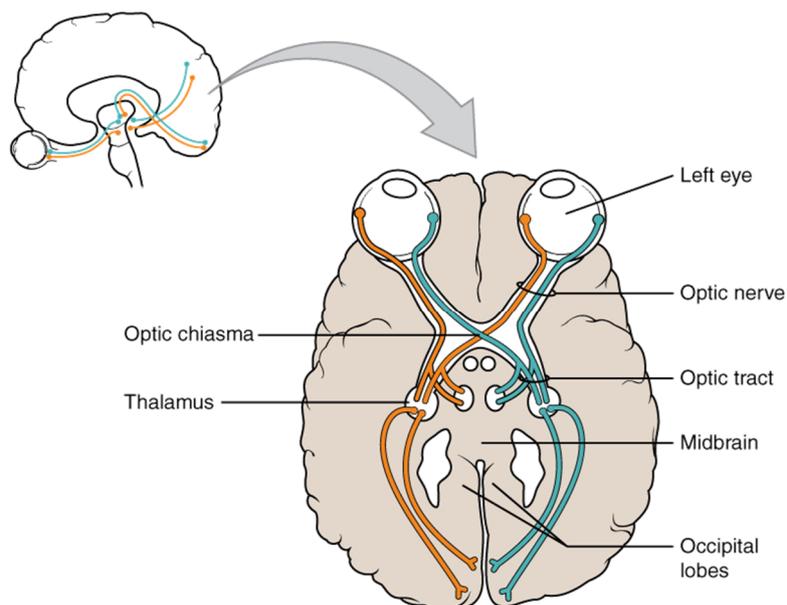


Figura 3. Sistema visual nervioso [40].

Por último, se detallan las partes que componen una célula o neurona para comprender mejor su funcionamiento. Todas las neuronas tienen las funciones básicas de recibir señales que contienen información, integrar estas señales para decidir si la información recibida debe ser transmitida y enviarlas a otras neuronas, músculos o glándulas.

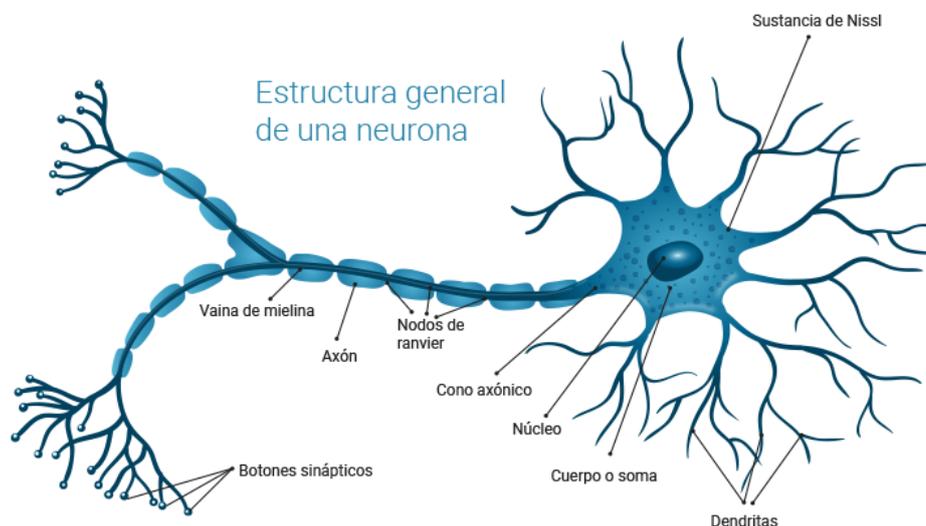


Figura 4. Partes de una neurona [41].

Las neuronas, como otras células, poseen un cuerpo celular llamado soma que contiene abundante citoplasma y orgánulos celulares, siendo la parte fundamental para mantener con vida a la célula. Numerosas extensiones ramificadas cortas, conocidas como dendritas, se proyectan desde el cuerpo celular. Éstas actúan como receptor recibiendo señales de otras neuronas, producen cambios de voltaje en respuesta a diversos estímulos y ayudan a la formación del impulso nervioso. Claramente diferenciado del resto de las extensiones del soma se encuentra el axón, extensión separada que es mucho más larga que las dendritas. El axón o fibra nerviosa transporta la información desde el soma a los sitios sinápticos de otras neuronas, músculos o glándulas. Es muy pequeño en diámetro, pero puede tener una gran longitud. Cada célula posee solamente uno. Si un axón se rompe, la parte distal degenera debido a una interrupción del citoplasma que se extiende desde el soma.

Los axones de algunas células nerviosas van recubiertos de mielina, sustancia que envuelve y protege dichos axones, cuya función principal es aumentar la velocidad de transmisión del impulso nervioso (ver Figura 4). Sin embargo, los axones que constituyen la capa de fibras nerviosas de la retina carecen de dicha mielina. Entre el cuerpo de la célula y el axón encontramos el cono axónico (*axon hillock*), es el encargado de procesar los cambios de voltaje y ayudar a la formación del potencial de acción. A continuación del cono axónico se encuentra el segmento inicial del axón (AIS, *Axon Initial Segment*), lugar donde se genera el impulso nervioso.

3. Esclerosis múltiple.

La esclerosis múltiple es una enfermedad degenerativa y crónica que afecta al cerebro y a la médula espinal, la padecen 47,000 personas en España y 2,500,000 en todo el mundo. Todos los síntomas que produce son consecuencia de la modificación de algunas de las funciones del sistema nervioso central. Esta patología presenta una gran variabilidad clínica ya que no todos los pacientes experimentan los mismos síntomas ni de la misma severidad, de manera que cada caso es único. Debido al avance de la enfermedad y a la ausencia de un tratamiento curativo, los pacientes se ven obligados a adaptarse al deterioro progresivo de su calidad de vida.

En la esclerosis múltiple, las funciones más afectadas son: la motora, ocasionando paresia y espasticidad si se ve afectada la vía piramidal o desequilibrio y mala coordinación si el daño se produce en el cerebelo; la sensitiva provocando la aparición de hipoestesia, parestesia o disestesia; y la visual. Algunos de estos síntomas son evidentes y se pueden reconocer rápidamente, mientras que otros son más complicados de describir por el paciente y difícilmente reconocibles.

La evaluación del estado de los pacientes con esclerosis múltiple resulta compleja ya que la enfermedad afecta a diversas funciones del SNC. La EDSS es uno de los métodos más empleados para evaluar el avance de la enfermedad. En esta escala, realizada por un neurólogo, se asignan puntuaciones de 0 a 10 con incrementos de 0.5 conforme aumenta el nivel de discapacidad. Los valores de EDSS comprendidos entre 1 y 4.5 corresponden a los pacientes que pueden caminar sin problemas, mientras que las puntuaciones que van desde 5 a 7.5 hacen referencia a los pacientes que necesitan ayuda para caminar. En los peores casos, a partir de valores superiores a 8, el paciente se encuentra confinado en cama y es totalmente dependiente.

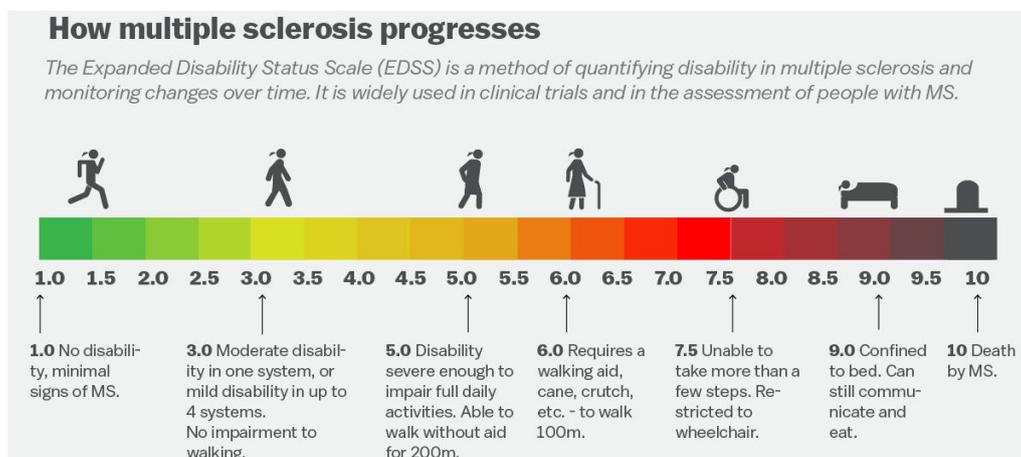


Figura 5. Representación de la escala EDSS desglosada [42].

No existe una evolución de la enfermedad típica ya que cada persona experimenta un patrón diferente. Sin embargo, se pueden distinguir las siguientes formas de evolución:

- **Remitente-recurrente (EMRR):** es el tipo de esclerosis múltiple más frecuente ya que afecta a más del 80% de los pacientes. A pesar de que en las fases iniciales de la enfermedad puede que los síntomas no aparezcan, el daño en el SNC ya se está produciendo. En este tipo de evolución los brotes son impredecibles, duran algunos días o semanas y desaparecen. Entre los diferentes brotes no parece que la enfermedad empeore, pero pueden quedar secuelas que hacen que vaya aumentando la discapacidad.
- **Progresiva secundaria (EMPS):** inicialmente aparecen varias recaídas y posteriormente tiene lugar una evolución progresiva sin brotes en el transcurso de la enfermedad. Entre un 30 y un 50% de los pacientes que experimentan una primera fase remitente-recurrente desarrollan posteriormente la forma progresiva secundaria. Este tipo de evolución es la que causa un mayor grado de discapacidad.
- **Progresiva primaria (EMPP):** su principal característica es la ausencia de brotes, al inicio la evolución es lenta pero los síntomas van apareciendo de forma progresiva. Este tipo se da entre un 10 y un 15% de los pacientes, afectando principalmente a la función motora.

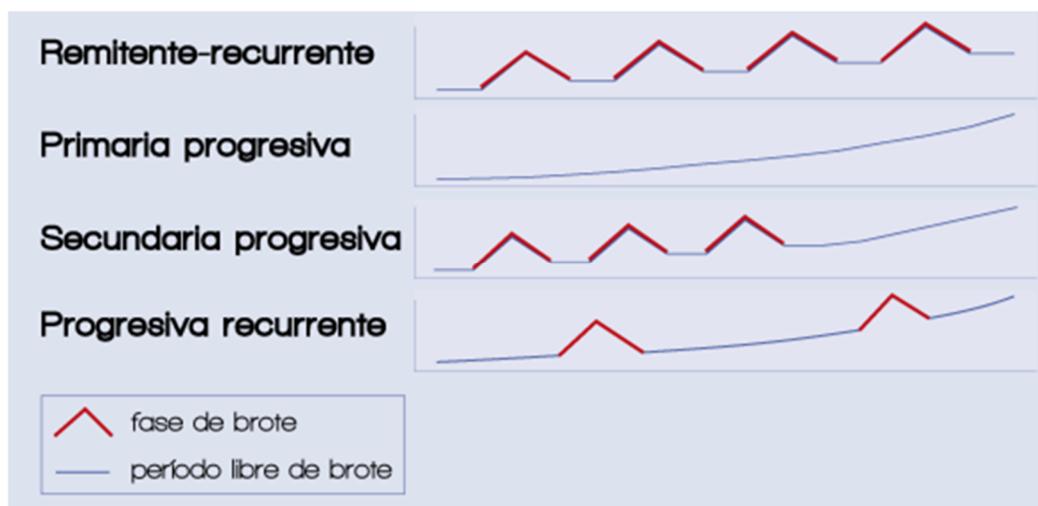


Figura 6. Tipos de evolución en la esclerosis múltiple [43].

- **Progresiva recurrente:** en este último tipo de esclerosis múltiple la progresión aparece desde el inicio de la patología con la presencia de brotes agudos. En el periodo existente entre un brote y el siguiente la evolución de la enfermedad avanza de manera progresiva. Es la menos común ya que únicamente afecta al 5% de los pacientes.

En torno al 50% de las personas que padecen esclerosis múltiple presentan algún tipo de afección visual [44]. La vista se puede ver afectada en dos momentos diferentes: durante el brote, con alteraciones en la visión que cesan parcial o totalmente tras éste, o después del brote, cuando los cambios que se producen van dificultando la realización de las tareas cotidianas. Algunas de las afecciones visuales directas más comunes que se producen en presencia de un brote son neuritis óptica, visión doble y disimetría ocular. Mientras que las alteraciones visuales indirectas, en ocasiones producidas por la medicación, suelen ser anomalías de la acomodación y la convergencia, visión borrosa, disfunción de la pupila y alteraciones oculomotoras.

Esta patología se trata de una enfermedad de degeneración axonal ya que el sistema inmunitario ataca a la mielina que recubre las fibras nerviosas o axones interrumpiendo la transmisión de la información. El proceso de desmielinización interrumpe o retarda la conducción axonal ya que la destrucción de la mielina da lugar a placas de tejido endurecido que obstaculizan el paso de los impulsos nerviosos. Por otro lado, la barrera que aísla el encéfalo del sistema inmunitario se deteriora permitiendo el paso de células inmunitarias en el cerebro que pueden dañar los axones. Debido a estos motivos, aparecen pérdidas de visión y equilibrio, entumecimiento o fallos en el aparato locomotor.

Como se ha comentado anteriormente, se ha demostrado que la esclerosis múltiple produce un adelgazamiento en la capa de fibras nerviosas de la retina (RNFL), situada dentro del sistema nervioso central, ya que provoca daño en el nervio óptico dando lugar a la degeneración axonal [5], [6]. Gracias a la tecnología OCT, podemos obtener imágenes tomográficas in vivo de tejidos biológicos accesibles ópticamente como es el caso de la RNFL.

El diagnóstico clínico del paciente es complejo, los neurólogos se deben basar en el historial del paciente, en exploraciones y en diferentes pruebas para poder dar un buen diagnóstico y plantear el mejor tratamiento posible. Sin embargo, los recientes avances en el campo de la neurología permiten emplear la OCT para medir el grosor de la RNFL con el fin de comprender la evolución de la enfermedad.

Por todo esto, haciendo uso del estudio longitudinal realizado sobre pacientes de esclerosis múltiple a los que se les realizó varias OCT a lo largo del tiempo, podemos desarrollar un modelo matemático de la evolución del espesor de la RNFL para ayudar a la parte clínica en el diagnóstico de la enfermedad.

4. Material y métodos.

4.1 Estudio longitudinal.

El estudio longitudinal realizado por el Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza abarca 57 pacientes con esclerosis múltiple y 30 controles sanos. Todos ellos se sometieron a un examen oftálmico completo en diversas visitas hasta completar el seguimiento a 10 años. La base de datos de los pacientes incluye, entre otros, los siguientes parámetros:

- **Código:** cada ojo de cada paciente tiene un código identificativo que se respeta en todo el estudio y que sirve de referencia para elaborar las diferentes bases de datos.
- **Edad:** al inicio del estudio las edades de los pacientes estaban comprendidas entre 20 y 66 años con una edad media de 41.3 ± 10.5 años.
- **Sexo:** de los 57 pacientes, 16 son hombres y 41 mujeres, representando éstas el 72%.
- **Tipo de esclerosis múltiple:** al comienzo del seguimiento los tipos de enfermedad fueron: 91.2% de EMRR, 7.1% de EMPS y 1.7% de EMPP. Cabe destacar el hecho de que tan sólo un sujeto experimentó cambios en el tipo de esclerosis múltiple, comenzó el seguimiento con EERR y paso a EMPS.
- **Tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la patología:** cuando se comenzó con el estudio y se realizó la visita basal, la media de años que los pacientes llevaban sufriendo la enfermedad era 10.5 ± 7.9 . Sin embargo, existe una gran variabilidad ya que este dato va desde 0.5 a 36 años.
- **EDSS:** se presenta la evolución a lo largo de las diferentes visitas tanto de la escala EDSS, medida por neurólogos, como de la EDDS visual, diagnosticada por oftalmólogos.
- **BCVA:** la mejor agudeza visual corregida (BCVA, *Best Corrected Visual Acuity*) representa el nivel de visión tras la realización del examen de refracción. En esta prueba el sujeto se sienta en una silla equipada con un foróptero o refractor para mirar a través de éste hacia una tabla optométrica ubicada a 6 m e intenta identificar correctamente las letras de

la gráfica de Snellen ya que su tamaño va decreciendo dependiendo del nivel en el que se encuentran (ver Figura 7).

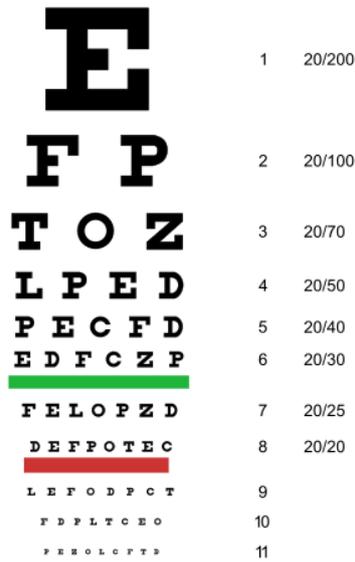


Figura 7. Test de Snellen [45].

- **Espesor del área peripapilar:** el dispositivo *CIRRUS HD-OCT*, Figura 8, es un sistema de tomografía de coherencia óptica que permite una rápida adquisición de datos del espesor de la retina. Recientemente, se ha convertido en la principal técnica de imagen no invasiva para visualizar las diferentes capas de la retina, siendo empleada en numerosos estudios [23], [46]–[49]. Con el sistema de seguimiento de retina, el análisis de espesor macular preciso, los mapas detallados de capas, *CIRRUS* proporciona las herramientas necesarias para valorar en profundidad el estado de la retina del paciente. Todo esto nos permite medir el espesor de la retina en el mismo punto para cada una de las visitas realizadas.



Figura 8. Sistema *CIRRUS HD-OCT* del Hospital Miguel Servet (Zaragoza).

Como se aprecia en la Figura 9, con este dispositivo podemos diferenciar claramente todas las capas que constituyen la retina y obtener el espesor de cada una de ellas.

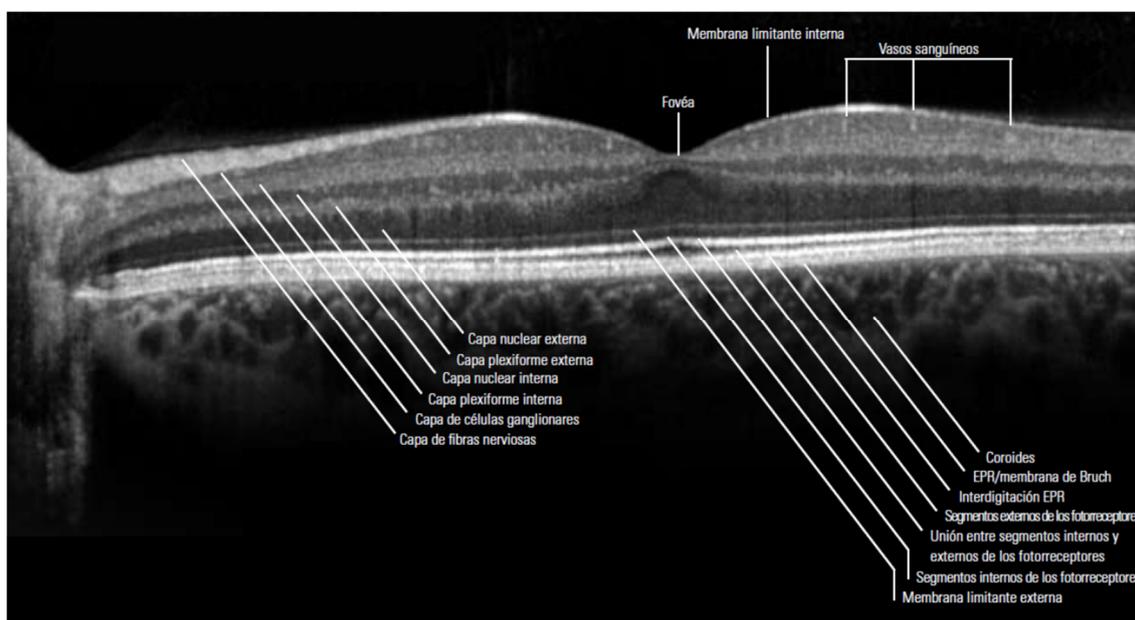


Figura 9. Imagen de OCT como un corte transversal de la retina humana mostrando las distintas capas, su espesor se mide utilizando algoritmos de segmentación [50].

El objetivo es obtener el espesor de la capa de fibras nerviosas de la retina (RNFL) debido a la ya comentada relación que tiene con la esclerosis múltiple. De esta manera, dicho espesor actúa como marcador biológico de la enfermedad. Para ello es necesario emplear el protocolo de estudio *Optic disc cube 200 x 200* que escanea un área de 6 x 6 mm capturando un cubo de datos de 200 x 200 barridos haciendo un total de 40,000 puntos en 1.5 segundos. El sistema identifica de manera automática el centro de la papila y crea un barrido en forma de círculo de 3.46 mm de diámetro.

Para conseguir una correcta adquisición de los datos del espesor en cuestión, el equipo identifica los límites de la RNFL y es capaz de construir un mapa tridimensional del grosor de la capa de fibras nerviosas de la retina en el área peripapilar ya que localiza el centro de la papila de forma automática eliminando los errores de centrado que se producían con los equipos anteriores.

El protocolo empleado proporciona, entre otros muchos, los valores numéricos del espesor medio a lo largo del círculo completo y el valor del grosor en cada uno de los cuadrantes en los que se divide el área peripapilar, la geometría de esta zona de la retina se puede ver con más detalle en Figura 10.

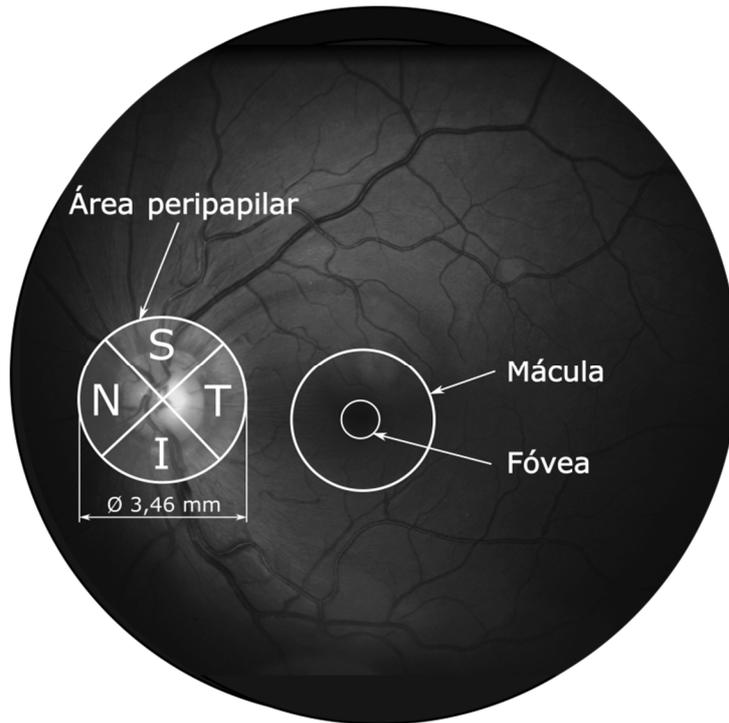


Figura 10. Representación gráfica del área peripapilar dividida en cuadrantes: superior (S), temporal (T), inferior (I) y nasal (N). Se ilustra el tamaño y la posición del área peripapilar sobre el nervio óptico y la situación respecto de la mácula y la fóvea. El equipo *CIRRUS HD-OCT* mide tanto el espesor medio del área peripapilar como el espesor medio de cada uno de los cuadrantes.

Por otro lado, la base de datos de los controles consiste en 30 personas sanas, la mayoría forman parte del personal del hospital. La media de edad es 43 ± 13.3 años, donde el 83.3% de los sujetos son mujeres. Destacar que tanto la media como la desviación estándar de la edad en ambas bases de datos son muy similares, lo que nos permite una mejor comparación de los resultados obtenidos.

4.2 Agrupamiento de los pacientes.

En primer lugar, se tuvo que tratar la base de datos de los pacientes debido a la alta heterogeneidad que presenta ya que el seguimiento de cada uno de ellos es diferente al resto. Por lo tanto, se realizó un filtrado de los datos para intentar unificar las visitas de los sujetos con el siguiente resultado: cuatro visitas de cada paciente a lo largo de los 10 años de seguimiento correspondientes a la visita basal y su posterior evaluación a los 2.5, 5 y 10 años. Resulta evidente que cuanto más amplia y más completa sea la base de datos disponible, mejores y más fiables conclusiones se podrán obtener de este análisis, pero hay que tener en cuenta que es muy complicado, e incluso puede resultar molesto para los pacientes, realizar visitas con una mayor frecuencia.

La elevada heterogeneidad clínica que presenta esta patología se pretende reducir realizando subgrupos dentro del estudio. La clasificación de los sujetos se desarrolla utilizando el algoritmo de agrupamiento *kmeans* con el objetivo de dividir un conjunto de n observaciones, en este caso 57 pacientes, en k grupos donde cada observación pertenece al grupo cuyo valor medio se encuentra más cerca [51]. Debido a que este método tiene una gran sensibilidad frente a la elección de la partición inicial, el algoritmo se ejecuta numerosas veces utilizando valores de k entre 2 y 10.

Para validar el número de grupos que mejor agrupa este conjunto de datos se hace uso del método de interpretación y validación de la consistencia *Silhouette*. Esta técnica cuantifica la similitud de un objeto con su propio grupo en comparación con los otros grupos [52]. Los valores *Silhouette* van desde -1 a +1 donde un valor positivo alto representa que el sujeto está bien adaptado a su grupo y está poco relacionado con el resto de grupos vecinos. Si la mayoría de los sujetos del conjunto de datos poseen un valor alto, el agrupamiento realizado es adecuado.

Para que la agrupación realizada a partir del conjunto de datos del estudio longitudinal sirva para predecir la evolución del espesor de la RNFL de un nuevo paciente en su primera visita, las variables de clasificación tienen que ser parámetros obtenidos en la visita basal. Para poder tener en cuenta varios factores, se ha optado por una clasificación de los pacientes en 3D. A continuación, se describen los argumentos por los que estas variables han sido seleccionadas:

- **EDSS:** esta variable es la encargada de cuantificar el grado de discapacidad del paciente y uno de los instrumentos más comunes para evaluar el desarrollo de la enfermedad. Además, la EDSS se ha relacionado con el daño axonal que se produce durante la patología, y este daño es el que provoca la disminución del espesor de la RNFL [10], [11], [18].
- **Ratio duración de la enfermedad:** este ratio cuantifica el tiempo que ha pasado desde que al paciente se le diagnosticó la enfermedad por primera vez respecto de su edad al inicio del seguimiento, es decir, en la visita basal.

$$\text{Ratio duración enfermedad} = \frac{\text{Años desde diagnóstico}}{\text{Edad}} \quad (1)$$

- **BCVA:** dado que lo que se quiere analizar es la evolución del daño que se produce en la capa de fibras nerviosas de la retina y que alrededor del 50% de los pacientes presentan algún tipo de afección visual, parece

razonable emplear una variable que aporte información sobre el nivel de visión que se posee.

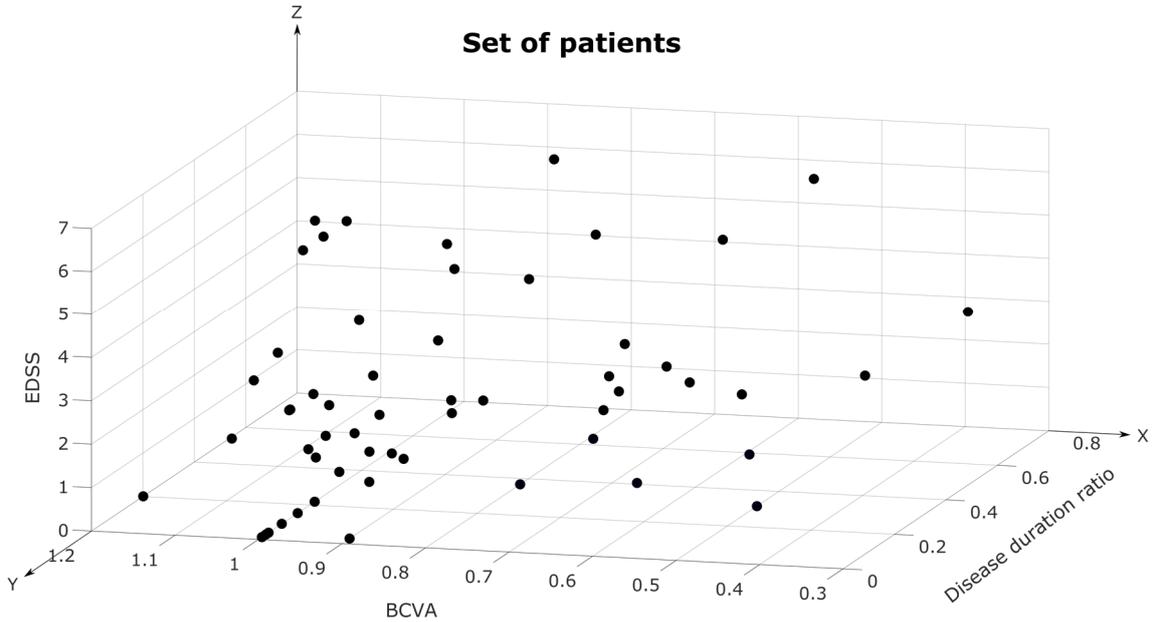


Figura 11. Representación del conjunto de sujetos que forman el estudio longitudinal según la mejor agudeza visual corregida BCVA (eje x), el ratio de la duración de la enfermedad (eje y) y el valor en la escala EDSS (eje z) para la visita basal en cada uno de los 57 pacientes con esclerosis múltiple.

Tras realizar la selección de grupos con el análisis *Silhouette* en el algoritmo de agrupamiento *kmeans*, el número óptimo de grupos fue $k = 3$ con un valor *Silhouette* de 0.8349, al ser éste el mayor de los obtenidos (ver Tabla 1).

k	Valor <i>Silhouette</i>
2	0.8227
3	0.8349
4	0.8069
5	0.8253
6	0.8011
7	0.7678
8	0.6952
9	0.7170
10	0.6656

Tabla 1. Análisis *Silhouette* para un número de grupos k desde 2 a 10. El mejor valor se obtuvo agrupando el conjunto de sujetos en 3 grupos con un valor *Silhouette* de 0.8349.

Por lo tanto, se realiza la clasificación de los sujetos en 3 grupos: 11 pacientes en grupo 1, 26 pacientes en grupo 2 y 20 pacientes en grupo 3. Se puede apreciar en Figura 12 que el grupo 1 corresponde a los pacientes que inician el

seguimiento con una mayor EDSS mientras que el 3 representa a los que tienen la discapacidad menos avanzada.

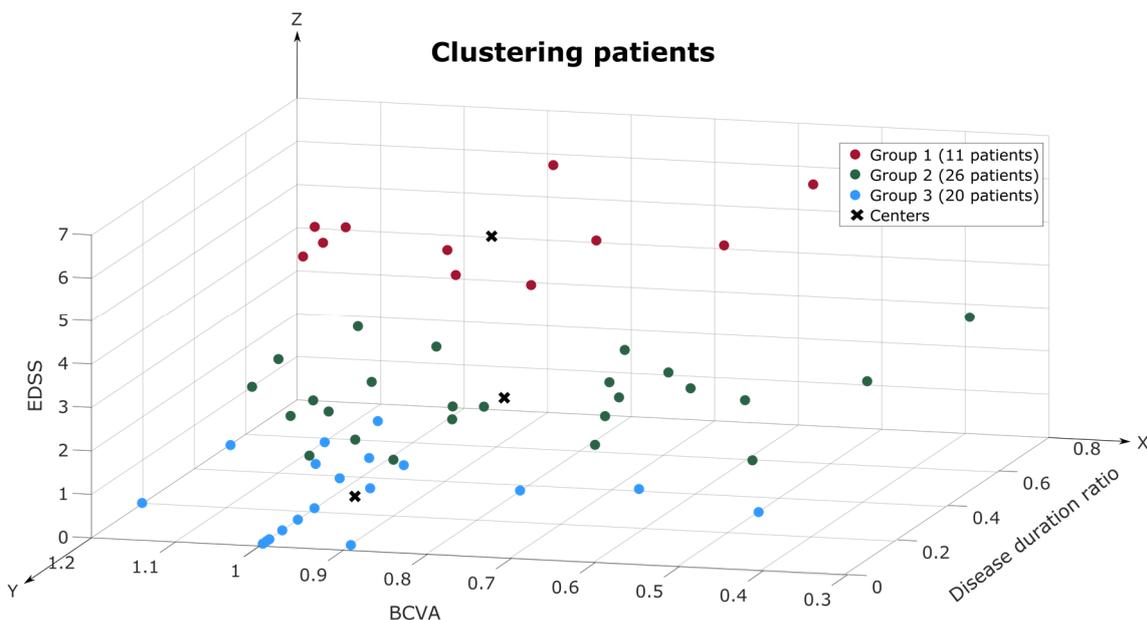


Figura 12. Clasificación de los pacientes en el número óptimo de grupos según el criterio *Silhouette* y las variables BCVA, ratio duración enfermedad y EDSS.

También se realizaron diversas clasificaciones de los sujetos con otras variables y diferentes combinaciones entre ellas, obteniendo siempre un valor *Silhouette* menor al anterior.

4.3 Modelo matemático.

En este apartado se va a desarrollar el modelo numérico de la evolución del espesor de la capa de fibras nerviosas de la retina en pacientes con esclerosis múltiple, basado en el modelo desarrollado por *Kotelnikova et al.* [36], con el fin de poder ayudar a la parte clínica en el diagnóstico en nuevos pacientes. Gracias al estudio realizado durante más de 10 años y al modelo propuesto, los neurólogos podrán determinar el tipo de tratamiento a aplicar, lo que permitirá mejorar la calidad de vida de los pacientes.

4.3.1 Factores biológicos.

La esclerosis múltiple es una enfermedad neurodegenerativa que induce la respuesta inmune y el daño en el sistema nervioso central manifestado en forma de desmielinización y degeneración axonal en las fibras nerviosas [53]. Los mecanismos que controlan la tolerancia inmune periférica y el privilegio inmune que posee el cerebro pueden frenar el ataque inmune a corto plazo pero no logran evitar la desmielinización ni la pérdida axonal [24].

Al inicio de la enfermedad, los efectos que predominan son la desmielinización y la transección del axón que consiste en una sección completa y transversal de la fibra nerviosa. Sin embargo, conforme avanza la patología predomina la inflamación del SNC y la degeneración axonal [54]–[56]. A diferencia del estudio realizado por Kotelnikova *et al.* [36] que modela los efectos clínicos observados en el transcurso de la esclerosis múltiple como ataque inflamatorio, desmielinización, remielinización y pérdida de fibras nerviosas; nuestro modelo no tiene en cuenta los procesos que tienen que ver con la mielina ya que las fibras nerviosas del nervio óptico no poseen esta sustancia. La capa de fibras nerviosas de la retina está constituida por los axones de las células ganglionares que convergen en la cabeza del nervio óptico, donde giran hacia atrás, pasando a través de la lámina cribosa. De hecho, esta estructura se encarga de prevenir el paso de la mielina hacia la retina ya que mielinización de las fibras de la retina está relacionada con problemas visuales como la miopía, ambliopía o estrabismo [25], [57], [58].

El modelo matemático propuesto consta de tres procesos que se encuentran presentes en la evolución del espesor de la RNFL en pacientes con esclerosis múltiple: la inflamación autoinmune, la degeneración y la regeneración axonal. Se realiza un modelo numérico simple haciendo uso de los procesos verificados hasta el momento que intervienen en la esclerosis múltiple evitando modelar otros procesos de los que todavía no se disponen suficientes datos que los corroboren.

Es cierto que la regeneración axonal y la recuperación funcional pueden ocurrir en el sistema nervioso periférico (SNP) pero en el sistema nervioso central la regeneración de los axones es limitada. Sin embargo, los recientes avances en el conocimiento de los factores que limitan la regeneración del SNC y los que promueven la regeneración del SNP han dado lugar a tratamientos que permiten cierta recuperación del SNC [59], [60]. En diversos estudios se ha demostrado como un aumento de la capacidad de crecimiento intrínseco de las células del SNC permite una moderada regeneración de sus fibras nerviosas [61], [62]. Además, no debemos olvidar que algunos de los pacientes de este estudio longitudinal se encuentran bajo tratamiento clínico con medicamentos (*Rebif*, *Copaxone*, *Betaferón*, *Lemtrada*, *Tecfidera*, *Avonex*, *Tysabri* o *Aubagio*) y éstos tienen un efecto positivo sobre el paciente que quizás sea consecuencia de una mejora en el SNC.

Cuando una persona sufre esclerosis múltiple, la activación del sistema inmune provoca la migración de linfocitos y monocitos al SNC dañando el parénquima, compuesto por las células que se utilizan para la cognición, causando una pérdida de la capacidad cognitiva o incluso la muerte. Este ataque inmune se produce en todos los tipos de esta enfermedad aunque en diferentes proporciones y con distintos perfiles temporales [63]. Por el contrario, la

degeneración axonal no sigue la dinámica autoinmune, el daño se va acumulando debido a la escasa capacidad regenerativa del SNC [31]. Como es bien sabido, tanto la inflamación como la degeneración axonal ocasionan numerosos tipos de discapacidades [63], [64].

Con todo esto, proponemos un modelo matemático basado en ecuaciones diferenciales ordinarias (ODEs) que describe la evolución del espesor de la capa de fibras nerviosas de la retina en pacientes con esclerosis múltiple. Vamos a distinguir entre axones sanos, aquellos que todavía no han sufrido los efectos de la enfermedad, y axones dañados que tras el proceso de inflamación sufren una reducción de su espesor.

La fracción del espesor total que ocupan los axones sanos se representa como A y los axones dañados como A_d . Se define la degeneración axonal D como el proceso por el cual los axones van perdiendo tamaño hasta que se atrofian y se degeneran, dejando de transmitir la información nerviosa encargada de nuestra visión.

$$\frac{dA}{dt} = -k_{inf} \cdot RA(t) \cdot A + k_{reg} \cdot A_d - k_{degA} \cdot A \quad (2)$$

$$\frac{dA_d}{dt} = k_{inf} \cdot RA(t) \cdot A - k_{reg} \cdot A_d - k_{degA_d} \cdot A_d \quad (3)$$

$$\frac{dD}{dt} = k_{degA} \cdot A + k_{degA_d} \cdot A_d \quad (4)$$

De esta manera, se modelan los tres principales procesos biológicos que provocan el cambio en el espesor de las fibras amielínicas del SNC: el ataque autoinmune en forma de ataque inflamatorio y/o inflamación crónica, la degeneración y la regeneración axonal. El proceso de inflamación se representa por medio de la constante k_{inf} y el parámetro respuesta autoinmune RA dependiente del tiempo, de manera que los axones sanos que sufren un brote inflamatorio o una inflamación progresiva pasan a formar parte de los axones dañados con su posterior pérdida de volumen e incluso la transección total de la fibra nerviosa.

El proceso de degeneración, k_{degA} para los axones sanos y k_{degA_d} para los dañados, modela la pérdida axonal por disminución del volumen o por transección del axón. Por último, la escasa regeneración de los axones dañados, por la cual se recuperan de un episodio inflamatorio, se representa por medio de la constante k_{reg} .

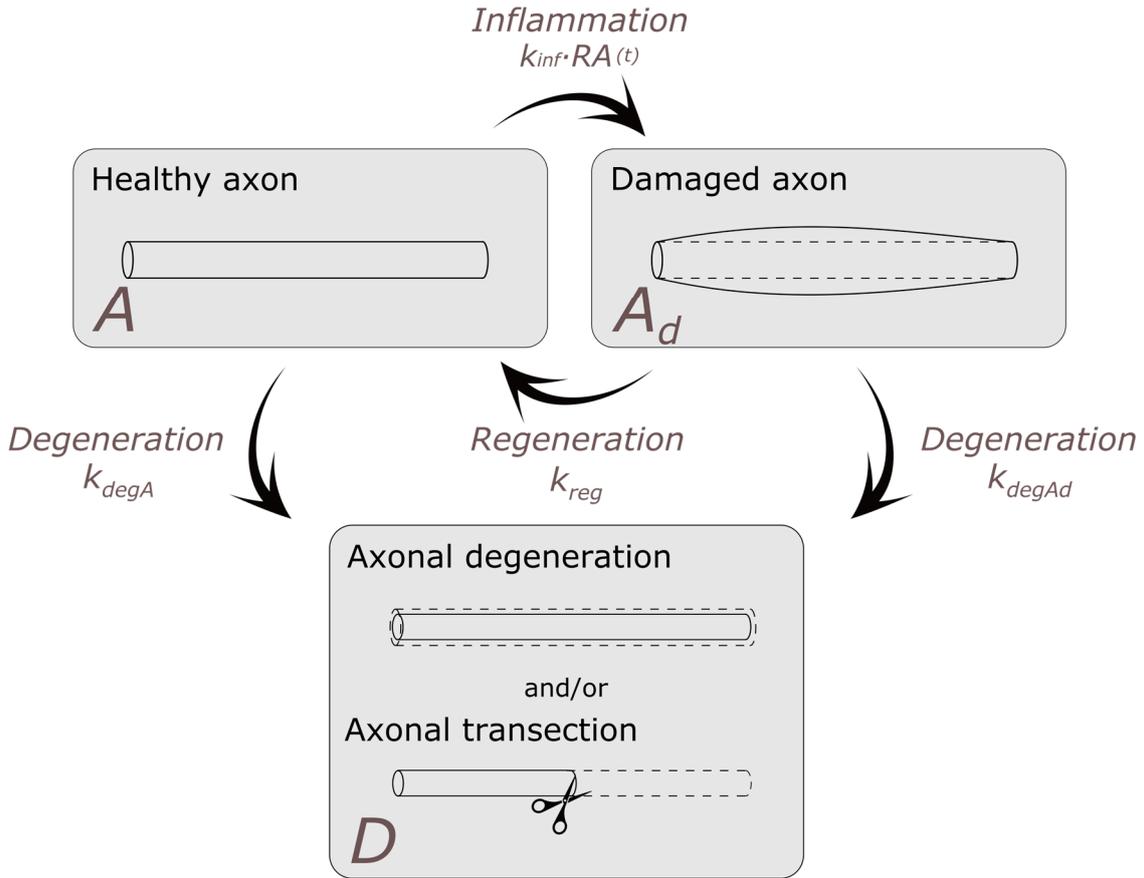


Figura 13. Representación gráfica del modelo de daño de la RNFL propuesto. El modelo representa la evolución del espesor ocupado por los axones sanos A y por los que sufren el ataque autoinmune A_d . El proceso inflamatorio se encuentra modelado mediante la respuesta autoinmune $RA(t)$ y la constante k_{inf} . Tanto los axones sanos como los dañados pueden perder volumen por degeneración axonal o transección D de acuerdo con las constantes k_{degA} y k_{degAd} , respectivamente. Una pequeña parte de los axones dañados pueden regenerarse k_{reg} recuperando su tamaño inicial.

Destacar que tanto la degeneración como la transección axonal ocasionan problemas en el SNC ya que la transmisión del impulso nervioso se ve deteriorada. Se ha demostrado que una disminución en el diámetro de la fibra nerviosa hace que la velocidad de propagación del potencial de acción disminuya empeorando la transmisión de la información [65], [66]. Y en el caso de que se produzca la impredecible transección del axón, aparecerá el deterioro neurológico irreversible de esta enfermedad [2], [67].

4.3.2 Representación de la respuesta autoinmune.

El ataque autoinmune se modela empleando los valores de EDSS obtenidos durante el seguimiento ya que el incremento de 1 punto en esta escala se considera un cambio significativo en el estado neurológico [68]. Este incremento debe confirmarse en el tiempo, normalmente a los 6 meses, para descartar posibles falsos diagnósticos. Por lo tanto, se considera el tiempo que transcurre entre cambios incrementales del estado de la discapacidad ($\Delta EDSS$) cuando se

produce un aumento mayor o igual de 1 punto en la EDSS. Este Δ EDSS puede estar asociado tanto a una recaída o brote como al transcurso progresivo de la enfermedad.

De esta manera, la respuesta autoinmune se encuentra definida por el parámetro dependiente del tiempo RA que representa la dinámica del daño causado en el SNC por el proceso de inflamación sin distinguir entre ataque inflamatorio y inflamación crónica. Con el seguimiento de la EDSS, se contabilizó el tiempo que transcurre (ΔT) para que se produzca un aumento mínimo de 1 punto en la escala para cada uno de los pacientes del estudio. Se emplearon varias distribuciones de probabilidad (beta, Birnbaum-Saunders, exponencial, valor extremo, generalizada de valor extremo, gamma, generalizada de Pareto, inversa gaussiana, normal, Nakagami, Rayleigh, Rician Weibull, entre otras) con el fin de obtener la que mejor se ajusta al conjunto de valores ΔT para cada grupo. Como simplificación, RA toma los valores de la función de densidad de probabilidad de la distribución óptima.

Para el grupo de sujetos 1, la distribución de probabilidad que mejor se ajusta a los datos experimentales es una exponencial cuya función de densidad es:

$$RA(t)_1 = \begin{cases} \lambda \cdot e^{-\lambda \cdot t} & t \geq 0 \\ 0 & t < 0 \end{cases} = \begin{cases} 0.0005477 \cdot e^{-0.0005477 \cdot t} & t \geq 0 \\ 0 & t < 0 \end{cases} \quad (5)$$

Mientras que para el grupo 2 y 3, el ajuste óptimo resulta ser una distribución Rayleigh:

$$RA(t)_2 = \begin{cases} \frac{t \cdot e^{-t^2/2 \cdot \sigma^2}}{\sigma^2} & t \geq 0 \\ 0 & t < 0 \end{cases} = \begin{cases} \frac{t \cdot e^{-t^2/2 \cdot 1641.3^2}}{1641.3^2} & t \geq 0 \\ 0 & t < 0 \end{cases} \quad (6)$$

$$RA(t)_3 = \begin{cases} \frac{t \cdot e^{-t^2/2 \cdot \sigma^2}}{\sigma^2} & t \geq 0 \\ 0 & t < 0 \end{cases} = \begin{cases} \frac{t \cdot e^{-t^2/2 \cdot 1425.9^2}}{1425.9^2} & t \geq 0 \\ 0 & t < 0 \end{cases} \quad (7)$$

En la Figura 14 se muestran tanto los datos experimentales de cada uno de los grupos como la distribución que mejor se ajusta a dichos datos. Estas tres distribuciones se encuentran definidas por las ecuaciones anteriores.

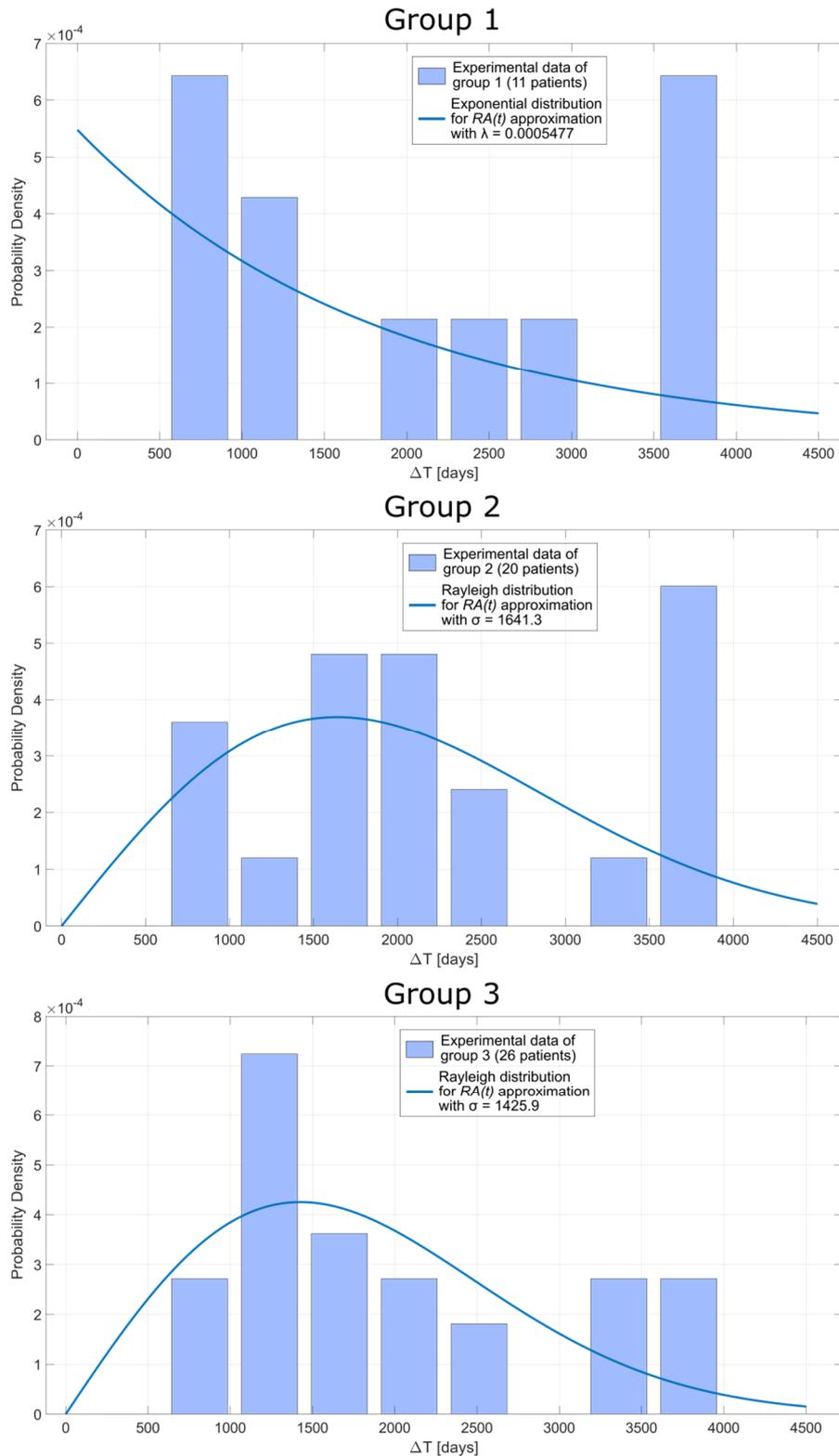


Figura 14. Distribución de los valores de ΔT entre incrementos ≥ 1 punto en la escala EDSS para cada uno de los tres grupos en los que se divide el estudio clínico. La distribución de probabilidad que mejor se ajusta para cada grupo es: exponencial con $\lambda = 0.0005477$ para el grupo 1, Rayleigh con $\sigma = 1641.3$ para el grupo 2 y Rayleigh con $\sigma = 1425.9$ para el grupo 3.

4.3.3 Adaptación del modelo a los resultados clínicos.

El objetivo de este trabajo es cuantificar los procesos biológicos que afectan al SNC en los pacientes con esclerosis múltiple, en concreto los que dañan la capa de fibras nerviosas de la retina. Aprovechamos que esta región del SNC induce síntomas clínicos después de haber sido dañada [69]. Para ello, vinculamos el modelo propuesto con los datos clínicos, obtenidos mediante OCT, en los que se puede observar la pérdida axonal.

El espesor que se ha evaluado en el estudio longitudinal corresponde al conjunto de fibras nerviosas que se encuentran en esta capa. Por lo tanto, en nuestro modelo numérico, este espesor se corresponde con la suma de los axones sanos y los axones dañados:

$$A_t(t) = A(t) + A_d(t) \quad (8)$$

Para poder ajustar las constantes del modelo a los datos experimentales, es necesario fijar las condiciones de contorno de las variables teniendo en cuenta tanto las consideraciones biológicas como la ley de conservación.

En todas nuestras simulaciones, suponemos que todos los axones en el inicio del seguimiento son sanos y, por lo tanto, no hay axones dañados ni degeneración en el instante inicial. De esta manera, la medida del espesor para la visita basal se considera la referencia y el punto de partida del modelo propuesto:

$$A_t(0) = A(0) = \text{medida basal}; A_d(0) = D(0) = 0 \quad (9)$$

La ley de conservación nos dice que la suma de los axones sanos, los dañados y el espesor degenerado tiene que ser constante a lo largo de la evolución ya que el espesor va pasando de un parámetro a otro conforme transcurre la enfermedad:

$$A(t) + A_d(t) + D(t) = A_t(t) + D(t) = \text{cte} \quad (10)$$

De hecho, este valor constante corresponde con la medida basal debido a las condiciones iniciales establecidas.

Debido a la escasez de este tipo de modelos, es muy difícil abordar de manera cuantitativa la estimación de los parámetros a ajustar. Teniendo en cuenta los datos de la literatura, se intenta estimar un rango de valores o una jerarquía entre las diferentes constantes que se correspondan con los diferentes procesos biológicos que representan. En primer lugar, se sabe que la tasa de regeneración en el SNC es muy baja por lo que este parámetro tendrá el valor más pequeño

[59]. En cuanto al ataque autoinmune y la pérdida axonal, los parámetros representan el porcentaje de axones sanos o dañados que sufren cada uno de los procesos, por lo que sus valores pueden ir desde 0, cuando no lo sufren, hasta 1, cuando todo el volumen se ve afectado. Por ejemplo, si k_{degA} o k_{degAd} toman valor 0 representa la preservación total de los axones y si toman valor 1 significa la pérdida completa de éstos.

Parámetro	Descripción	Rango	Unidad
k_{inf}	Ratio ataque autoinmune del SNC	0 - 10	1/día
k_{reg}	Ratio regeneración de los axones dañados del SNC	0 - 0.0001	1/día
k_{degA}	Ratio pérdida axonal de los axones sanos	0 - 0.001	1/día
k_{degAd}	Ratio pérdida axonal de los axones tras sufrir inflamación	0 - 0.001	1/día

Tabla 2. Parámetros del modelo matemático de la evolución del espesor de la RNFL.

Las unidades de todas las constantes del modelo propuesto son 1/día ya que el espesor se mide en μm y la evolución de éste en $\mu\text{m}/\text{día}$. De este modo, los parámetros resultantes del ajuste del modelo al conjunto de datos clínicos estarán dentro de los rangos biológicos.

4.3.4 Optimización de los parámetros del modelo.

A continuación, se ha utilizado un algoritmo de optimización para encontrar los parámetros óptimos del modelo propuesto minimizando el error entre los valores pronosticados por el modelo y los datos clínicos. En concreto, emplearemos un algoritmo genético que se basa en la selección natural y la genética para evolucionar una población inicial hacia mejores resultados. La evolución de dicha población se logra gracias a operadores genéticos probabilísticos de selección, combinación y mutación. Se aplica este tipo de algoritmo de optimización ya que únicamente requiere conocer el valor de la función objetivo y no sus derivadas [70].

El principal problema de este trabajo es estimar los parámetros del modelo propuesto a partir de los datos experimentales. Como en todos problemas de estimación, la solución no es única pero el fin es encontrar aquellos parámetros que mejor representen los datos clínicos del estudio longitudinal. Los algoritmos genéticos son métodos de optimización basados en leyes biológicas de selección natural que presentan ventajas con respecto a los métodos tradicionales. Estos métodos iterativos tienden al óptimo global de la función objetivo sin importar la complejidad evitando procedimientos adicionales que pueden conducir hacia óptimo locales [71].

Por lo tanto, proponemos el uso de un algoritmo genético para la estimación de las diferentes constantes del modelo numérico que define la evolución del

espesor de la capa de fibras nerviosas de la retina en pacientes con esclerosis múltiple. A continuación, se detalla cada uno de los elementos que intervienen en el diseño del algoritmo genético:

- **Variable de entrada:** en este problema la variable de entrada, también llamada cromosoma, consiste en las constantes del modelo compuesto por ODEs. Por lo tanto, nuestro cromosoma a optimizar es un vector que contiene las variables k_{inf} , k_{reg} , k_{degA} y k_{degAd} .
- **Codificación de la variable de entrada:** en general no se optimiza la variable de entrada directamente, sino que se emplea su codificación, siendo las cadenas binarias la más común. En este caso, la parte decimal de cada una de las variables del cromosoma se codifican en binario utilizando 14 bits. De manera que la representación binaria de cada individuo tiene una longitud de 56 bits.
- **Población inicial:** no existe un método preciso para determinar el tamaño adecuado de la población inicial ya que esta decisión depende del problema a resolver [72]. Este algoritmo genético considera una población inicial de n individuos generados aleatoriamente entre el rango de valores establecidos.
- **Fitness:** es la función a optimizar y su objetivo es cuantificar la calidad de cada uno de los individuos de la población. Nuestro fin es lograr el mejor ajuste posible entre el modelo matemático propuesto y los datos experimentales. Por lo tanto, vamos a tratar de minimizar el error cometido en el ajuste:

$$Error = \sum_{n=1}^4 \frac{|Valor_{exp}(n) - Valor_{teórico}(n)|}{Valor_{exp}(n)} \quad (11)$$

El error se calcula como la suma de los errores cometidos en el ajuste de los datos de cada una de las 4 visitas a lo largo del seguimiento. Para evaluar esta función es necesario decodificar previamente los individuos al número decimal correspondiente.

- **Método de selección:** una vez evaluados los individuos de la población inicial, hay que seleccionar los padres que se cruzaran para generar sus hijos. El método empleado es *fit-fit* donde los individuos más competitivos se cruzan con los mejores y los menos con los peores. Así se crea una lista decreciente según el fitness de los individuos para que el primero se empareje con el segundo, el tercero con el cuarto y así sucesivamente.

- **Cruce:** el algoritmo genético genera, a partir de una población inicial, una población intermedia del mismo tamaño. Este proceso consiste en crear dos nuevos individuos a partir de dos padres combinando sus genes. Los hijos deben heredar alguna característica de cada padre teniendo en cuenta que este cruce debe generar cromosomas válidos. El operador seleccionado es el cruce en 2 puntos para codificación binaria donde los hijos contienen variables enteras de ambos padres. Tras seleccionar los 2 padres que se van a cruzar según el criterio *fit-fit*, se fijan 2 puntos de corte aleatorios para dividir el cromosoma en partes que contienen 1, 2 o 3 variables. Los genes entre estos 2 puntos de corte se pasan directamente a sus respectivos hijos, mientras que el resto de genes se intercambian del padre 1 al hijo 2 y del padre 2 al hijo 1 siguiendo el orden del padre original (ver Figura 15).

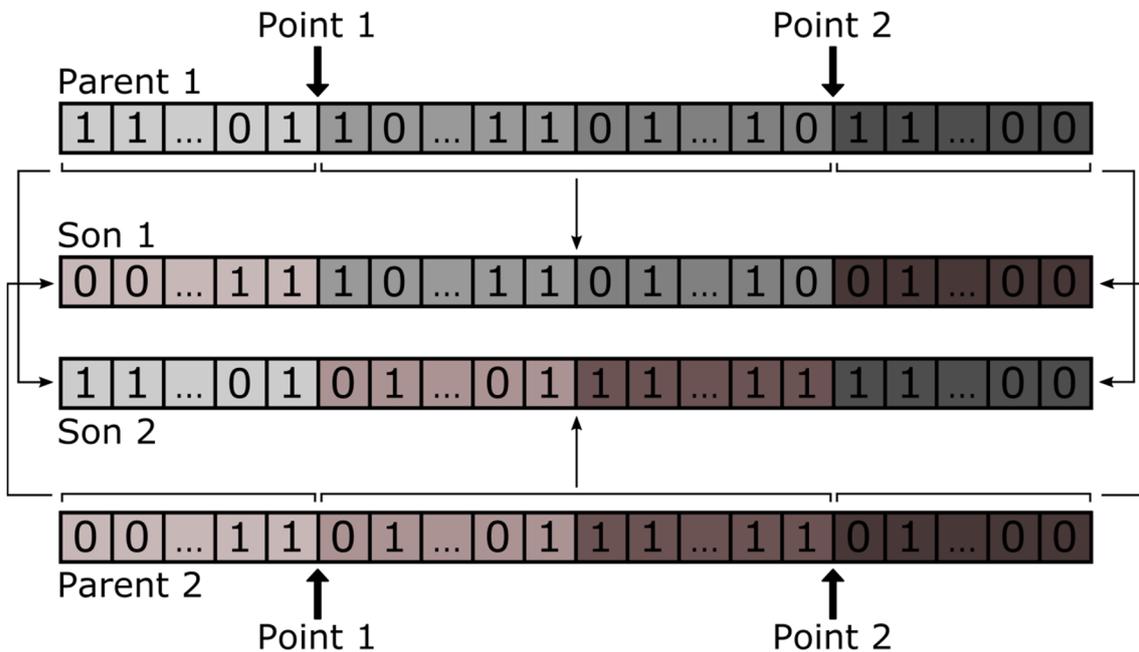


Figura 15. Ejemplo de cruce en 2 puntos para codificación binaria donde 2 padres dan lugar a 2 hijos. En este caso, los puntos de corte comprenden 2 variables intermedias.

- **Mutación:** el operador mutación tiene un papel secundario en el algoritmo genético pero su uso sirve para evitar la pérdida de diversidad que puede ocasionar el proceso de cruce impidiendo que el algoritmo se bloquee. La mutación se aplica a los nuevos descendientes y consiste en la modificación aleatoria de uno o varios genes del individuo. En este proceso se debe tener en cuenta tanto la probabilidad de ocurrencia de la mutación como los elementos del cromosoma a mutar. La probabilidad de mutación se fijó en un 20%, al seleccionar un valor bajo se consigue que la búsqueda no sea demasiado intensiva. En cuanto a la mutación de los genes de cada cromosoma, se optó por dividir el individuo de forma aleatoria en 2 partes, respetando siempre el tamaño de las variables que lo componen, e invertir su orden para generar un nuevo individuo.

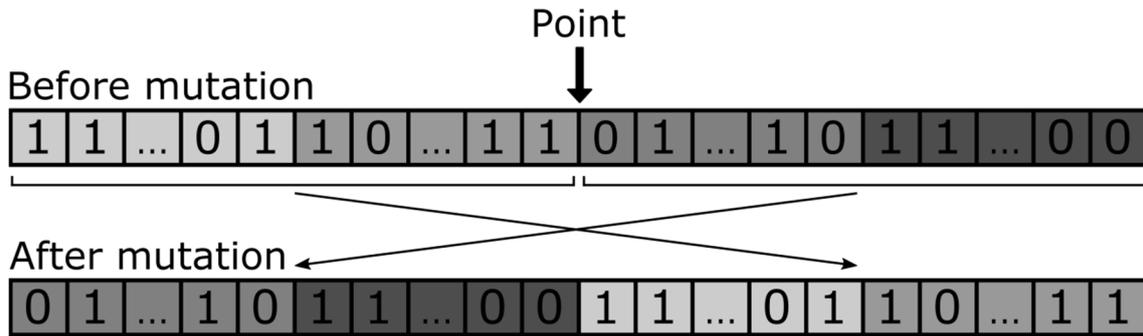


Figura 16. Ejemplo de mutación aplicado a un individuo resultante del proceso de cruce entre 2 padres. El cromosoma se divide aleatoriamente en 2 partes y se intercambia la posición de éstas.

Una vez terminada la mutación, ya se dispone de una nueva población que sustituye a la anterior para ser evaluada y obtener su fitness. De este modo, el algoritmo genético hace evolucionar a la población inicial hasta lograr el óptimo global.

- **Condición de fin:** la población evoluciona a lo largo de las sucesivas generaciones de manera que el fitness medio de la población y el del mejor individuo van incrementando hasta alcanzar el mejor resultado. Sin embargo, el número de iteraciones necesarias para alcanzar el óptimo depende fundamentalmente de la complejidad del problema. En general, a mayor número de iteraciones, mayor es la posibilidad de encontrar la mejor solución, pero el coste computacional puede resultar demasiado elevado.

Tras establecer los elementos necesarios para diseñar el algoritmo genético, se divide éste en módulos encargados de acciones concretas con el fin de simplificar su programación en *Matlab*.

En primer lugar, se genera una población inicial de n individuos que contienen las 4 variables a optimizar dentro del rango de valores establecido. Esta población es evaluada para obtener el error de ajuste que cada individuo comete, de esta manera se obtiene lo bien que se adapta cada cromosoma a los datos experimentales. Para poder evaluar el fitness de cada individuo se requiere realizar la descodificación del cromosoma ya que tenemos los individuos representados como cadenas binarias.

Ya que en este algoritmo genético el método de selección elegido ha sido *fit-fit*, es necesario ordenar la población de mejor a peor fitness para cruzar el padre 1 con el 2, el 3 con el 4, etc. Tras obtener todos los hijos de los respectivos padres, se realiza la mutación de algunos de estos hijos según la probabilidad establecida.

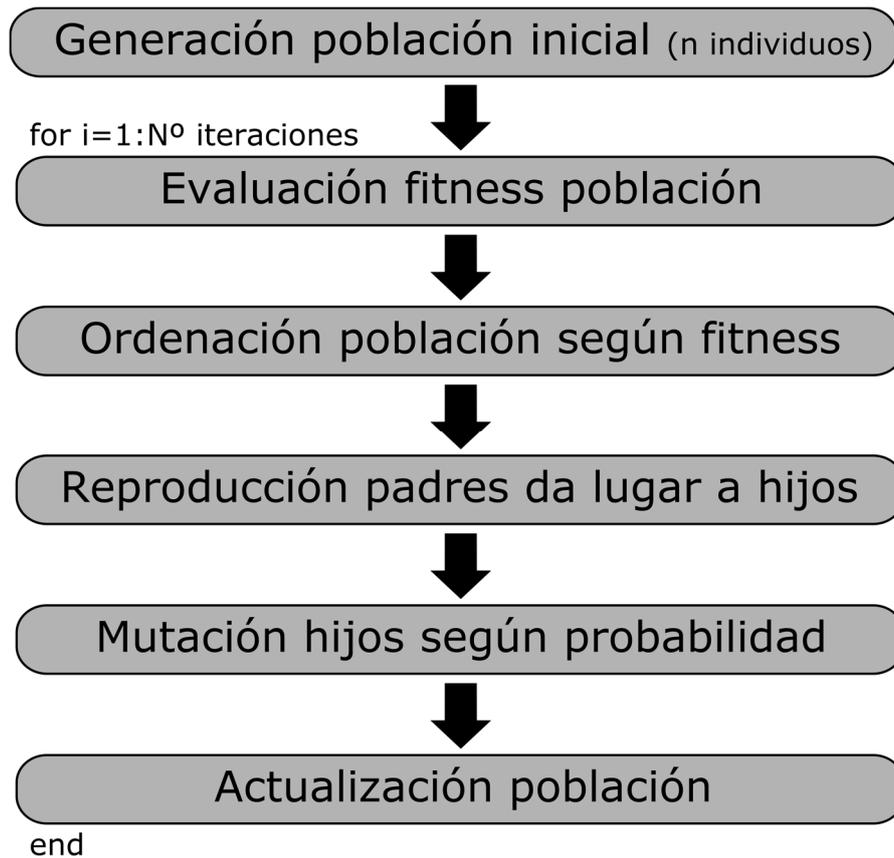


Figura 17. Secuencia seguida para la programación del algoritmo genético.

Finalizado el proceso de mutación, se actualiza la población de manera que los hijos pasan a ser los padres de la siguiente iteración. Este proceso se repite según el número de iteraciones fijado. Para cada iteración nos guardamos el individuo que mejor fitness tenga con el objetivo de obtener el valor óptimo de cada variable.

5. Resultados.

En el presente trabajo se propone un modelo numérico que define la evolución del espesor de la capa de fibras nerviosas de la retina según los diferentes factores biológicos que ocasionan daño en el sistema nervioso central de los pacientes con esclerosis múltiple. Los parámetros del modelo se ajustan a los datos experimentales obtenidos tras la realización de un estudio longitudinal durante 10 años.

Durante el necesario proceso de tratamiento de los datos experimentales para realizar el posterior ajuste del modelo matemático propuesto, se pueden observar diversos resultados que nos permiten obtener importantes conclusiones con el objetivo de ayudar a la parte clínica en el diagnóstico y tratamiento de la esclerosis múltiple.

5.1 Comparación entre pacientes y controles.

En este apartado se procede a analizar los resultados obtenidos tras realizar el seguimiento a 10 años en los 114 ojos de los 57 pacientes del estudio longitudinal y éstos serán comparados con los datos derivados de los 60 ojos correspondientes a los controles. Esta comparación resulta significativa ya que tanto la media como la desviación estándar de la edad en ambas bases de datos son semejantes.

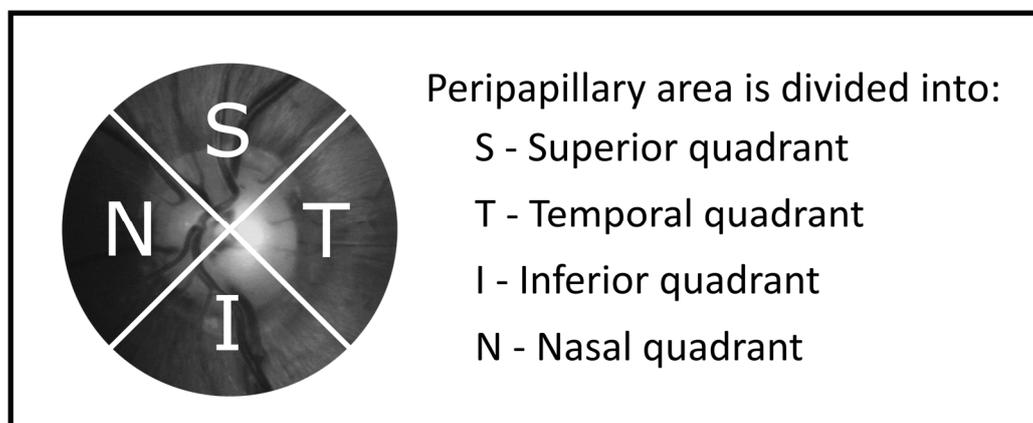


Figura 18. División del área peripapilar en cuadrantes según su posición.

Antes de contrastar la disminución del espesor en la RNFL entre los pacientes con esclerosis múltiple y las personas sanas, podemos sacar conclusiones comunes a ambas bases de datos. Los cuadrantes del área peripapilar que presentan un mayor espesor son el superior y el inferior, mientras que los menores valores se dan en los cuadrantes nasal y temporal. Este patrón se encuentra durante todo el seguimiento por lo que el proceso de disminución del

espesor de la capa en cuestión afecta a todos los cuadrantes en mayor o menor medida.

Como se puede observar en Figura 19, entre la visita basal y la evaluación a los 10 años existe una reducción del grosor de la capa tanto en los pacientes como en los controles corroborando que este fenómeno tiene una parte importante asociada al envejecimiento natural del sujeto. Sin embargo, como los estudios predecesores han demostrado, esta disminución tiene una mayor magnitud en los sujetos que padecen la enfermedad. De esta manera, se confirma que en los pacientes afectados por esclerosis múltiple tiene lugar un adelgazamiento de la capa de fibras nerviosas de la retina de mayor importancia que en los controles.

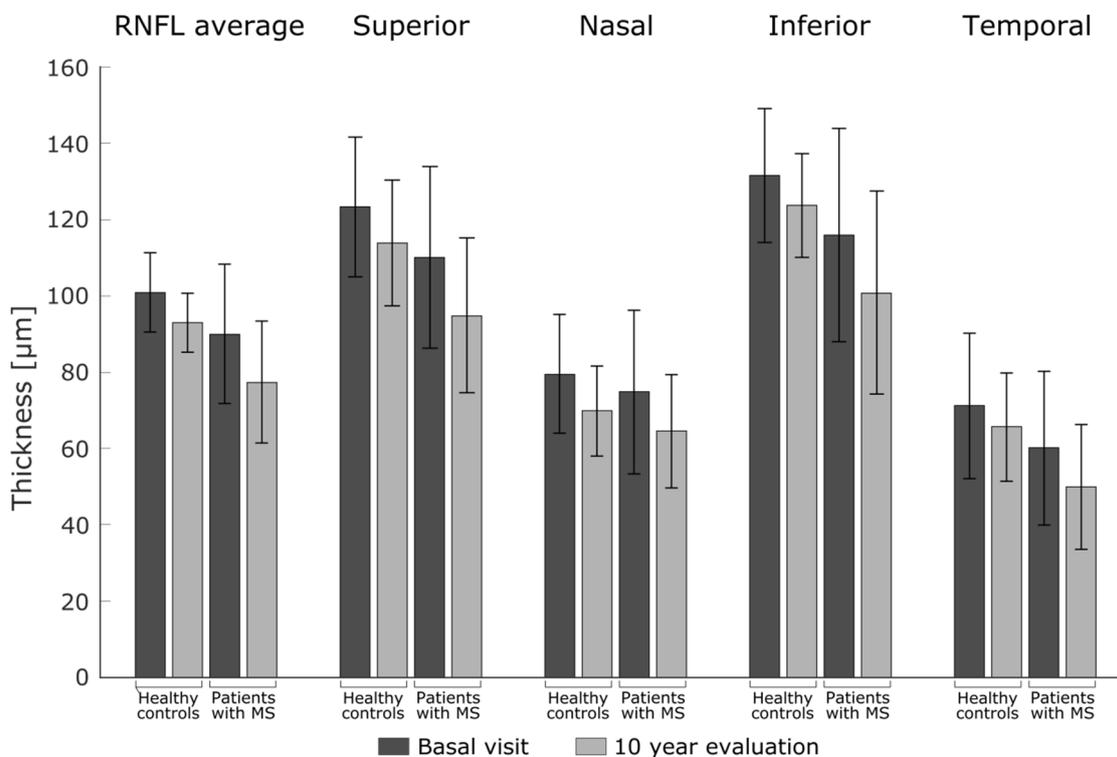


Figura 19. Evolución del espesor de la RNFL en los pacientes con esclerosis múltiple y los sujetos sanos entre la visita basal y los 10 años de seguimiento. Se muestra la diferencia de espesor tanto en el área peripapilar como en los 4 cuadrantes.

Algo importante a destacar es que el espesor medio de cada una de las áreas analizadas es menor en los pacientes que sufren la enfermedad, tanto al inicio como al final del estudio longitudinal. Por lo tanto, en este estudio los pacientes parten de un espesor inicial menor y sufren un mayor adelgazamiento que los controles.

Si nos fijamos en el valor medio del espesor de la RNFL, los pacientes mostraron una pérdida de 12.6 µm frente a 7.9 µm en los controles. Este adelgazamiento supone una disminución del 14% para los pacientes y del 7.8% para los controles.

Pérdida de espesor durante 10 años [μm]		
	Controles	Pacientes
<i>Área peripapilar</i>	7.86 (7.8%)	12.59 (14%)
<i>Cuadrante superior</i>	9.47 (7.7%)	15.28 (13.9%)
<i>Cuadrante nasal</i>	9.75 (12.3%)	10.27 (13.7%)
<i>Cuadrante inferior</i>	7.80 (5.9%)	15.20 (13.1%)
<i>Cuadrante temporal</i>	5.53 (7.8%)	10.25 (17.1%)

Tabla 3. Disminución del espesor de la capa de fibras nerviosas de la retina en el área peripapilar y en los 4 cuadrantes en los que ésta se divide, comparando entre los sujetos sanos y los pacientes con esclerosis múltiple. Los valores entre paréntesis muestran la pérdida de espesor durante los 10 años que dura el estudio longitudinal respecto del espesor en la visita basal.

La mayor diferencia entre ambas bases de datos se aprecia en los cuadrantes inferior y temporal, donde el adelgazamiento del espesor en los pacientes es más del doble que en los sujetos sanos (ver Tabla 3).

Por una parte, si nos fijamos en la cantidad de micras perdidas, los mayores valores de adelgazamiento se dan en el cuadrante nasal para controles (9.75 μm) y en el superior para pacientes (15.28 μm) mientras que los menores tienen lugar en el temporal (5.53 μm para controles y 10.25 μm para pacientes).

Y, por otra parte, si ponemos la atención en el porcentaje de espesor perdido, la mayor disminución se sigue produciendo en el cuadrante nasal para los controles, pero en los pacientes con esclerosis múltiple la mayor pérdida se da en el temporal.

Gracias a este análisis se ha logrado demostrar de nuevo que el espesor de la capa de fibras nerviosas de la retina es menor en las personas que sufren esclerosis múltiple. También se ha cuantificado la pérdida de espesor en la RNFL en pacientes con esclerosis múltiple y controles confirmando que el grosor disminuye en ambos grupos, haciéndolo siempre en mayor medida para los sujetos enfermos.

5.2 Comparación entre grupos de pacientes.

Después de realizar la selección de grupos con el análisis *Silhouette* en el algoritmo de agrupamiento *kmeans*, el mejor resultado se obtuvo para una clasificación de los 57 pacientes incluidos en el estudio longitudinal en 3 grupos (ver Tabla 4) que se dividen en 11 pacientes para el grupo 1, 26 para el 2 y 20 para el 3.

<i>Grupo</i>	<i>Edad</i>	<i>Mujeres</i>	<i>Hombres</i>	<i>Total</i>
1	45.7 ± 11.9	8 (72.72%)	3 (27.27%)	11
2	41.7 ± 9.2	21 (80.77%)	5 (19.23%)	26
3	38.3 ± 11	12 (60%)	8 (40%)	20

Tabla 4. Datos de edad y sexo de cada uno de los grupos.

Para cada uno de los 3 grupos, se representa la evolución del espesor de la RNFL a lo largo de 10 años de manera que se emplean 4 datos de cada uno de los 114 ojos. Con el fin de ilustrar esta evolución en las diferentes zonas de la retina y en los distintos grupos de pacientes, se hace uso de los diagramas de caja y de las barras de error.

Por un lado, el diagrama de caja es un gráfico de gran utilidad ya que permite visualizar, a través de los cuartiles, la distribución de los datos, su grado de simetría, los valores extremos y atípicos o la posición de la mediana. Proporciona una visión general sobre la simetría de la distribución de los datos, cuando la mediana se encuentra en el centro del rectángulo, la distribución es simétrica. También resulta útil para distinguir de una manera rápida la presencia de valores atípicos.

Y, por otro lado, las barras de error son representaciones gráficas de la variabilidad del conjunto de datos cuyo objetivo es indicar el error o la incertidumbre. Por lo tanto, este gráfico es utilizado para representar la desviación estándar del valor medio de cada serie de datos [73]. Se puede comparar visualmente los valores del espesor en las 4 visitas del seguimiento para las distintas zonas de la retina capturadas por el dispositivo *CIRRUS HD-OCT*, distinguiendo entre los diferentes grupos de pacientes. Esto nos permite determinar si las diferencias entre visitas consecutivas son estadísticamente significativas.

También usaremos el gráfico de barras de error en el ajuste del modelo matemático propuesto a los datos experimentales obtenidos durante el estudio, ya que este tipo de gráfico permite visualizar cómo de bien una función describe los datos.

Tanto en la Figura 20 como en la Figura 21 se hace uso de 22 datos para cada visita en el grupo 1, 56 datos para el grupo 2 y 40 datos para el grupo 3, correspondientes a ambos ojos de cada paciente.

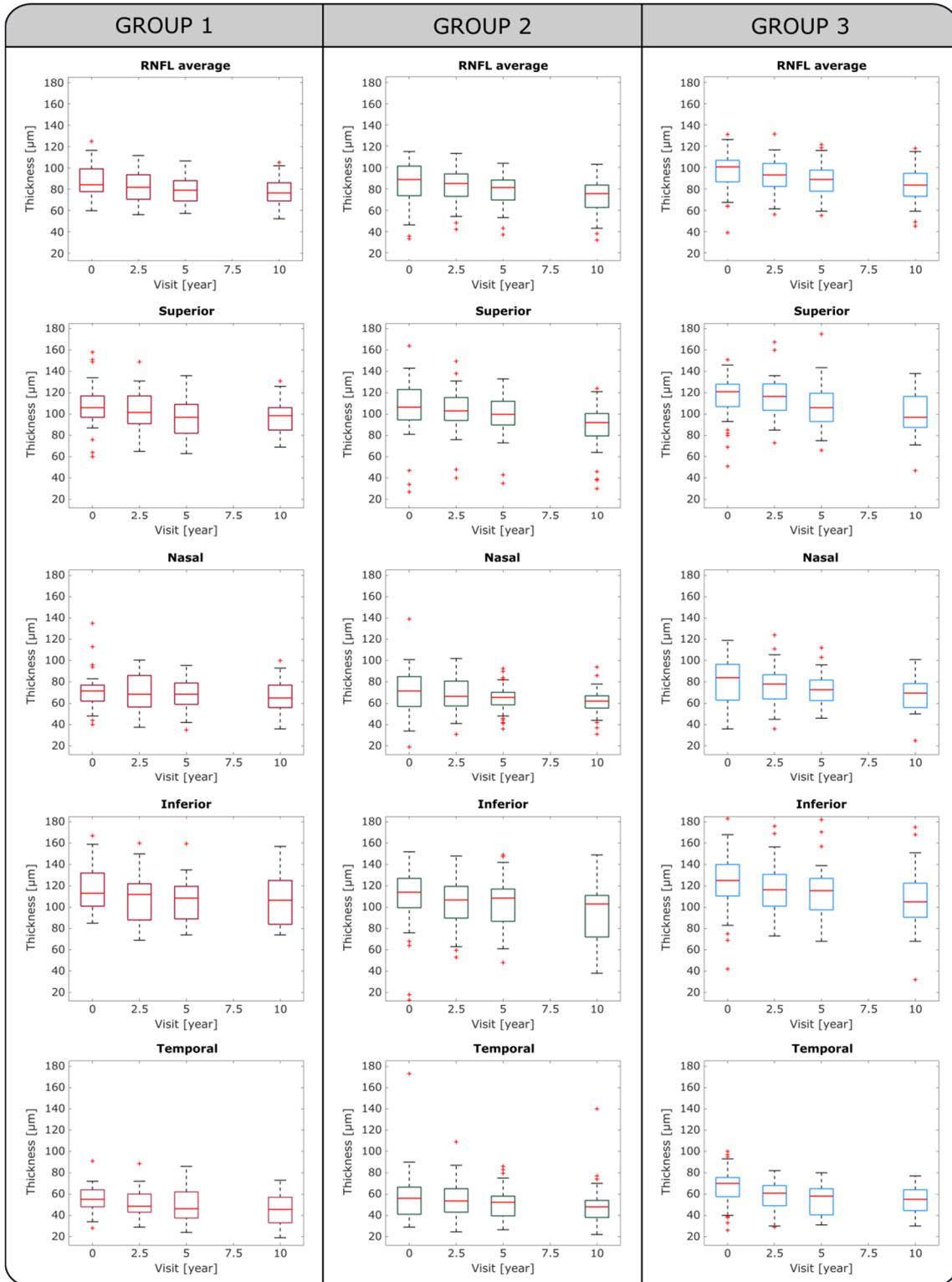


Figura 20. Comparación de la evolución del espesor en las diferentes zonas de la retina para cada uno de los grupos mediante la representación de diagramas de caja. Se usa el color rojo para el grupo 1, el verde para el 2 y el azul para el 3.

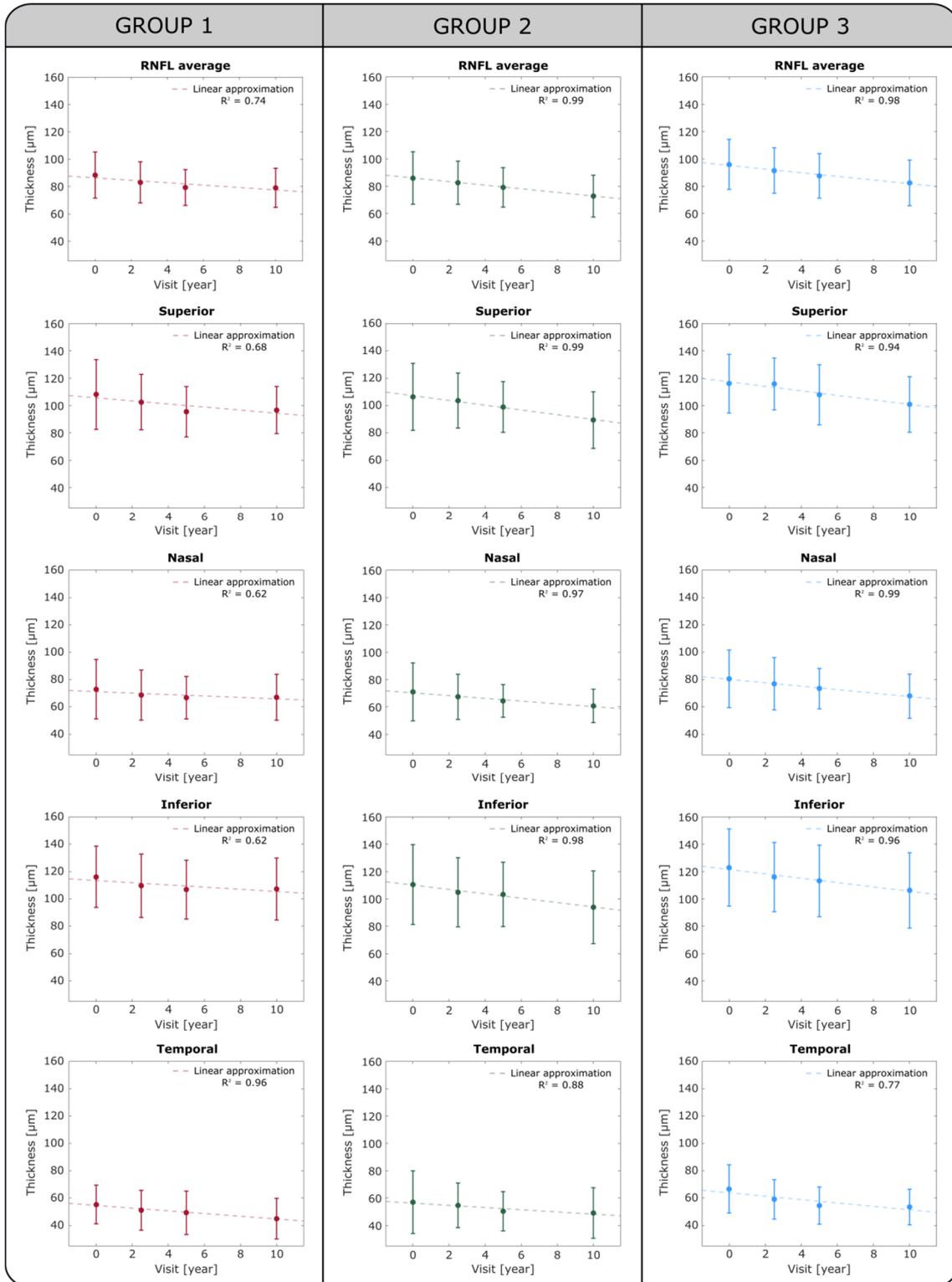


Figura 21. Comparación de la evolución del espesor en las diferentes zonas de la retina para cada uno de los grupos representando barras de error para la visita basal y su posterior seguimiento a los 2.5, 5 y 10 años.

Además de realizar la representación gráfica de los resultados obtenidos tras el tratamiento de los datos clínicos del estudio longitudinal, también se muestra los valores de la disminución del espesor de la capa de fibras nerviosas tras los 10 años de seguimiento:

<i>Pérdida de espesor durante 10 años [μm]</i>			
	<i>Grupo 1</i>	<i>Grupo 2</i>	<i>Grupo 3</i>
<i>Área peripapilar</i>	9.34 (10.6%)	13.24 (15.4%)	13.54 (14.1%)
<i>Cuadrante superior</i>	11.36 (10.5%)	16.98 (16%)	15.23 (13.1%)
<i>Cuadrante nasal</i>	5.91 (8.1%)	10.25 (14.4%)	12.7 (15.8%)
<i>Cuadrante inferior</i>	8.95 (7.7%)	16.63 (15%)	16.78 (13.7%)
<i>Cuadrante temporal</i>	10.36 (18.7%)	7.88 (13.7%)	13.25 (19.9%)

Tabla 5. Disminución del espesor de la capa de fibras nerviosas de la retina en el área peripapilar y en los 4 cuadrantes en los que ésta se divide. Los valores representan la pérdida de espesor en μm durante los 10 años que dura el estudio longitudinal realizado.

Se puede observar con más detalle estos datos en Anexo I, donde se tabulan los valores medios de espesor de cada parámetro geométrico diferenciando entre grupos para las 4 visitas y se cuantifica la evolución experimentada a lo largo del seguimiento.

La primera conclusión que se puede obtener tras analizar estos resultados es que el grupo 1 presenta una menor disminución en 4 de las 5 áreas capturadas mediante OCT respecto del grupo 2 y en todas ellas respecto del grupo 3. Si fijamos la atención en el área peripapilar, dicha área comprende los 4 cuadrantes, la pérdida de espesor en el grupo 1 es un 30% menor que en el resto de grupos. Incluso en los cuadrantes nasal e inferior la disminución se ve reducida a la mitad. Todo esto nos indica que el grupo 1, correspondiente a los pacientes que empezaron el seguimiento con los mayores valores EDSS (ver Figura 12), experimenta una menor reducción del espesor. Por lo tanto, se puede afirmar que los pacientes con la discapacidad más avanzada sufren una pérdida axonal menor que los que tienen el estado de discapacidad en las fases iniciales.

Otra conclusión que podemos extraer es la tendencia que sigue la disminución del espesor de la RNFL en los diferentes grupos. En el grupo 1 se puede ver como la evolución sigue una tendencia lineal hasta los 5 años y aquí se estanca durante los 5 años restantes, incluso en algunas zonas el espesor se ve aumentado, rompiendo la tendencia lineal anterior. Sin embargo, en los grupos 2 y 3 se aprecia una tendencia casi lineal durante los 10 años de seguimiento. Esto puede significar que cuando la discapacidad no se encuentra en un estado muy avanzado el espesor disminuye de una manera continua pero cuando esta discapacidad alcanza valores altos la pérdida axonal se ve frenada con el transcurso de la enfermedad.

5.3 Ajuste del modelo propuesto.

En este trabajo se propone un modelo numérico que define el comportamiento de los distintos factores biológicos condicionantes de la evolución del espesor de la capa de fibras nerviosas de la retina en pacientes con esclerosis múltiple. Para obtener este modelo teórico es necesario obtener las constantes mediante un ajuste de éste a los datos experimentales disponibles. Dichos parámetros son optimizados utilizando el algoritmo genético descrito anteriormente.

Las simulaciones realizadas con el algoritmo son comparadas con los datos experimentales mostrados en Figura 21 con el objetivo de minimizar el error cometido en el ajuste, es decir, maximizar el fitness. Tras implementar dicho algoritmo en *Matlab* [74], se realizaron numerosas pruebas variando tanto el número de individuos n de la población inicial como el número de iteraciones por las que pasa esta población. Se puede apreciar en los resultados obtenidos que el valor del máximo fitness varía de simulación en simulación ya que las estimaciones dependen de la población inicial, la cual esta generada de manera aleatoria. Por lo tanto, el algoritmo genético desarrollado no asegura obtener el óptimo global, pero si permite encontrar una mejor solución que con los métodos clásicos.

Para reducir el coste computacional sin sacrificar una buena solución, es necesario estudiar la influencia del número de iteraciones y de la población inicial. En cuanto al número de iteraciones, para ver cómo evoluciona el resultado iteración tras iteración con una población inicial n formada por 1000 individuos, se muestra la evolución del mínimo error a lo largo de las sucesivas iteraciones en varias simulaciones:

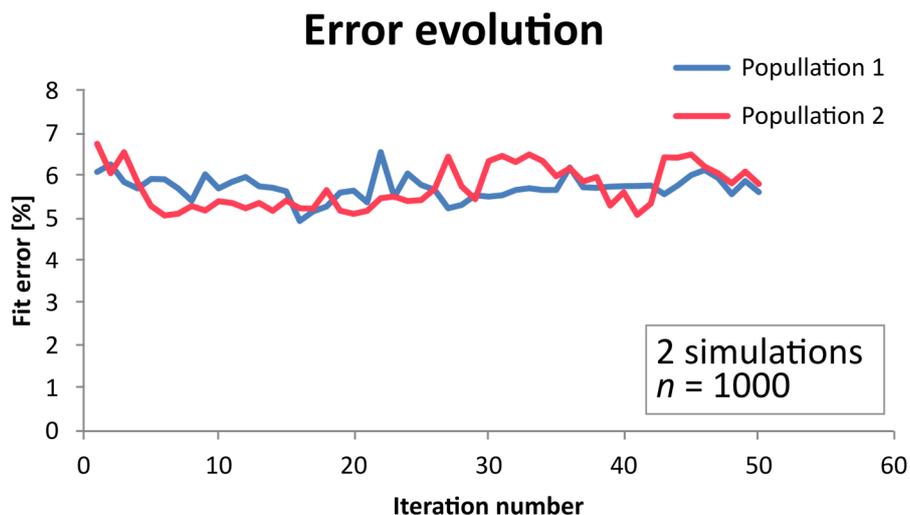


Figura 22. Evolución del error cometido en el ajuste del modelo a los datos experimentales en función del número de iteraciones que se ejecutan. Se muestran dos ejemplos con distintas poblaciones iniciales de 1000 individuos.

Podemos observar en la Figura 22 que aumentar el número de iteraciones no es sinónimo de mejorar la solución ya que la nueva población que se genera al pasar a la siguiente iteración puede mejorar o empeorar la solución de la población anterior. Por lo tanto, realizar más iteraciones podría devolver un mejor resultado, pero puede no ser así, tal vez la población inicial posea la mejor solución y las poblaciones posteriores no mejoren la solución inicial.

Ahora vamos a estudiar la influencia del tamaño de la población inicial, para ello, realizamos varias simulaciones aumentando el número de individuos que la componen con un número de iteraciones fijado:

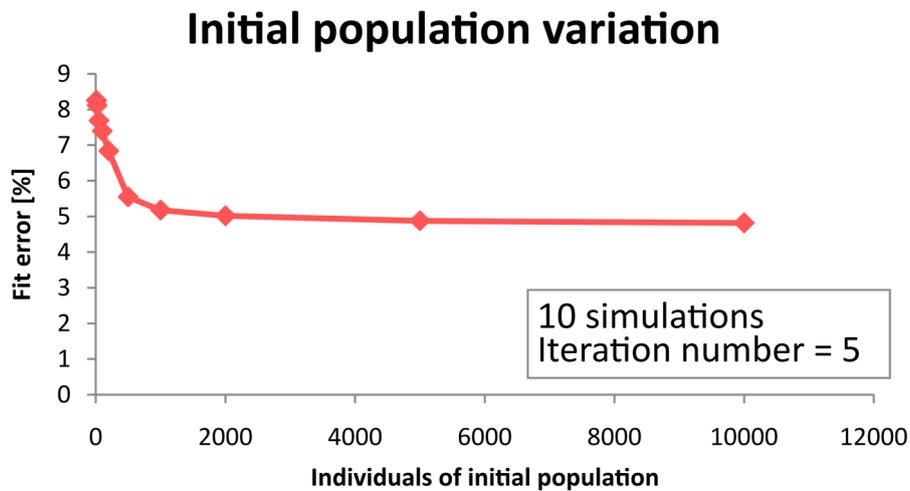


Figura 23. Ejemplo de evolución del mínimo error (máximo fitness) cometido en el ajuste en 10 simulaciones aumentado la población inicial para un número fijo de iteraciones.

También debemos destacar que cada simulación del algoritmo es única ya que con cada una de ellas se genera una nueva población inicial de manera aleatorio que puede condicionar el resultado. Por lo tanto, como se ha visto en Figura 22 y se corrobora en Figura 24, simulaciones con los mismos parámetros pueden dar resultados diferentes.

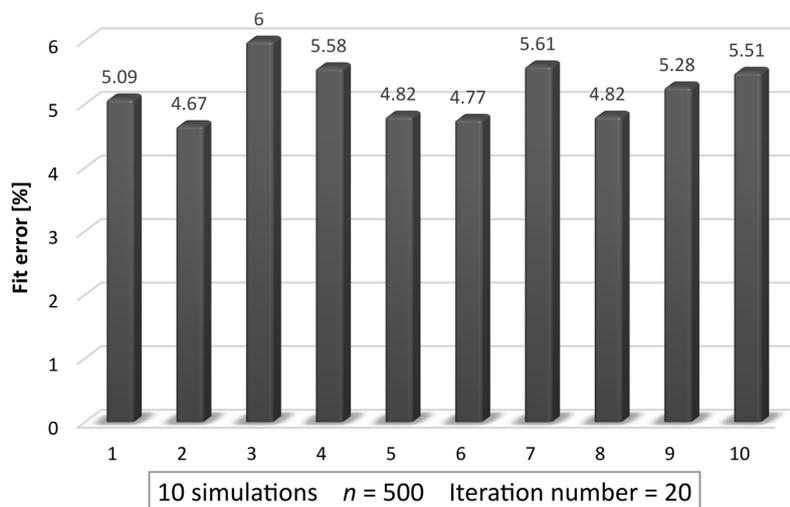


Figura 24. Mínimo error obtenido en 10 simulaciones con los mismos parámetros.

Se ha comprobado que el número de iteraciones no es determinante para obtener la mejor solución, sin embargo, el tamaño de la población inicial tiene una gran importancia para obtener el mejor resultado. Como podemos ver en la Figura 23, aumentar el número de individuos que forman la población inicial mejora notablemente el error cometido en el ajuste hasta una población de 1000 individuos, donde el error apenas disminuye. Por lo tanto, estableciendo un compromiso entre el tiempo de simulación y la calidad de la solución, realizamos todas las simulaciones con una población inicial mínima de 1000 individuos.

Tras las numerosas simulaciones realizadas, se han guardado los valores de las constantes del modelo con las que se obtienen los 10 mejores ajustes para cada uno de los grupos en las diferentes zonas de la retina analizadas (ver Anexo II). En la siguiente tabla se muestra el mejor ajuste hallado con el algoritmo genético implementado y los correspondientes valores de las constantes del modelo numérico propuesto:

<i>Grupo 1</i>				
k_{inf} [1/día]	k_{reg} [1/día]	k_{degA} [1/día]	k_{degAd} [1/día]	Error de ajuste [%]
Área peripapilar				
1.5913	8.8700E-07	9.4290E-05	1.1800E-06	4.36
Cuadrante superior				
1.67467	1.0760E-06	7.8610E-05	1.2400E-06	5.32
Cuadrante nasal				
1.6837	3.4140E-06	8.3360E-05	6.0000E-06	5.62
Cuadrante inferior				
1.6073	9.5200E-07	7.5350E-05	3.1200E-06	5.23
Cuadrante temporal				
1.5350	1.2455E-05	9.9740E-05	2.3320E-05	1.50
<i>Grupo 2</i>				
k_{inf} [1/día]	k_{reg} [1/día]	k_{degA} [1/día]	k_{degAd} [1/día]	Error de ajuste [%]
Área peripapilar				
0.5980	1.5140E-06	4.4760E-05	4.9660E-05	0.03
Cuadrante superior				
1.8644	4.1022E-06	2.8803E-05	6.7429E-05	0.60
Cuadrante nasal				
1.1547	2.4510E-06	5.9970E-05	1.4100E-05	0.33
Cuadrante inferior				
0.3537	1.2478E-05	3.1330E-05	1.3574E-04	2.29
Cuadrante temporal				
1.2017	2.7270E-06	6.1420E-05	7.8600E-06	4.11

Grupo 3				
k_{inf} [1/día]	k_{reg} [1/día]	k_{degA} [1/día]	k_{degAd} [1/día]	Error de ajuste [%]
Área peripapilar				
1.1130	1.0166E-05	5.7660E-05	1.7760E-05	0.36
Cuadrante superior				
1.2043	1.2755E-05	4.1120E-05	3.4640E-05	3.49
Cuadrante nasal				
0.6507	1.2740E-05	5.3790E-05	2.8600E-05	0.41
Cuadrante inferior				
1.6363	4.2630E-06	6.0630E-05	2.0320E-05	1.43
Cuadrante temporal				
1.6667	8.3000E-08	1.4668E-04	4.0600E-06	4.74

Tabla 6. Valores de los parámetros del modelo con los que se obtiene el mejor ajuste en cada una de las zonas de la retina analizadas para los 3 grupos de pacientes.

Para ilustrar la distribución de los valores de cada uno de los parámetros, en la Figura 25 se representan, mediante los correspondientes diagramas de caja, los resultados obtenidos para la zona que engloba todo el área peripapilar.

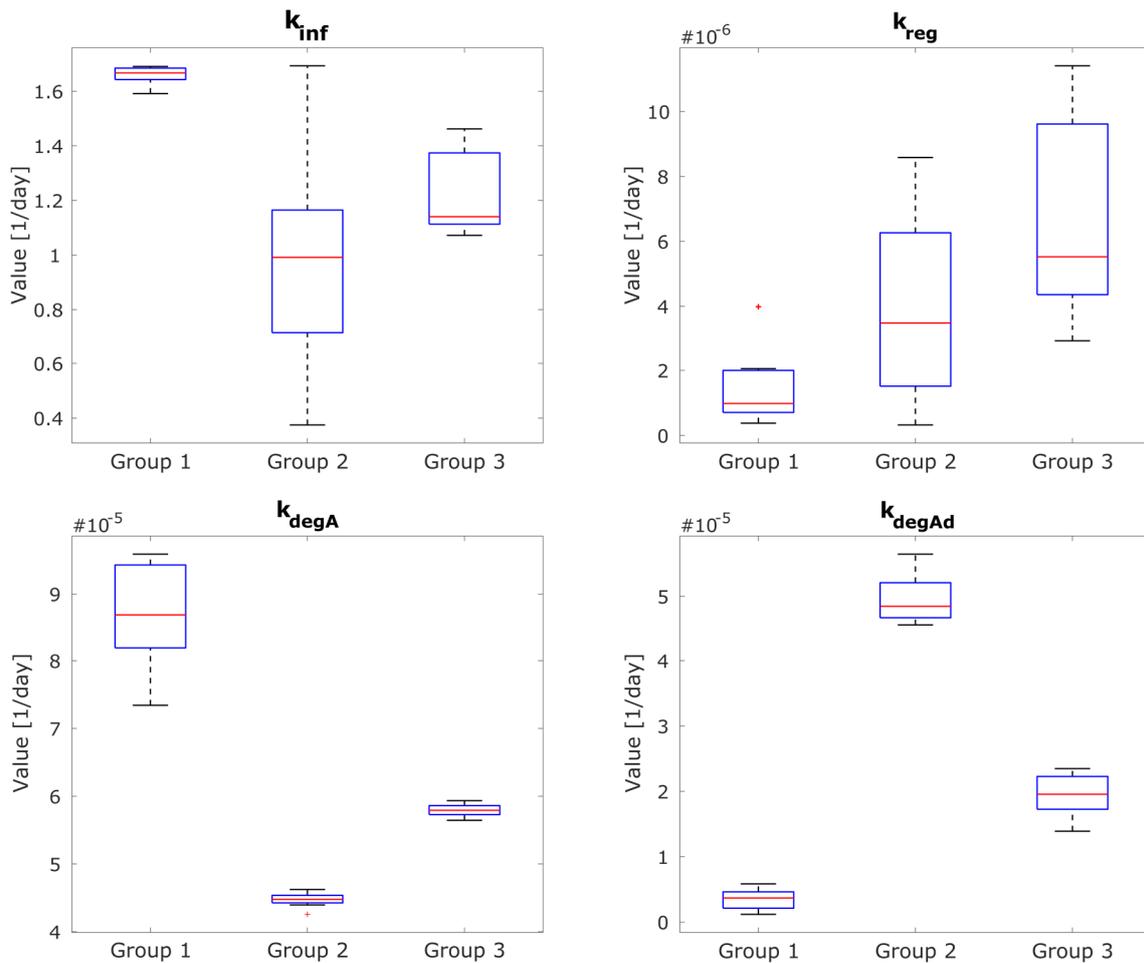


Figura 25. Distribución de los parámetros obtenidos para los 3 grupos de pacientes incluidos en el estudio con el modelo aplicado al área peripapilar, consultar datos en Anexo II.

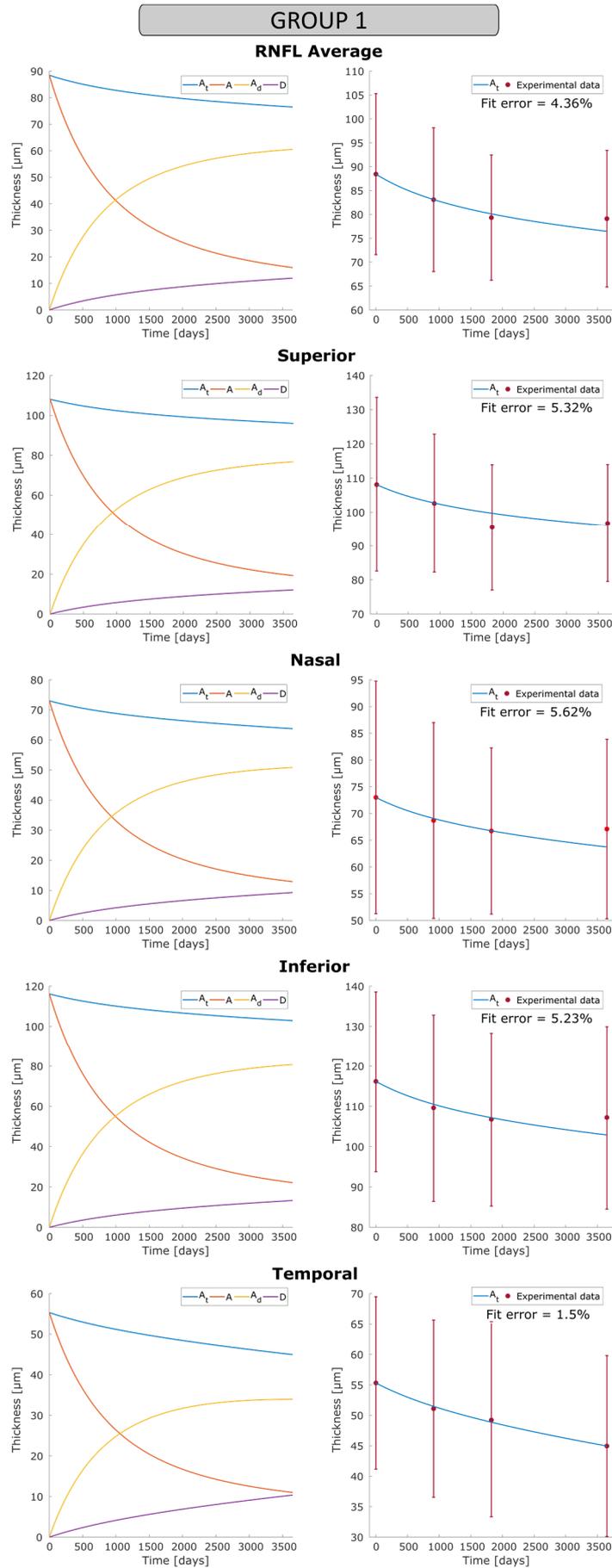


Figura 26. Comparación teórico-experimental de la evolución del espesor en el grupo 1.

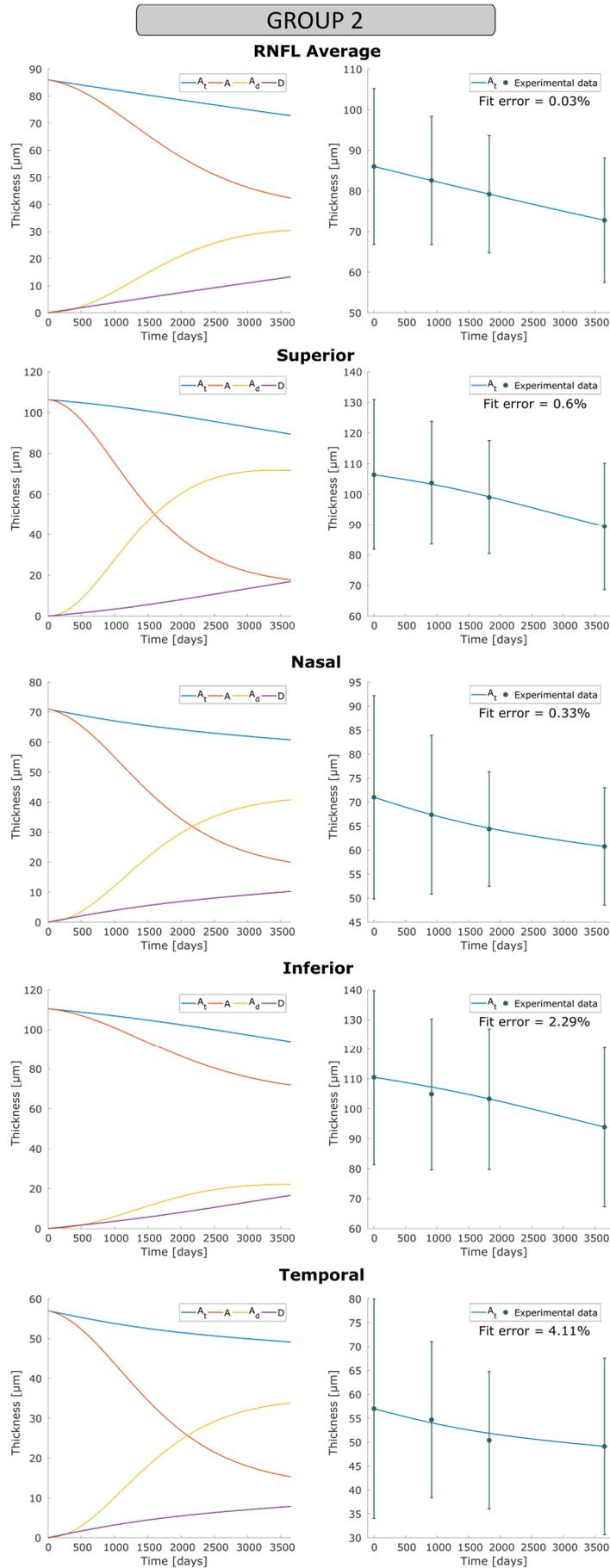


Figura 27. Comparación teórico-experimental de la evolución del espesor en el grupo 2.

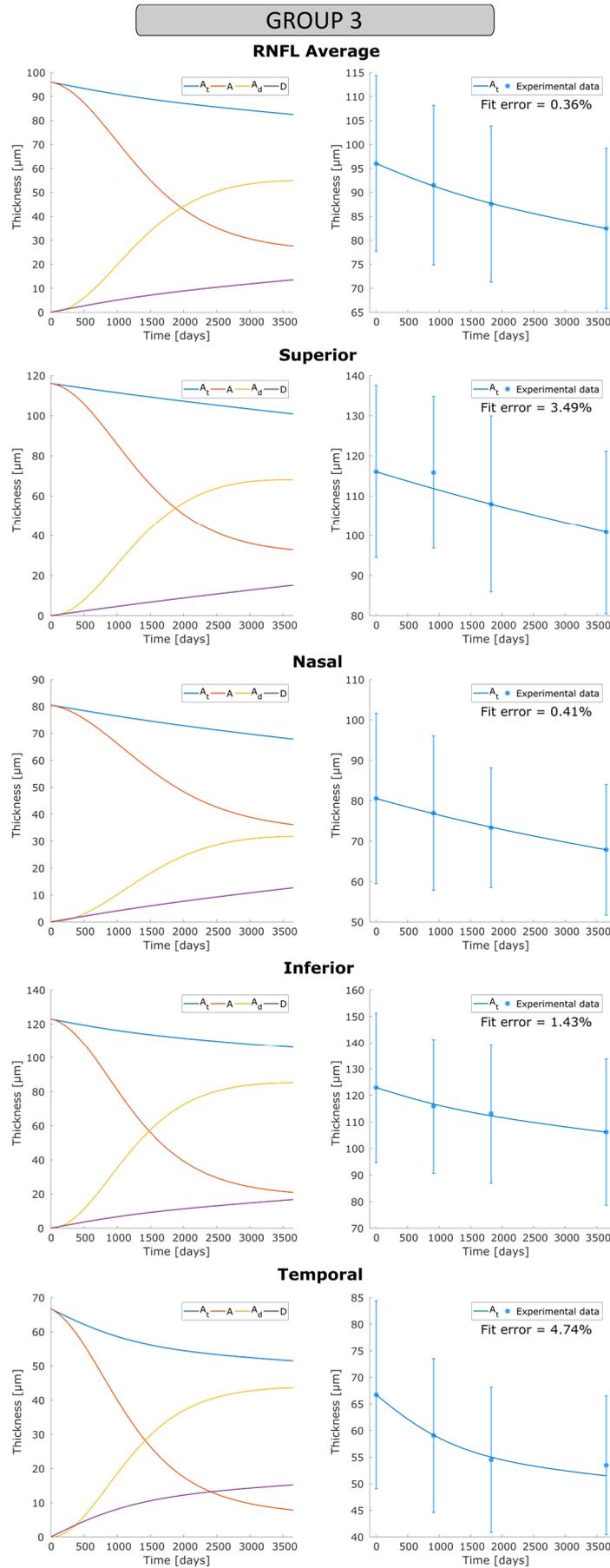


Figura 28. Comparación teórico-experimental de la evolución del espesor en el grupo 3.

En el grupo 1 se ha conseguido disminuir el error de ajuste hasta valores inferiores al 6%. Como se puede ver en la Figura 25, en este grupo predomina la degeneración de los axones sanos y posee la menor capacidad de regeneración.

Mientras tanto, en el grupo 2, se tiene un error de ajuste por debajo del 4 %, obteniendo valores incluso del 0.03%. En este caso tiene mayor peso la degeneración de los axones dañados y la regeneración es algo mayor que en el grupo 1.

Y, por último, en el grupo 3, el error es inferior a 5%, la degeneración de los axones sanos y los dañados aportan por igual, y la capacidad de regeneración de los axones dañados es la más elevada de los 3 grupos.

Se puede observar en las imágenes anteriores todos los ajustes realizados donde se ve la evolución de los axones sanos y los dañados, siendo la suma de ambas pérdidas la degeneración total producida que se ajusta a los datos clínicos. A la vista de los resultados conseguidos mediante el algoritmo de optimización diseñado, la evolución temporal del espesor resultante del modelo teórico se ajusta con gran precisión a los datos clínicos, lo que verifica la capacidad del modelo propuesto para reproducir las diversas dinámicas que tienen lugar según el tipo de paciente.

Además, todos estos resultados indican que el algoritmo genético desarrollado en el presente trabajo podría usarse como técnica para ajustar los distintos parámetros de un modelo basado en ODEs que pretenda describir datos experimentales.

5.4 Relación entre la EDSS y el espesor de la RNFL.

En numerosos estudios se ha intentado establecer alguna relación entre el espesor de la RNFL y la EDSS, pero las correlaciones halladas han sido contradictorias. Sin embargo, estos estudios son transversales y, hasta la fecha, no se ha realizado ningún estudio longitudinal que permita analizar la relación entre ambos parámetros. Por lo tanto, haciendo uso de los datos que contiene nuestro estudio longitudinal a lo largo de 10 años, tratamos de analizar la relación entre dichas variables.

Al mismo tiempo que los oftalmólogos realizan las pruebas OCT sobre los sujetos del estudio, los neurólogos se encargan de establecer el avance de la discapacidad mediante la escala EDSS. Esto nos permite analizar la evolución de la EDSS respecto del espesor de la capa de fibras nerviosas de la retina, el cual se ha comprobado que disminuye a lo largo del tiempo, y en mayor medida para las personas con esclerosis múltiple.

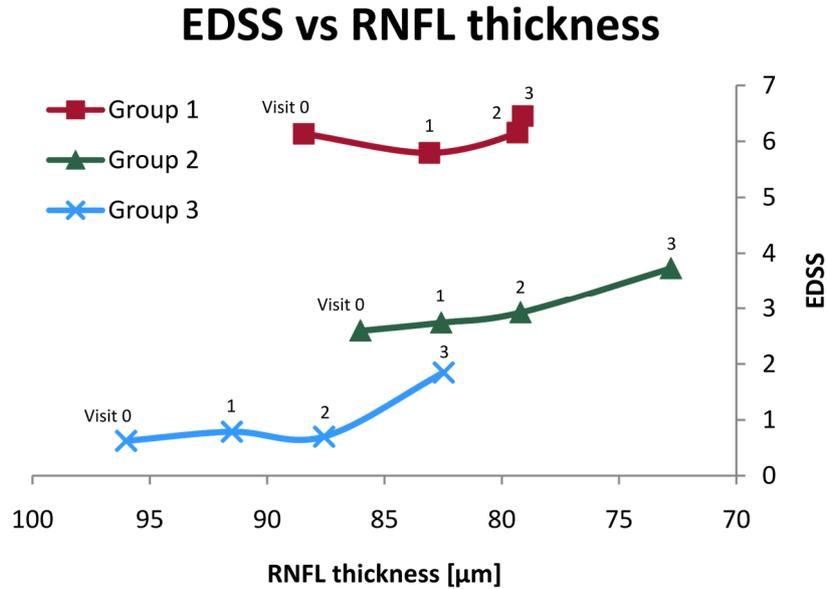


Figura 29. Relación entre la escala EDSS y el espesor de la RNFL, donde cada color representa un grupo de clasificación.

Fijando la atención en la Figura 29, como se esperaba, existe una correlación negativa entre el valor en la escala EDSS y el espesor de la RNFL, de manera que al disminuir el espesor, conforme avanza la edad, el grado de discapacidad aumenta. Esta tendencia se aprecia notoriamente en los grupos 2 y 3, pero en el grupo 1, correspondiente a aquellos pacientes que empezaron el seguimiento con un alto valor de EDSS, la relación no es tan clara.

Por un lado, en los grupos 2 y 3 se aprecia un aumento de 1 punto en la EDSS para una pérdida de espesor de 13 μm . Y, por otro lado, en el grupo 1 la discapacidad apenas empeora para una disminución de 9 μm debido a que estos pacientes ya presentan un valor muy alto en la escala EDSS al comienzo del seguimiento.

De esta manera, una vez establecida la evolución del espesor que experimentará un nuevo paciente gracias al modelo evolutivo propuesto, podremos asociar dicho valor con el avance de la EDSS. Todo esto tiene el objetivo de ayudar, en la medida de lo posible, a la parte clínica tanto en el diagnóstico como en el tratamiento de la esclerosis múltiple en nuevos pacientes, los cuales pueden ser clasificados en estos 3 grupos en la primera visita.

6. Conclusiones.

La realización del presente proyecto supone un avance en el conocimiento del tema tratado y permite afirmar importantes conclusiones, las cuales se desarrollan a continuación:

- Siguiendo estudios anteriores, se ha comprobado que el espesor en la capa de fibras nerviosas de la retina es menor en los sujetos que padecen esclerosis múltiple. Además, para un mismo periodo de tiempo, la disminución que experimenta dicho espesor resulta de mayor valor en los pacientes con la enfermedad respecto de controles. Esta diferencia resulta significativa ya que el adelgazamiento de la capa de fibras en los pacientes llega a alcanzar valores superiores al doble del que se da en las personas sanas.
- Tras dividir los sujetos presentes en el estudio longitudinal realizado por el servicio de oftalmología del Hospital Universitario Miguel Servet en 3 grupos, la pérdida de espesor en el grupo 1 (pacientes que empezaron el seguimiento con valores altos en la escala EDSS) es un 30% menor que en el resto de grupos, incluso en algunas zonas del área peripapilar la diferencia es del 50%. Por lo tanto, los pacientes con la discapacidad más avanzada sufren una pérdida axonal menor que los que tienen el estado de discapacidad en las fases iniciales.
- En cuanto a la tendencia que sigue la disminución de espesor, para los grupos 2 y 3 es lineal durante los 10 años del seguimiento mientras que para el grupo 1 es lineal hasta los 5 primeros años y se estanca durante los 5 años restantes. De este modo, cuando el estado de la discapacidad se encuentra en las fases iniciales y el paciente no tiene problemas graves, el espesor disminuye linealmente hasta que la discapacidad aumenta a valores altos y la pérdida de axones se ve frenada.
- Se establece una relación entre el espesor de la capa de fibras nerviosas y el estado de la discapacidad, para ello analizamos la evolución de la EDSS respecto del espesor de la RNFL. Se aprecia cómo, para los pacientes que tienen la discapacidad poco desarrollada, la escala EDSS aumenta 1 punto para una pérdida de espesor en dicha capa de 13 μm . Sin embargo, en los pacientes con altos valores de discapacidad, la puntuación en la escala EDSS apenas varía aunque se produzca adelgazamiento en la capa de fibras nerviosas de la retina.
- Se ha propuesto un modelo numérico basado en ODEs que describe la evolución del espesor de la capa de fibras nerviosas de la retina en pacientes con esclerosis múltiple. Este modelo matemático tiene en

cuenta los principales factores biológicos que provocan el cambio en el grosor de las fibras amielínicas: el ataque autoinmune en forma de ataque inflamatorio y/o inflamación crónica, la degeneración y la regeneración axonal.

- Los parámetros del modelo se han optimizado mediante un algoritmo genético con el fin de minimizar el error entre los valores pronosticados por el modelo y los datos clínicos obtenidos en el estudio longitudinal. A la vista de los resultados obtenidos con el algoritmo de optimización implementado, la evolución del espesor dada por el modelo teórico se ajusta con gran precisión a los datos clínicos, lo que verifica la capacidad del modelo propuesto para reproducir las diversas dinámicas que tienen lugar en la RNFL según el tipo de paciente.
- El algoritmo genético diseñado puede usarse como técnica para ajustar diversas constantes de cualquier modelo que este fundamentado en ecuaciones diferenciales ordinarias. De este modo los resultados experimentales se encontrarán perfectamente descritos por el modelo teórico.

Este trabajo permitirá ayudar a la parte clínica en el análisis de la evolución del espesor de la capa de fibras nerviosas de la retina y, como consecuencia, mejorar el diagnóstico y el tratamiento en personas con esclerosis múltiple. De esta manera se pretende mejorar el nivel de vida de los pacientes a lo largo del desarrollo de la enfermedad.

7. Limitaciones.

Durante la realización de este trabajo han surgido diferentes restricciones tanto en la recolección y procesamiento de los datos clínicos como en el análisis de los resultados obtenidos:

- En cuanto al tamaño de la muestra, número de pacientes incluidos en el estudio longitudinal, es preferible un tamaño grande, pero hay que entender la situación de cada paciente y no todos ellos pueden someterse a la realización de dicho estudio.
- La calidad de los datos obtenidos por el dispositivo *CIRRUS HD-OCT* se encuentra influenciada por la opacidad del medio, la variabilidad del instrumento, y el posicionamiento y centrado de las medidas. En el estudio longitudinal se han seleccionado las medidas con mayor calidad, pero en la práctica clínica esto no siempre es posible.
- Respecto al modelo numérico de la evolución del espesor propuesto, se han supuesto que al inicio del seguimiento todos los axones presentes en la capa están sanos para fijar una referencia. Sin embargo, es muy probable que cuando el paciente comenzó el seguimiento ya tuviera fibras nerviosas afectadas por la enfermedad.

8. Trabajos futuros.

Este Trabajo Fin de Máster es un primer paso en el conocimiento del comportamiento de la capa de fibras nerviosas de la retina en personas con enfermedades degenerativas como la esclerosis múltiple. El modelo numérico desarrollado puede servir de base para predecir el comportamiento de las fibras amielínicas de la retina y comprender mejor los fenómenos biológicos que tienen lugar en ellas.

Las futuras líneas de investigación como continuación de este proyecto pueden ser:

- Estudiar y caracterizar un modelo de daño más completo que evalúe el adelgazamiento de la capa de fibras nerviosas de la retina en pacientes con esclerosis múltiple.
- Expandir el análisis a otros tipos de enfermedades degenerativas, como Alzheimer o Parkinson, con el fin de estudiar si los efectos que se producen en la RNFL son similares o no.
- Ampliar el estudio a zonas de la retina en las que las fibras nerviosas se encuentren cubiertas por mielina.
- Realizar estudios longitudinales con una mejor adquisición de datos, que contengan un mayor número de visitas para cada paciente y durante el mayor tiempo posible. De esta manera se podrán obtener resultados más fiables.
- Establecer diferentes zonas geográficas para realizar el mismo tipo de estudio longitudinal sobre pacientes con la misma enfermedad. Así se podría comparar los resultados hallados y determinar las diferencias derivadas de la procedencia del paciente.

9. Bibliografía.

- [1] B. Ferguson, M. K. Matyszak, M. M. Esiri, and V. H. Perry, "Axonal damage in acute multiple sclerosis lesions," *Brain*, vol. 120, no. 3, pp. 393–399, 1997.
- [2] B. D. Trapp, J. Peterson, R. M. Ransohoff, R. Rudick, S. Mörk, and L. Bö, "Axonal Transection in the Lesions of Multiple Sclerosis," *N. Engl. J. Med.*, vol. 338, no. 5, pp. 278–285, 1998.
- [3] S. L. Hauser and J. R. Oksenberg, "The Neurobiology of Multiple Sclerosis: Genes, Inflammation, and Neurodegeneration," *Neuron*, vol. 52, no. 1, pp. 61–76, 2006.
- [4] E. Frohman *et al.*, "Optical coherence tomography in multiple sclerosis," *Lancet Neurol.*, vol. 5, no. 10, pp. 853–863, 2006.
- [5] A. Petzold *et al.*, "Optical coherence tomography in multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis," *Lancet Neurol.*, vol. 9, no. 9, pp. 921–932, 2010.
- [6] R. C. Sergott, E. Frohman, R. Glanzman, and A. AL-Sabbagh, "The role of optical coherence tomography in multiple sclerosis: Expert panel consensus," *J. Neurol. Sci.*, vol. 263, no. 1–2, pp. 3–14, 2007.
- [7] Á. Vidal-Jordana, J. Sastre-Garriga, and X. Montalban, "Tomografía de coherencia óptica en esclerosis múltiple," *Rev. Neurol.*, vol. 54, no. 9, pp. 556–563, 2012.
- [8] J. C. Downs, "Optic nerve head biomechanics in aging and disease," *Exp. Eye Res.*, vol. 133, pp. 19–29, 2015.
- [9] P. Jindahra, T. R. Hedges, C. E. Mendoza-Santiesteban, and G. T. Plant, "Optical coherence tomography of the retina: Applications in neurology," *Curr. Opin. Neurol.*, vol. 23, no. 1, pp. 16–23, 2010.
- [10] M. Siger *et al.*, "Optical coherence tomography in multiple sclerosis: Thickness of the retinal nerve fiber layer as a potential measure of axonal loss and brain atrophy," *J. Neurol.*, vol. 255, no. 10, pp. 1555–1560, 2008.
- [11] T. A. M. Siepman, M. W. Bettink-Remeijer, and R. Q. Hintzen, "Retinal nerve fiber layer thickness in subgroups of multiple sclerosis, measured by optical coherence tomography and scanning laser polarimetry," *J. Neurol.*, vol. 257, no. 10, pp. 1654–1660, 2010.
- [12] V. Pueyo *et al.*, "Axonal loss in the retinal nerve fiber layer in patients with multiple sclerosis," *Mult. Scler. J.*, vol. 14, no. 5, pp. 609–614, 2008.
- [13] C. Oreja-Guevara, S. Noval, B. Manzano, and E. Diez-Tejedor, "Optic neuritis, multiple sclerosis-related or not: Structural and functional study," *Neurol. (English Ed.)*, vol. 25, no. 2, pp. 78–82, 2010.
- [14] A. Klistorner *et al.*, "Axonal loss and myelin in early on loss in postacute optic neuritis," *Ann. Neurol.*, vol. 64, no. 3, pp. 325–331, 2008.
- [15] E. Grazioli *et al.*, "Retinal nerve fiber layer thickness is associated with brain MRI outcomes in multiple sclerosis," *J. Neurol. Sci.*, vol. 268, no. 1–2, pp. 12–17, 2008.
- [16] E. M. Frohman *et al.*, "Relationship of optic nerve and brain conventional and non-conventional MRI measures and retinal nerve fiber layer thickness, as assessed by OCT and GDx: A pilot study," *J. Neurol. Sci.*, vol. 282, no. 1–2, pp. 96–105, 2009.
- [17] J. B. Fisher *et al.*, "Relation of visual function to retinal nerve fiber layer thickness in multiple sclerosis," *Ophthalmology*, vol. 113, no. 2, pp. 324–

- 332, 2006.
- [18] P. Albrecht, R. Fröhlich, H. P. Hartung, B. C. Kieseier, and A. Methner, "Optical coherence tomography measures axonal loss in multiple sclerosis independently of optic neuritis," *J. Neurol.*, vol. 254, no. 11, pp. 1595–1596, 2007.
 - [19] F. Costello *et al.*, "Quantifying axonal loss after optic neuritis with optical coherence tomography," *Ann. Neurol.*, vol. 59, no. 6, pp. 963–969, 2006.
 - [20] F. Costello, W. Hodge, Y. I. Pan, L. Metz, and R. H. Kardon, "Retinal nerve fiber layer and future risk of multiple sclerosis.," *Can. J. Neurol. Sci.*, vol. 35, no. 4, pp. 482–487, 2008.
 - [21] J. Sepulcre, M. Murie-Fernandez, A. Salinas-Alaman, A. García-Layana, B. Bejarano, and P. Villoslada, "Diagnostic accuracy of retinal abnormalities in predicting disease activity in MS," *Neurology*, vol. 68, no. 18, pp. 1488–1494, 2007.
 - [22] L. S. Talman *et al.*, "Longitudinal study of vision and retinal nerve fiber layer thickness in multiple sclerosis," *Ann. Neurol.*, vol. 67, no. 6, pp. 749–760, 2010.
 - [23] E. Garcia-Martin *et al.*, "Effect of optic neuritis on progressive axonal damage in multiple sclerosis patients," *Mult. Scler. J.*, vol. 17, no. 7, pp. 830–837, 2011.
 - [24] G. Criste, B. Trapp, and R. Dutta, *Axonal loss in multiple sclerosis. Causes and mechanisms*, 1st ed., vol. 122. Elsevier B.V., 2014.
 - [25] M. L. Berliner, "Cytologic studies on the retina. I. Normal coexistence of oligodendroglia and myelinated nerve fibers," *Arch Ophthalmol*, vol. 6, pp. 740–51, 1931.
 - [26] A. J. Thompson *et al.*, "Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria," *Lancet Neurol.*, vol. 17, no. 2, pp. 162–173, 2018.
 - [27] C. Louapre and C. Lubetzki, "Neurodegeneration in multiple sclerosis is a process separate from inflammation: Yes," *Mult. Scler. J.*, vol. 21, no. 13, pp. 1626–1628, 2015.
 - [28] L. Steinman, "Multiple sclerosis: a two-stage disease," *Nat. Immunol.*, vol. 2, no. 9, pp. 762–764, 2001.
 - [29] P. K. Stys, G. W. Zamponi, J. Van Minnen, and J. J. G. Geurts, "Will the real multiple sclerosis please stand up?," *Nat. Rev. Neurosci.*, vol. 13, no. 7, pp. 507–514, 2012.
 - [30] R. M. Ransohoff, D. A. Hafler, and C. F. Lucchinetti, "Multiple sclerosis - A quiet revolution," *Nat. Rev. Neurol.*, vol. 11, no. 3, pp. 134–142, 2015.
 - [31] G. Giovannoni *et al.*, "Is multiple sclerosis a length-dependent central axonopathy? The case for therapeutic lag and the asynchronous progressive MS hypotheses," *Mult. Scler. Relat. Disord.*, vol. 12, no. January, pp. 70–78, 2017.
 - [32] A. Bar-Or and J. P. Antel, "Central nervous system inflammation across the age span," *Curr. Opin. Neurol.*, vol. 29, no. 3, pp. 381–387, 2016.
 - [33] C. Confavreux and S. Vukusic, "Natural history of multiple sclerosis: A unifying concept," *Brain*, vol. 129, no. 3, pp. 606–616, 2006.
 - [34] P. A. Calabresi, "Retinal nerve fiber layer is associated with brain atrophy in multiple sclerosis: Reply," *Neurology*, vol. 71, no. 1, p. 69, 2008.
 - [35] J. Toledo *et al.*, "Retinal nerve fiber layer atrophy is associated with physical and cognitive disability in multiple sclerosis," *Mult. Scler.*, vol. 14, no. 7, pp. 906–912, 2008.

- [36] E. Kotelnikova *et al.*, “Dynamics and heterogeneity of brain damage in multiple sclerosis,” *PLOS Comput. Biol.*, vol. 13, no. 10, p. e1005757, 2017.
- [37] “Partes y Funcionamiento del Ojo - Clínica Dr. Soler | Innova.” [Online]. Available: <https://drsoler.com/problema-de-vision/el-ojo-humano>.
- [38] C. L. V. Plata, S. J. Angel, and A. T. Hernández, “La retina para el médico no oftalmólogo.,” *MedUNAB*, vol. 13, no. 1, pp. 31–37, 2010.
- [39] “Exposición luminosa artificial y ritmo circadiano.” [Online]. Available: [https://www.news-medical.net/health/Artificial-Light-Exposure-and-Circadian-Rhythm-\(Spanish\).aspx](https://www.news-medical.net/health/Artificial-Light-Exposure-and-Circadian-Rhythm-(Spanish).aspx).
- [40] “Pares craneales: origen real y aparente, funciones, anatomía - Lifeder.” [Online]. Available: <https://www.lifeder.com/pares-craneales/>.
- [41] “Inspiración biológica de las redes neuronales artificiales.” [Online]. Available: <https://medium.com/soldai/inspiración-biológica-de-las-redes-neuronales-artificiales-9af7d7b906a>.
- [42] “Reversal of Multiple Sclerosis Via Risky Stem Cell Treatment Confirmed – Futurism.” [Online]. Available: <https://futurism.com/reversal-of-multiple-sclerosis-via-risky-stem-cell-treatment-confirmed>.
- [43] “Psicología de la Salud | Afrontar la Esclerosis Múltiple.” [Online]. Available: <https://www.areahumana.es/afrontar-esclerosis-multiple/>.
- [44] “Alteraciones visuales y su tratamiento.” [Online]. Available: <https://aedem.org/esclerosis-múltiple/151-vacio/2734-alteraciones-visuales>.
- [45] “Start Early to Protect Your Vision Health LexLeader.” [Online]. Available: <https://lexleader.net/start-early-protect-vision-health/>.
- [46] M. Peter M. Brennen, MD, Larry Kagemann, MS, and Thomas R. Friberg, “Comparison of StratusOCT and Cirrus HD-OCT Imaging in Macular Diseases,” *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2009 ; 40(1) 25–31, vol. 40, pp. 25–31, 2010.
- [47] M. R. Munk *et al.*, “OCT-angiography: A qualitative and quantitative comparison of 4 OCT-A devices,” *PLoS One*, vol. 12, no. 5, p. e0177059, 2017.
- [48] E. Garcia-Martin *et al.*, “Retinal layer segmentation in patients with multiple sclerosis using spectral domain optical coherence tomography,” *Ophthalmology*, vol. 121, no. 2, pp. 573–579, 2014.
- [49] E. Garcia-Martin *et al.*, “Diagnostic ability of a linear discriminant function for spectral-domain optical coherence tomography in patients with multiple sclerosis,” *Ophthalmology*, vol. 119, no. 8, pp. 1705–1711, 2012.
- [50] “CIRRUS HD-OCT - Optical Coherence Tomography (OCT) - Glaucoma - Medical Technology | ZEISS United States.” [Online]. Available: <https://www.zeiss.com/meditec/us/products/ophthalmology-optometry/glaucoma/diagnostics/optical-coherence-tomography/oct-optical-coherence-tomography/cirrus-hd-oct.html>.
- [51] J. MacQueen, “Some Methods for classification and Analysis of Multivariate Observations,” *ICES mar.Sci.Symp.*, vol. 199, no. 233, pp. 349–356, 1995.
- [52] P. J. Rousseeuw, “Silhouettes: A graphical aid to the interpretation and validation of cluster analysis,” *J. Comput. Appl. Math.*, vol. 20, no. C, pp. 53–65, 1987.
- [53] S. L. Hauser, J. R. Chan, and J. R. Oksenberg, “Multiple sclerosis: Prospects and promise,” *Ann. Neurol.*, vol. 74, no. 3, pp. 317–327, 2013.

- [54] H. Lassmann and J. Van Horssen, "The molecular basis of neurodegeneration in multiple sclerosis," *FEBS Lett.*, vol. 585, no. 23, pp. 3715–3723, 2011.
- [55] A. Kutzelnigg and H. Lassmann, *Pathology of multiple sclerosis and related inflammatory demyelinating diseases*, 1st ed., vol. 122. Elsevier B.V., 2014.
- [56] H. Lassmann, J. Van Horssen, and D. Mahad, "Progressive multiple sclerosis: Pathology and pathogenesis," *Nat. Rev. Neurol.*, vol. 8, no. 11, pp. 647–656, 2012.
- [57] F. Campos-Jiménez, A. Prado-Serrano, and J. T. Camas-Benítez, "Síndrome de Straatsma. Caso familiar de mielinización de fibras nerviosas," *Rev. Mex. Oftalmol.*, vol. 88, no. 1, pp. 57–60, 2014.
- [58] S. F. Hunter, J. A. Leavitt, and M. Rodriguez, "Direct observation of myelination in vivo in the mature human central nervous system. A model for the behaviour of oligodendrocyte progenitors and their progeny," *Brain*, vol. 120, no. 11, pp. 2071–2082, 1997.
- [59] E. a Huebner and S. M. Strittmatter, "Axon Regeneration in the Peripheral and Central Nervous Systems," *Results Probl. Cell Differ. Author Manuscr.*, vol. 48, pp. 339–351, 2009.
- [60] F. Franquinho *et al.*, "The Dyslexia-susceptibility Protein KIAA0319 Inhibits Axon Growth Through Smad2 Signaling," *Cereb. Cortex*, vol. 27, no. 3, pp. 1732–1747, 2017.
- [61] H. M. Bomze, K. R. Bulsara, B. J. Iskandar, P. Caroni, and J. H. Pate Skene, "Spinal axon regeneration evoked by replacing two growth cone proteins in adult neurons," *Nat. Neurosci.*, vol. 4, no. 1, pp. 38–43, 2001.
- [62] S. Neumann and C. J. Woolf, "Regeneration of dorsal column fibers into and beyond the lesion site following adult spinal cord injury," *Neuron*, vol. 23, no. 1, pp. 83–91, 1999.
- [63] J. M. Frischer *et al.*, "Clinical and pathological insights into the dynamic nature of the white matter multiple sclerosis plaque," *Ann. Neurol.*, vol. 78, no. 5, pp. 710–721, 2015.
- [64] L. J. Balk *et al.*, "Bidirectional trans-synaptic axonal degeneration in the visual pathway in multiple sclerosis," *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, vol. 86, no. 4, pp. 419–424, 2015.
- [65] S. G. Waxman, "Determinants of conduction velocity in myelinated nerve fibers.," *Muscle Nerve*, vol. 3, no. 2, pp. 141–150, 1980.
- [66] F. Cussó Pérez, C. López Martínez, and R. Villar Lázaro, *Fundamentos físicos de los procesos biológicos*, Vol. III. Club Universitario, 2014.
- [67] C. F. Lucchinetti, W. Brück, and H. Lassmann, "Pathology and Pathogenesis of Multiple Sclerosis," *Blue Books Pract. Neurol.*, vol. 27, no. C, pp. 93–113, 2003.
- [68] F. D. Lublin *et al.*, "Defining the clinical course of multiple sclerosis: The 2013 revisions," pp. 1–10, 2014.
- [69] A. De Benedictis and H. Duffau, "Brain hodotopy: From esoteric concept to practical surgical applications," *Neurosurgery*, vol. 68, no. 6, pp. 1709–1723, 2011.
- [70] T. Bäck, "Evolutionary Algorithms in Theory and Practice," *Oxford Press*, pp. 26–27, 1996.
- [71] P. J. Fleming and R. C. Purshouse, "Evolutionary algorithms in control systems engineering: a survey," *Control Eng. Pract.*, vol. 10, no. 11, pp. 1223–1241, 2002.

- [72] M. Mitchell, *An introduction to genetic algorithms*, vol. 32, no. 6. 1996.
- [73] G. Cumming, F. Fidler, and D. L. Vaux, "Error bars in experimental biology," *J. Cell Biol.*, vol. 177, no. 1, pp. 7–11, 2007.
- [74] A. Chipperfield, P. Fleming, H. Pohlheim, and C. Fonseca, "Genetic Algorithm Toolbox For Use with MATLAB.pdf," *Dep. Autom. Control Syst. Eng. Univ. Sheff.*

10. Índice de figuras.

Figura 1. Anatomía del ojo humano [37].....	7
Figura 2. Anatomía de la retina [39].	8
Figura 3. Sistema visual nervioso [40].....	8
Figura 4. Partes de una neurona [41].....	9
Figura 5. Representación de la escala EDSS desglosada [42].	10
Figura 6. Tipos de evolución en la esclerosis múltiple [43].....	11
Figura 7. Test de Snellen [45].....	14
Figura 8. Sistema <i>CIRRUS HD-OCT</i> del Hospital Miguel Servet (Zaragoza). .	14
Figura 9. Imagen de OCT como un corte transversal de la retina humana mostrando las distintas capas, su espesor se miden utilizando algoritmos de segmentación [50].	15
Figura 10. Representación gráfica del área peripapilar dividida en cuadrantes: superior (S), temporal (T), inferior (I) y nasal (N). Se ilustra el tamaño y la posición del área peripapilar sobre el nervio óptico y la situación respecto de la mácula y la fovea. El equipo <i>CIRRUS HD-OCT</i> mide tanto el espesor medio del área peripapilar como el espesor medio de cada uno de los cuadrantes.....	16
Figura 11. Representación del conjunto de sujetos que forman el estudio longitudinal según la mejor agudeza visual corregida BCVA (eje x), el ratio de la duración de la enfermedad (eje y) y el valor en la escala EDSS (eje z) para la visita basal en cada uno de los 57 pacientes con esclerosis múltiple.	18
Figura 12. Clasificación de los pacientes en el número óptimo de grupos según el criterio <i>Silhouette</i> y las variables BCVA, ratio duración enfermedad y EDSS.	19
Figura 13. Representación gráfica del modelo de daño de la RNFL propuesto. El modelo representa la evolución del espesor ocupado por los axones sanos A y por los que sufren el ataque autoinmune A_d . El proceso inflamatorio se encuentra modelado mediante la respuesta autoinmune $RA(t)$ y la constante k_{inf} . Tanto los axones sanos como los dañados pueden perder volumen por degeneración axonal o transección D de acuerdo con las constantes k_{degA} y k_{degAd} , respectivamente. Una pequeña parte de los axones dañados pueden regenerarse k_{reg} recuperando su tamaño inicial.	22
Figura 14. Distribución de los valores de ΔT entre incrementos ≥ 1 punto en la escala EDSS para cada uno de los tres grupos en los que se divide el estudio clínico. La distribución de probabilidad que mejor se ajusta para cada grupo es: exponencial con $\lambda = 0.0005477$ para el grupo 1, Rayleigh con $\sigma = 1641.3$ para el grupo 2 y Rayleigh con $\sigma = 1425.9$ para el grupo 3.	24

Figura 15. Ejemplo de cruce en 2 puntos para codificación binaria donde 2 padres dan lugar a 2 hijos. En este caso, los puntos de corte comprenden 2 variables intermedias.	28
Figura 16. Ejemplo de mutación aplicado a un individuo resultante del proceso de cruce entre 2 padres. El cromosoma se divide aleatoriamente en 2 partes y se intercambia la posición de éstas.....	29
Figura 17. Secuencia seguida para la programación del algoritmo genético. .	30
Figura 18. División del área peripapilar en cuadrantes según su posición.....	31
Figura 19. Evolución del espesor de la RNFL en los pacientes con esclerosis múltiple y los sujetos sanos entre la visita basal y los 10 años de seguimiento. Se muestra la diferencia de espesor tanto en el área peripapilar como en los 4 cuadrantes.....	32
Figura 20. Comparación de la evolución del espesor en las diferentes zonas de la retina para cada uno de los grupos mediante la representación de diagramas de caja. Se usa el color rojo para el grupo 1, el verde para el 2 y el azul para el 3.	35
Figura 21. Comparación de la evolución del espesor en las diferentes zonas de la retina para cada uno de los grupos representando barras de error para la visita basal y su posterior seguimiento a los 2.5, 5 y 10 años.	36
Figura 22. Evolución del error cometido en el ajuste del modelo a los datos experimentales en función del número de iteraciones que se ejecutan. Se muestran dos ejemplos con distintas poblaciones iniciales de 1000 individuos.	38
Figura 23. Ejemplo de evolución del mínimo error (máximo fitness) cometido en el ajuste en 10 simulaciones aumentado la población inicial para un número fijo de iteraciones.	39
Figura 24. Mínimo error obtenido en 10 simulaciones con los mismos parámetros.	39
Figura 25. Distribución de los parámetros obtenidos para los 3 grupos de pacientes incluidos en el estudio con el modelo aplicado al área peripapilar, consultar datos en Anexo II.	41
Figura 26. Comparación teórico-experimental de la evolución del espesor en el grupo 1.	42
Figura 27. Comparación teórico-experimental de la evolución del espesor en el grupo 2.	43
Figura 28. Comparación teórico-experimental de la evolución del espesor en el grupo 3.	44
Figura 29. Relación entre la escala EDSS y el espesor de la RNFL, donde cada color representa un grupo de clasificación.	46

11. Índice de tablas.

Tabla 1. Análisis <i>Silhouette</i> para un número de grupos k desde 2 a 10. El mejor valor se obtuvo agrupando el conjunto de sujetos en 3 grupos con un valor <i>Silhouette</i> de 0.8349.	18
Tabla 2. Parámetros del modelo matemático de la evolución del espesor de la RNFL.	26
Tabla 3. Disminución del espesor de la capa de fibras nerviosas de la retina en el área peripapilar y en los 4 cuadrantes en los que ésta se divide, comparando entre los sujetos sanos y los pacientes con esclerosis múltiple. Los valores entre paréntesis muestran la pérdida de espesor durante los 10 años que dura el estudio longitudinal respecto del espesor en la visita basal.	33
Tabla 4. Datos de edad y sexo de cada uno de los grupos.	34
Tabla 5. Disminución del espesor de la capa de fibras nerviosas de la retina en el área peripapilar y en los 4 cuadrantes en los que ésta se divide. Los valores representan la pérdida de espesor en μm durante los 10 años que dura el estudio longitudinal realizado.	37
Tabla 6. Valores de los parámetros del modelo con los que se obtiene el mejor ajuste en cada una de las zonas de la retina analizadas para los 3 grupos de pacientes.	41

Anexo I. Datos clínicos de los pacientes incluidos en el estudio longitudinal.

Evaluación	Grupo 1			Grupo 2			Grupo 3		
	Valor	Variación	Variación total	Valor	Variación	Variación total	Valor	Variación	Variación total
Espesor medio del área peripapilar [um]									
Visita basal	88.44	0.00	0.00	86.02	0.00	0.00	96.01	0.00	0.00
2.5 años	83.09	-5.35 (-6.1%)	-5.35 (-6.1%)	82.58	-3.45 (-4%)	-3.45 (-4%)	91.51	-4.51 (-4.7%)	-4.51 (-4.7%)
5 años	79.33	-3.76 (-4.2%)	-9.11 (-10.3%)	79.20	-3.37 (-3.9%)	-6.82 (-7.9%)	87.58	-3.93 (-4.1%)	-8.44 (-8.8%)
10 años	79.10	-0.23 (-0.3%)	-9.34 (-10.6%)	72.78	-6.42 (-7.5%)	-13.24 (-15.4%)	82.48	-5.10 (-5.3%)	-13.54 (-14.1%)
Espesor medio del cuadrante superior [um]									
Visita basal	108.09	0.00	0.00	106.38	0.00	0.00	116.05	0.00	0.00
2.5 años	102.57	-5.52 (-5.1%)	-5.52 (-5.1%)	103.69	-2.70 (-2.5%)	-2.70 (-2.5%)	115.83	-0.22 (-0.2%)	-0.22 (-0.2%)
5 años	95.45	-7.11 (-6.6%)	-12.64 (-11.7%)	99.00	-4.69 (-4.4%)	-7.38 (-6.9%)	107.94	-7.89 (-6.8%)	-8.11 (-7%)
10 años	96.73	1.27 (1.2%)	-11.36 (-10.5%)	89.40	-9.60 (-9.1%)	-16.98 (-16%)	100.83	-7.11 (-6.1%)	-15.23 (-13.1%)
Espesor medio del cuadrante nasal [um]									
Visita basal	73.00	0.00	0.00	71.02	0.00	0.00	80.58	0.00	0.00
2.5 años	68.68	-4.32 (-5.9%)	-4.32 (-5.9%)	67.38	-3.64 (-5.1%)	-3.64 (-5.1%)	76.97	-3.61 (-4.5%)	-3.61 (-4.5%)
5 años	66.73	-1.95 (-2.7%)	-6.27 (-8.6%)	64.40	-2.97 (-4.2%)	-6.62 (-9.3%)	73.34	-3.63 (-4.5%)	-7.24 (-9%)
10 años	67.09	0.36 (0.5%)	-5.91 (-8.1%)	60.77	-3.63 (-5.1%)	-10.25 (-14.4%)	67.88	-5.46 (-6.8%)	-12.70 (-15.8%)
Espesor medio del cuadrante inferior [um]									
Visita basal	116.18	0.00	0.00	110.50	0.00	0.00	122.95	0.00	0.00
2.5 años	109.61	-6.57 (-5.7%)	-6.57 (-5.7%)	104.86	-5.64 (-5.1%)	-5.64 (-5.1%)	115.95	-7.00 (-5.7%)	-7.00 (-5.7%)
5 años	106.77	-2.84 (-2.4%)	-9.41 (-8.1%)	103.30	-1.56 (-1.4%)	-7.20 (-6.5%)	113.14	-2.81 (-2.3%)	-9.81 (-8%)
10 años	107.23	0.45 (0.4%)	-8.95 (-7.7%)	93.87	-9.43 (-8.5%)	-16.63 (-15%)	106.18	-6.96 (-5.7%)	-16.78 (-13.7%)

Evaluación	Grupo 1			Grupo 2			Grupo 3		
	Valor	Variación	Variación total	Valor	Variación	Variación total	Valor	Variación	Variación total
Espesor medio del cuadrante temporal [um]									
Visita basal	55.32	0.00	0.00	57.00	0.00	0.00	66.73	0.00	0.00
2.5 años	51.09	-4.23 (-7.6%)	-4.23 (-7.6%)	54.69	-2.31 (-4%)	-2.31 (-4%)	59.06	-7.66 (-11.5%)	-7.66 (-11.5%)
5 años	49.23	-1.86 (-3.4%)	-6.09 (-11%)	50.39	-4.30 (-7.5%)	-6.61 (-11.5%)	54.51	-4.55 (-6.8%)	-12.21 (-18.3%)
10 años	44.95	-4.27 (-7.7%)	-10.36 (-18.7%)	49.12	-1.28 (-2.2%)	-7.88 (-13.7%)	53.48	-1.04 (-1.6%)	-13.25 (-19.9%)

Tabla 1. Valores medios del espesor en el área peripapilar y en los cuadrantes superior, nasal, inferior y temporal. Variación del espesor entre visitas consecutivas y variación acumulada, ambos parámetros en unidades de um. Entre paréntesis se representa el porcentaje del espesor en la visita basal que disminuye o aumenta a lo largo del seguimiento.

Anexo II. Valores de las constantes del modelo propuesto para los 10 mejores ajustes hallados.

<i>Grupo 1</i>				
k_{inf} [1/día]	k_{reg} [1/día]	k_{degA} [1/día]	k_{degAd} [1/día]	Error de ajuste [%]
Área peripapilar				
1.5913	8.8700E-07	9.4290E-05	1.1800E-06	4.36
1.6907	7.0700E-07	9.5040E-05	3.5800E-06	4.39
1.6427	2.0510E-06	8.5970E-05	2.1200E-06	4.62
1.6757	3.9870E-06	9.5890E-05	4.6200E-06	4.69
1.6847	4.3500E-07	8.4890E-05	3.7800E-06	4.73
1.6840	1.9980E-06	9.1100E-05	5.8400E-06	4.79
1.6847	8.8200E-07	8.1890E-05	3.8800E-06	4.83
1.6583	3.7700E-07	7.3420E-05	1.5800E-06	4.86
1.6513	1.0760E-06	8.7860E-05	5.4800E-06	4.89
1.5977	1.5420E-06	7.7650E-05	2.7600E-06	4.99
Cuadrante superior				
1.67467	1.0760E-06	7.8610E-05	1.2400E-06	5.32
1.67433	1.5730E-06	7.9740E-05	3.4200E-06	5.53
1.69233	8.4900E-07	7.7830E-05	3.5600E-06	5.56
1.60767	1.1610E-06	7.0580E-05	1.3000E-06	5.77
1.46533	1.1610E-06	7.0580E-05	1.3000E-06	5.92
1.67433	1.5730E-06	7.2190E-05	7.0800E-06	6.14
1.67433	1.5730E-06	7.2190E-05	9.3400E-06	6.38
1.22967	4.5800E-07	7.0580E-05	1.3000E-06	6.42
1.56367	4.0660E-06	7.1590E-05	8.3600E-06	6.49
1.56367	8.4900E-07	7.7830E-05	8.3600E-06	6.49
Cuadrante nasal				
1.6837	3.4140E-06	8.3360E-05	6.0000E-06	5.62
1.5770	1.4580E-06	7.5620E-05	2.6600E-06	5.65
1.5937	8.1500E-07	6.1070E-05	9.8000E-07	5.83
1.5487	1.6220E-06	7.3060E-05	3.4800E-06	5.86
1.5410	9.0000E-08	7.2650E-05	3.4800E-06	5.86
1.5487	1.6220E-06	7.2650E-05	3.4800E-06	5.87
1.6837	3.4140E-06	7.1410E-05	6.0000E-06	5.98
1.5770	2.8000E-08	5.6970E-05	2.6600E-06	6.13
1.5770	1.4580E-06	5.6970E-05	2.6600E-06	6.14
1.5350	5.2400E-07	7.1410E-05	6.0000E-06	6.17
Cuadrante inferior				
1.6073	9.5200E-07	7.5350E-05	3.1200E-06	5.23

1.6947	4.6000E-08	7.2410E-05	3.8400E-06	5.25
1.6947	9.1600E-07	7.2410E-05	4.3600E-06	5.31
1.4247	9.5200E-07	7.5350E-05	1.2600E-06	5.38
1.6993	3.0400E-06	7.2740E-05	5.1200E-06	5.40
1.6897	4.0180E-06	7.2740E-05	5.1200E-06	5.43
1.5227	4.6000E-08	7.2410E-05	3.8400E-06	5.52
1.6073	9.5200E-07	7.5350E-05	5.9400E-06	5.52
1.5227	9.1600E-07	7.2410E-05	4.3600E-06	5.58
1.5727	9.5200E-07	7.5350E-05	6.3000E-06	5.61
Cuadrante temporal				
1.5350	1.2455E-05	9.9740E-05	2.3320E-05	1.50
1.5450	4.9710E-06	1.1088E-04	1.6720E-05	1.53
1.2723	1.4100E-06	9.2840E-05	2.2100E-05	1.56
1.5420	4.6170E-06	1.0233E-04	2.2700E-05	1.58
1.5420	6.1810E-06	1.0233E-04	2.2700E-05	1.61
1.5347	7.2170E-06	1.1253E-04	1.3980E-05	1.66
1.4800	5.9910E-06	9.0800E-05	2.8120E-05	1.66
0.8423	1.0972E-05	8.4300E-05	1.1680E-05	1.68
1.2217	9.0700E-06	8.5260E-05	2.7720E-05	1.69
0.8700	1.3260E-06	7.8820E-05	2.2620E-05	1.70

Tabla 1. Conjunto de valores de los parámetros del modelo numérico propuesto con los que se obtienen los mejores ajustes para el grupo 1.

Grupo 2				
k_{inf} [1/día]	k_{reg} [1/día]	k_{degA} [1/día]	k_{degAd} [1/día]	Error de ajuste [%]
Área peripapilar				
0.5980	1.5140E-06	4.4760E-05	4.9660E-05	0.03
1.1647	5.3330E-06	4.5000E-05	4.6720E-05	0.08
1.4297	8.5850E-06	4.4250E-05	4.7960E-05	0.09
0.3750	6.2641E-06	4.5362E-05	4.8365E-05	0.09
1.1647	3.4840E-06	4.4360E-05	4.8580E-05	0.11
1.0380	3.4840E-06	4.5620E-05	4.5620E-05	0.19
1.6930	8.1730E-06	4.6230E-05	4.5620E-05	0.31
0.7633	1.5140E-06	4.4760E-05	5.2080E-05	0.41
0.9447	3.2200E-07	4.3950E-05	5.3340E-05	0.46
0.7120	3.2560E-06	4.2560E-05	5.6460E-05	0.49
Cuadrante superior				
1.8644	4.1022E-06	2.8803E-05	6.7429E-05	0.60
1.9214	9.0015E-06	2.8156E-05	6.8601E-05	0.63
0.8973	6.1890E-06	3.1060E-05	8.7460E-05	0.63
0.9637	6.0080E-06	3.0790E-05	8.4860E-05	0.64

0.7643	1.8400E-07	3.1300E-05	9.4040E-05	0.66
1.9394	4.1407E-06	2.6213E-05	6.9156E-05	0.66
0.5943	6.1100E-07	3.1590E-05	1.0854E-04	0.67
0.7300	8.0460E-06	3.2340E-05	9.3200E-05	0.68
0.9510	1.1664E-05	3.0910E-05	8.5100E-05	0.68
1.0287	1.2007E-05	2.7280E-05	9.0500E-05	0.70
Cuadrante nasal				
1.1547	2.4510E-06	5.9970E-05	1.4100E-05	0.33
1.5747	1.5128E-05	6.4940E-05	1.5800E-05	0.44
1.3497	4.0850E-06	6.4410E-05	1.1580E-05	0.47
0.7543	4.2000E-08	5.7940E-05	4.0800E-06	0.63
1.5807	6.1310E-06	6.5810E-05	1.5520E-05	0.65
1.5807	6.1310E-06	6.5810E-05	1.3680E-05	0.73
1.3797	6.5910E-06	6.5570E-05	9.7000E-06	0.76
1.1710	6.5910E-06	6.0650E-05	1.9660E-05	0.99
1.2223	2.4510E-06	5.9970E-05	1.0200E-05	1.34
1.1523	5.4900E-07	5.3200E-05	2.9080E-05	1.93
Cuadrante inferior				
0.3537	1.2478E-05	3.1330E-05	1.3574E-04	2.29
0.6397	1.1368E-05	3.1940E-05	8.8860E-05	2.32
0.7940	7.2270E-06	3.4580E-05	7.1960E-05	2.37
0.4117	2.7800E-06	3.5340E-05	9.6420E-05	2.38
0.9693	6.6500E-07	3.3320E-05	6.9400E-05	2.39
1.3757	9.6370E-06	3.0700E-05	6.5240E-05	2.40
0.6737	2.8430E-06	3.0790E-05	8.8920E-05	2.41
0.6123	2.5740E-06	3.4920E-05	7.8520E-05	2.42
0.4933	1.4693E-05	3.1740E-05	1.0722E-04	2.44
1.3093	1.1870E-05	3.1730E-05	6.5580E-05	2.44
Cuadrante temporal				
1.2017	2.7270E-06	6.1420E-05	7.8600E-06	4.11
1.5527	2.9050E-06	6.9500E-05	7.5000E-06	4.14
1.6617	4.5840E-06	6.4810E-05	1.3460E-05	4.14
1.6697	5.5170E-06	6.4810E-05	1.3460E-05	4.16
1.5597	5.3940E-06	5.7480E-05	2.0580E-05	4.26
1.5080	6.1340E-06	6.4340E-05	1.0140E-05	4.31
1.0733	1.1577E-05	5.2010E-05	2.0360E-05	4.32
1.6607	7.4600E-07	5.7780E-05	2.2180E-05	4.33
0.7980	2.6850E-06	4.9960E-05	1.8280E-05	4.35
0.7980	4.3140E-06	4.9960E-05	1.8280E-05	4.35

Tabla 2. Conjunto de valores de los parámetros del modelo numérico propuesto con los que se obtienen los mejores ajustes para el grupo 2.

<i>Grupo 3</i>				
k_{inf} [1/día]	k_{reg} [1/día]	k_{degA} [1/día]	k_{degAd} [1/día]	Error de ajuste [%]
Área peripapilar				
1.1130	1.0166E-05	5.7660E-05	1.7760E-05	0.36
1.0980	2.9300E-06	5.7730E-05	1.7260E-05	0.39
1.4500	5.9100E-06	5.8110E-05	2.3220E-05	0.40
1.3740	9.6170E-06	5.6850E-05	2.3480E-05	0.40
1.1233	5.1390E-06	5.7280E-05	1.8340E-05	0.41
1.0720	2.9070E-06	5.9340E-05	1.3900E-05	0.42
1.1480	4.3590E-06	5.9240E-05	1.7180E-05	0.43
1.1327	1.1410E-05	5.6440E-05	2.0780E-05	0.48
1.4620	6.1550E-06	5.8610E-05	2.2280E-05	0.51
1.3490	4.6580E-06	5.8610E-05	2.2280E-05	0.51
Cuadrante superior				
1.2043	1.2755E-05	4.1120E-05	3.4640E-05	3.49
0.4530	3.6770E-06	3.9670E-05	3.4640E-05	3.49
0.4073	3.3420E-06	4.0340E-05	2.9600E-05	3.51
0.3940	1.2519E-05	3.9670E-05	3.4640E-05	3.53
1.3997	5.8100E-06	4.0190E-05	3.7160E-05	3.54
0.5357	2.3460E-06	3.7760E-05	4.1940E-05	3.55
0.9683	4.0580E-06	3.6450E-05	4.2080E-05	3.56
0.7930	1.6229E-05	3.3440E-05	5.0060E-05	3.61
1.3797	3.1340E-06	2.9220E-05	5.0060E-05	3.63
0.6627	6.8170E-06	3.5770E-05	4.5240E-05	3.64
Cuadrante nasal				
0.6507	1.2740E-05	5.3790E-05	2.8600E-05	0.41
0.7460	1.4280E-05	5.2910E-05	3.3240E-05	0.45
0.3373	1.5192E-05	5.1750E-05	2.2500E-05	0.49
0.9550	1.0242E-05	5.1350E-05	3.8980E-05	0.49
0.5907	9.9000E-07	5.3850E-05	2.8160E-05	0.51
0.6693	1.0570E-05	5.0790E-05	3.7300E-05	0.51
0.6487	4.6030E-06	5.3180E-05	3.1540E-05	0.52
1.0063	6.2530E-06	5.6540E-05	3.1300E-05	0.52
1.1070	1.2915E-05	5.3940E-05	3.5480E-05	0.59
0.6170	3.5500E-07	5.0710E-05	3.5480E-05	0.61
Cuadrante inferior				
1.6363	4.2630E-06	6.0630E-05	2.0320E-05	1.43
1.6107	1.9000E-06	5.6950E-05	2.3780E-05	1.44
1.1827	4.6770E-06	5.1480E-05	2.3780E-05	1.45
1.0500	4.3150E-06	5.1000E-05	2.3340E-05	1.46

1.0420	7.9700E-06	5.4540E-05	1.7300E-05	1.46
1.4290	8.1240E-06	6.1720E-05	1.5700E-05	1.49
1.4063	3.0120E-06	5.5070E-05	2.2260E-05	1.51
1.1370	9.5600E-07	5.2100E-05	2.1900E-05	1.52
1.1370	9.5600E-07	5.2100E-05	2.1800E-05	1.53
1.5267	3.2660E-06	5.3330E-05	2.4700E-05	1.59
<i>Cuadrante temporal</i>				
1.6667	8.3000E-08	1.4668E-04	4.0600E-06	4.74
1.6220	8.3000E-08	1.4668E-04	4.0600E-06	4.91
1.6667	3.3750E-06	1.4114E-04	4.0600E-06	5.10
1.6727	2.2620E-06	1.4684E-04	8.2600E-06	5.29
1.5387	1.3640E-06	1.4786E-04	4.1400E-06	5.33
1.6753	1.7760E-06	1.5177E-04	6.6800E-06	5.38
1.5960	6.1400E-06	1.4684E-04	8.2600E-06	5.65
1.6723	1.4180E-06	1.4179E-04	9.5200E-06	5.72
1.5960	6.1400E-06	1.3827E-04	8.2600E-06	6.11
1.6723	1.4180E-06	1.4179E-04	1.2640E-05	6.12

Tabla 3. Conjunto de valores de los parámetros del modelo numérico propuesto con los que se obtienen los mejores ajustes para el grupo 3.