



PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN 2018

MEMORIA DEL PROYECTO Nº24

1. DATOS DEL PROYECTO

Título: Desarrollo de un modelo numérico biomecánico no-lineal de córnea para estudiar la inserción de anillos intraestromales en el tratamiento de la patología del queratocono: SIMUCORN.

Investigador/a/es responsable/es: Mar Alonso Martínez

Tfno: (00 34) 985 18 23 53

E-mail: alonsomar@uniovi.es

Otros investigadores: José Luis Suárez Sierra

Empresas o instituciones colaboradoras: Se colaborará con la empresa Táctica Bio, ubicada en el Parque Científico y Tecnológico de Gijón, que mantiene una línea de trabajo abierta con el Instituto Oftalmológico Fernández Vega (IOFV), en relación a la medicina personalizada del ojo, explorando las posibles aplicaciones de las tecnologías de simulación numérica aplicada a nivel de planificación de operaciones

2. MEMORIA DESCRIPTIVA DEL PROYECTO

2.1 Resumen ejecutivo

Actualmente, el conocimiento generado en el ámbito de la medicina se basa mayoritariamente en la metodología de “prueba y error” que practican sus profesionales. Con los medios puestos a su disposición, y con la singularidad de cada caso, se genera una acumulación de experiencia altamente dependiente de los modelos mentales desarrollados por cada profesional, a partir de su pericia y experiencia concreta. De esta manera, se limita el potencial de personalización de tratamiento de cada paciente.

Según el National Research Council (NRC) de Estados Unidos, la Medicina de Precisión (o Medicina Personalizada) supone la adaptación del tratamiento médico a las características individuales de cada paciente. De esta manera, se pueden identificar ciertas susceptibilidades de un paciente a experimentar una determinada enfermedad, ya sea en su diagnóstico o su evolución, así como su respuesta a un tratamiento concreto.

Este enfoque supone un cambio en la forma de prestar la asistencia sanitaria a nivel global, incorporando estrategias de diagnóstico y tratamiento más eficaces y seguras. No se basa literalmente en la generación de tecnologías médicas únicas para cada paciente, sino en la capacidad de clasificar a los pacientes en subpoblaciones que poseen susceptibilidades comunes a experimentar una determinada enfermedad, en el pronóstico o en su respuesta a un determinado tratamiento.

Desde este punto de vista, el campo de la Ingeniería puede aportar un avance cualitativo para mejorar el entendimiento del comportamiento mecánico de los tejidos orgánicos, a través de la transferencia de conocimiento como consecuencia de la amplia experiencia del sector en el estudio de la mecánica de los sólidos inorgánicos. Las hipótesis matemáticas, ampliamente



utilizadas y validadas, se pueden aplicar para obtener las ecuaciones constitutivas que modelan el material de estudio, y permiten calcular la relación entre el esfuerzo generado y la deformación que sufre como consecuencia de ello.

Las metodologías de investigación para la resolución de problemas basadas en el uso de simuladores, soportados por modelos matemáticos que capturen modelos mentales existentes puede suponer un avance muy significativo para el tratamiento personalizado de diferentes patologías.

El queratocono supone una enfermedad de la capa transparente del ojo, la córnea, en la que se presenta una deformidad (esta estructura pasa de tener forma de cúpula a tener forma cónica) generalmente progresiva y que clínicamente se manifiesta como visión borrosa. Cuando el profesional de la visión explora al paciente se encuentra una disminución de la agudeza visual que no mejora con la corrección óptica. Al graduar al paciente se objetiva un astigmatismo progresivo y alteraciones en pruebas como la topografía y paquimetría corneal que manifiestan corneas muy curvas y adelgazadas. Clásicamente se describe como una patología no inflamatoria, comúnmente bilateral, que cursa con un adelgazamiento corneal y con una modificación de la curvatura de la córnea con una protusión de la misma.

Epidemiológicamente, el queratocono se ha considerado dentro de las enfermedades raras. Su incidencia varía ampliamente dependiendo de la localización geográfica, el criterio de diagnóstico, y el grupo de pacientes seleccionado. Los rangos de incidencia van desde los 0,3 sobre 100.000 en Rusia, hasta los 2.300 por cada 100.000 en India Central (0,0003/2,3%). La incidencia comúnmente más usada ha sido la del estudio realizado en Minnesota, USA (Kennedy et al.) con un resultado de 54 casos por cada 100.000 habitantes (0,054%).

Esta patología se caracteriza por la incapacitación de los pacientes, incluso con la utilización de gafas, por lo que se utiliza, como técnica de corrección, unas lentes de contacto especiales hasta que aumenta la gravedad de la patología y se hace necesaria la intervención quirúrgica.

Actualmente la inserción de anillos intraestromales supone una de las intervenciones quirúrgicas más defendida (sobre todo por el IOFV), frente a otras estrategias que abogan por la retirada de tejido para corregir la patología óptica descrita.

El proyecto pretende obtener un modelo biomecánico de la córnea (explorando los modelos reológicos vinculados a la visco-elasticidad y a la hiper-elasticidad) que permita orientar a nivel de planificación de la intervención, la estrategia de colocación de anillos (refuerzos de PMMA) más apropiada.

2.2 Objetivos iniciales del proyecto y grado de consecución

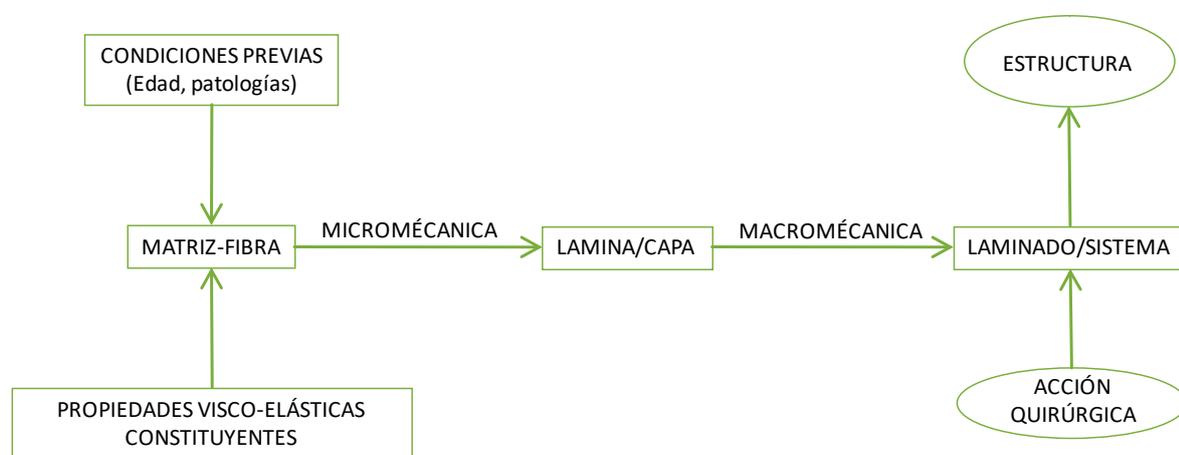
El objetivo general del proyecto se centra en conseguir un enfoque de medicina más personalizado a las características de cada paciente, para lo cual resulta necesario desarrollar una investigación aplicada basada en los métodos utilizados por la ingeniería mecánica en la caracterización de estructuras, para obtener modelos matemáticos que logren capturar el comportamiento biomecánico de los tejidos que conforman la córnea humana.

Siendo la planificación inicial de las tareas un año (doce meses) y la duración real final de seis meses se ha optado por centrar los estudios en la parte de la caracterización biomecánica de la córnea y en el modelado y simulación numérica de la misma en entorno Ansys.

2.3 Tareas realizadas

Para construir los modelos de simulación de la córnea, en primer lugar, fue necesario conocer a fondo los principios básicos de su naturaleza, es decir, sus constituyentes y las ecuaciones que lo relacionan.

Partiendo del supuesto de que es posible la descomposición en capas/láminas del tejido corneal, con la idea de aprovechar el conocimiento existente a nivel mecánico y óptico en otros campos de la ciencia y la tecnología, de tal forma que se posibilite una investigación basada en la analogía directa con el diseño de los nuevos materiales en el mundo de la mecánica, siguiendo los procedimientos que se utilizan para sintetizar un material compuesto.



A modo de resumen, se realiza a continuación, la descomposición anatómica de la córnea en cinco capas, tomando en consideración de forma simplificada que se trata de una estructura avascular y transparente en forma de casquete esférico, con distintos espesores y composición celular, en cada capa:

1.- Epitelio corneal:

Es la capa más externa de la córnea y se trata de un epitelio pavimentoso, plano, poliestratificado no queratinizado y además, no secretor. Su espesor es variable pero siempre ronda la cifra de 3 a 5 células. Dentro de éstas se pueden distinguir en tres tipos diferentes: las células superficiales, las células aladas y las más internas, llamadas basales. Es en estas células basales donde se produce la división celular, o sea, la mitosis y donde se encuentran los hemidesmosomas anclando todo el epitelio. [Óscar Merino Mairal]

2.- Membrana basal y membrana de Bowman:

El epitelio corneal descansa sobre la lámina basal. Esta no difiere en composición de la de cualquier otro epitelio escamoso, tiene colágeno tipo VII, proteoglicanos heparán-sulfato, lamininas, fibrinas y fibronectina.

La membrana de Bowman tiene un grosor de 12 micras. Como curiosidad podríamos destacar que los primates son los únicos mamíferos que la poseen. Al aplicar técnicas de microscopía electrónica se descubrió su verdadera estructura, formada por fibras de colágeno dispuestas al azar. [Óscar Merino Mairal]

3.- Estroma corneal:



El estroma corneal ocupa un 90% aproximadamente del grosor de la córnea. Está formado por glucosaminoglicanos unidos covalentemente a un núcleo de una proteína y una gran cantidad de fibras de colágeno dispuestas de forma paralela a la superficie de la córnea. Entre las fibras de colágeno hallamos los queratocitos, que son unas células aplanadas con muy poco citoplasma.

También encontramos axones y células de Schwann que los rodean en la parte más anterior y medial del estroma corneal.

En condiciones normales, el estroma corneal posee un 71% de colágeno tipo I, aunque también encontramos otros tipos como el III, V 170 y VI 243.

La estructura de las fibras de colágeno se relaciona con la composición ácida de los glucosaminoglicanos de los proteoglicanos en la matriz de alrededor. Las aproximadamente 300 láminas de colágeno, cruzan de limbo a limbo y allí, o bien pueden enrollarse alrededor de la córnea o bien pueden unirse para formar fibras de mayor tamaño. La disposición de las fibras es ortogonal en la parte más posterior. Lo que da al estroma corneal una gran transparencia. [Óscar Merino Mairal]

4.- Membrana de Descemet:

La membrana de Descemet está producida por las células del endotelio corneal. Va aumentando de tamaño y grosor a lo largo de la vida. Se compone de colágeno tipo IV, laminina y fibronectina. Su función fundamental es la de dar soporte y adhesión a las células del endotelio. Otra característica de la membrana de Descemet es su extraordinaria resistencia, de hecho es la porción más resistente de la córnea, ya que en caso de ulceración corneal grave, con destrucción del epitelio y estroma, se encarga de la formación del descemetocèle. [Óscar Merino Mairal]

5.- Endotelio corneal:

Se trata de una capa unicelular situada en la porción más posterior de la córnea. Son células poligonales formando una monocapa y con una conformación regular, su forma más habitual es la hexagonal. A su vez, estas células se unen entre sí por unas interdigitaciones solo visibles al microscopio electrónico.

Estas células endoteliales se caracterizan por poseer un núcleo grande y prominente, gran número de mitocondrias, retículo endoplasmático y aparato de Golgi de tamaño considerable. Por lo tanto, y como demuestran estas características morfológicas, podemos afirmar que las células del endotelio son metabólicamente muy activas, con funciones de síntesis, transporte y secreción.

El tipo de uniones intercelulares mencionado anteriormente, las interdigitaciones, otorga al endotelio corneal una característica muy importante; la barrera que forma el endotelio no es estanca e impermeable sino que está como "agrietada", permitiendo no un flujo libre de agua y solutos, pero sí un cierto movimiento de intercambio. Lo que produce una deshidratación de la córnea, básica para lograr una transparencia óptima.

A pesar de ser células metabólicamente muy activas en caso de lesión no regeneran, sino que son sustituidas por hipertrofia de las células vecinas. Este dato debe ser tenido muy en cuenta en la cirugía intraocular ya que una lesión masiva sería fatal.

Funcionalmente podemos añadir una capa más, que sería la que encontraríamos más externamente: la película corneal. [Óscar Merino Mairal]

Para entender el comportamiento real de la córnea y poder realizar un modelo MEF fue necesario asemejar dicho comportamiento con parámetros viscoelásticos con modelos de parámetros distribuidos.

A continuación, se realiza la caracterización de los parámetros biomecánicos que describen de manera adecuada la reología en estudio:

Caracterización de parámetros a nivel de capa: parámetros viscoelásticos con modelos de parámetros distribuidos (muelle-amortiguador).

Tras un exhaustivo estudio, se llegó a la conclusión que el sistema muelle-amortiguador caracterizaría de una forma fiel el comportamiento de la córnea.

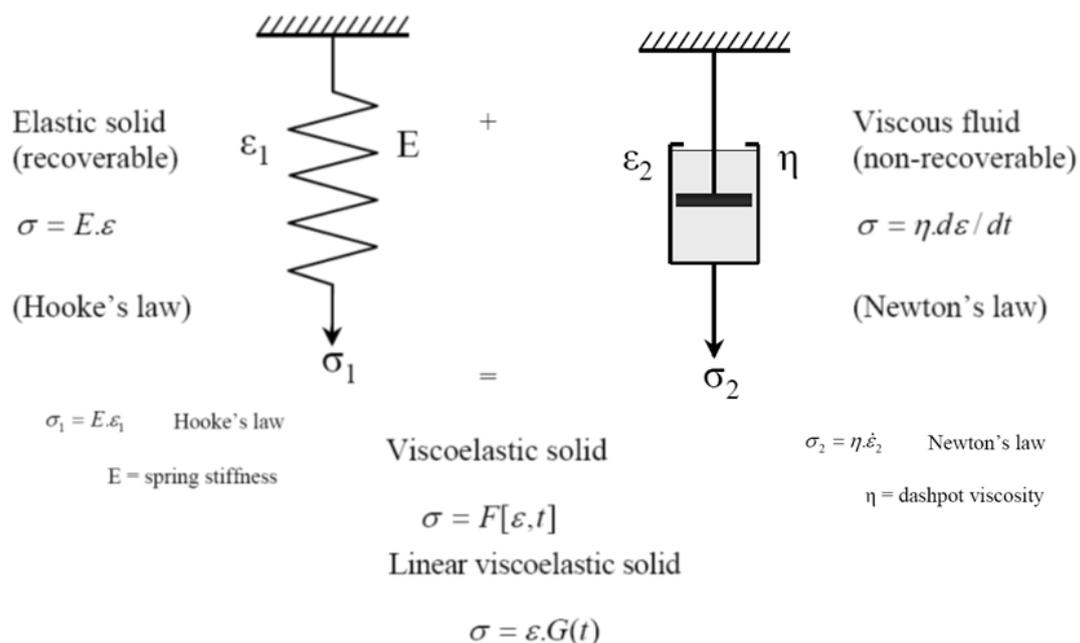


Figura 1: Sistema muelle-amortiguador de una lámina

A nivel de capa, se puede decir que el sistema muelle-amortiguador simula el comportamiento de cada lámina por separado, pero se necesita la realización de la siguiente caracterización para realizar un modelo de simulación completo de la córnea como sistema.

Caracterización de parámetros a nivel de sistema: Reglas de mezclas.

Para la simulación del sistema a estudiar es necesario buscar un modelo que defina todo el conjunto de capas y sus propiedades. Para ello, se ha recurrido a realizar una analogía con materiales compuestos en los que cada capa posee sus propiedades y comportamiento.

Mediante la micromecánica, se pueden predecir las propiedades de una lámina ortótropa a partir de sus componentes. La macromecánica, considera como unidad básica estructural la anterior lámina con sus propiedades y tiene como objetivo predecir las propiedades del conjunto de láminas (capas) que forman el laminado (tejido corneal).

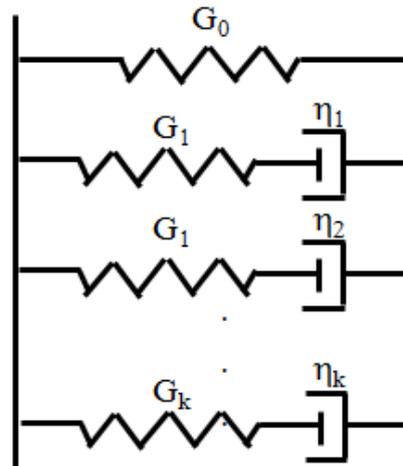


Figura 2: Conjunto de muelles y amortiguadores del sistema.

Como se ha comentado, para la simulación del comportamiento real de una córnea es necesario crear un modelo de muelles y amortiguadores que, relacionados entre sí, generen una respuesta de la misma forma que nuestra córnea lo haría.

Una vez caracterizados los parámetros se procede a la realización de un modelo de simulación que sea capaz de reproducir las tensiones y deformaciones que se originan en las distintas zonas del tejido corneal.

Dicho modelo de simulación, permitirá implementar las condiciones de contorno adecuadas a cada intervención particular (acciones quirúrgicas), incluidas aquellas relacionadas con la implementación de anillos o segmentos para el tratamiento de los problemas que origina el queratocono.

Para la realización de dicho modelo se llevaron a cabo las siguientes tareas:

PREPROCESO

En esta etapa se ha establecido tanto la geometría como la tipología de elemento utilizada fijándose los atributos en relación a los valores experimentales previos.

- **Geometría:**

A partir del estudio de todos los datos proporcionados por el equipo topógrafo disponible en el Instituto Oftalmológico Fernández Vega (IOFV) y del estado del arte existente, se ha construido el diseño geométrico necesario para la realización de las distintas simulaciones de un ojo real. El modelo utilizado parte de una aproximación a geometría elipsoide basada tanto en modelos ópticos generalizados como en los datos de las topografías recibidas

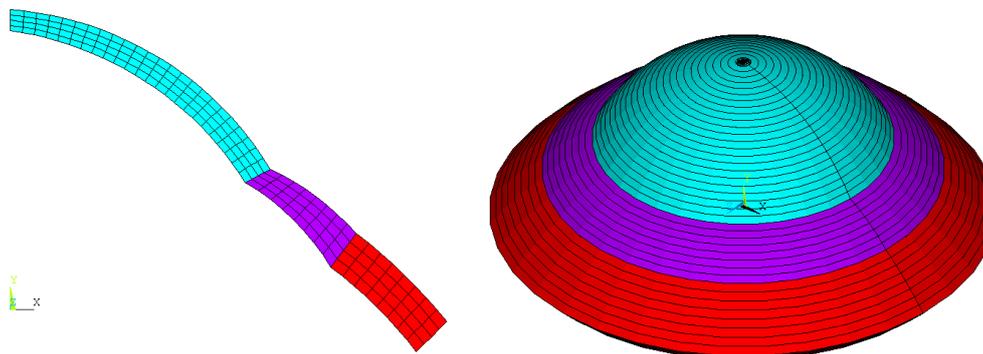


Figura 3: Geometría utilizada en el modelo de simulación.

- **Elementos:**

Para simular el comportamiento de un ojo real se ha empleado una tecnología de elemento basada en el modelo de Maxwell. Este modelo reológico reproduce el comportamiento viscoelástico del ojo desarrollando un modelo matemático de muelles y amortiguadores combinados en serie y paralelo. Esta tecnología está implementada en el elemento COMBIN40 recogido en el Elements Manual del programa ANSYS en su versión 12.1 o posterior.

De acuerdo con los objetivos y el alcance de la simulación, se ha establecido el nivel de detalle tanto geométrico como de mallado que permita la obtención de los datos necesarios para el posproceso de resultados con una precisión y fiabilidad suficientes.

- **Atributos: propiedades de materiales, constantes y parámetros.**

Según la información proporcionada por los distintos integrantes del proyecto, se han ajustado distintos parámetros influyentes, desde un punto de vista biomecánico, asignados a los tres tejidos considerados (córnea, limbo y esclera). Se ha partido de datos generales, pudiendo particularizarse el análisis para cada paciente y caso en estudio gracias a la parametrización del modelo de simulación.

Así, el proceso de asignación de parámetros comienza con la obtención mediante topografía de las superficies de la córnea del paciente, continuando con la implementación del modelo constitutivo del material basado en el modelo de Maxwell. Los coeficientes del modelo han sido ajustados buscando la reproducción fiel de la córnea del paciente, permitiendo incluir las particularidades de cada caso concreto.

Los parámetros particularizados para cada paciente se han extraído de los resultados de la medición de la respuesta corneal mediante tonómetro (equipo ORA). Esta prueba consiste en un impulso de aire de 20 milisegundos de duración sobre la parte central de la córnea que causa un desplazamiento hacia dentro de la misma, provocando una primera deformación y obteniéndose una primera medida tensional. La impulsión de aire continua aumentando hasta producir la deformación cóncava del área central de la córnea. Cuando el pulso de aire se interrumpe, la córnea pasa por un segundo estado de deformación antes de retornar a su curvatura convexa normal. De esta forma se obtienen dos valores independientes de presión intraocular determinados en los dos instantes de deformación. La diferencia entre estos valores tensionales es lo que se denomina histéresis corneal y es reflejo de la viscoelasticidad de esa córnea.

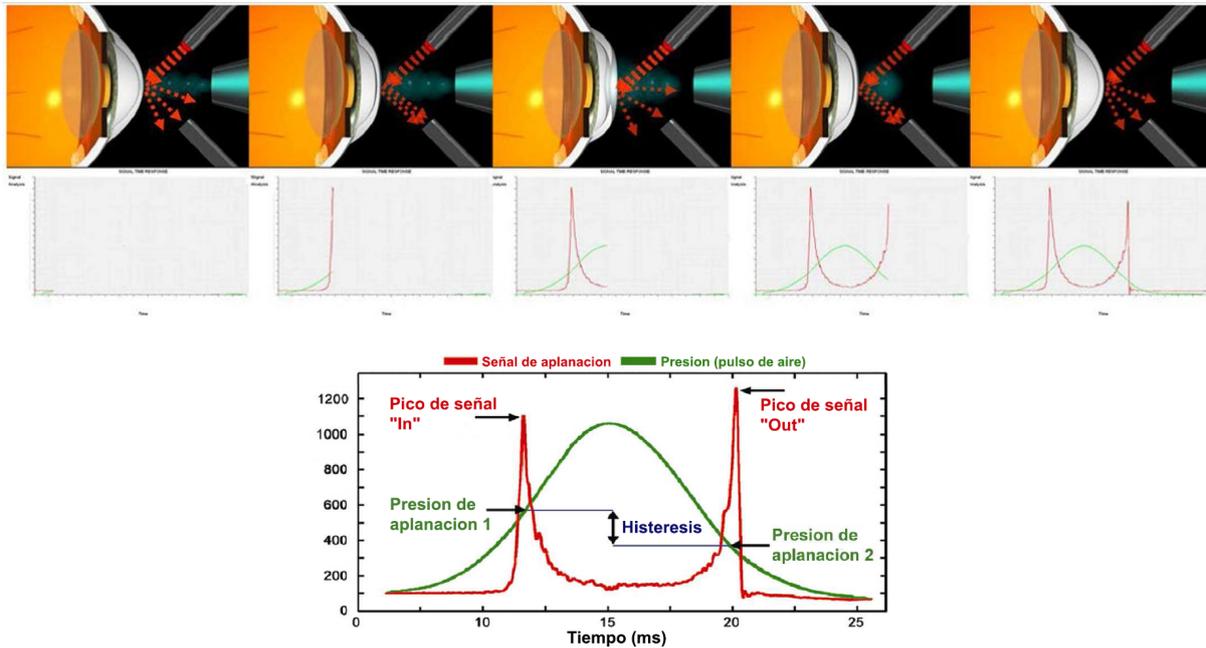


Figura 4: Curva registrada mediante medición realizada con el tonómetro.

PROCESO

En esta etapa de proceso, se han fijado las condiciones de contorno necesarias para la obtención de soluciones numéricas, chequeando su convergencia y estabilidad:

Para ello se plantearon las siguientes subtareas:

- **Condiciones de contorno (“apoyos”, acciones por cirugías):**

Las condiciones de contorno que se imponen al modelo son las siguientes: los desplazamientos de los nodos que pertenecen al plano coronal medio del globo, únicamente están impedidos en dirección axial y tangencial, teniendo permitidos sólo los desplazamientos en dirección radial. Los nodos pertenecientes al eje óptico, incluido el ápex corneal, tienen permitidos los desplazamientos a lo largo del eje óptico.

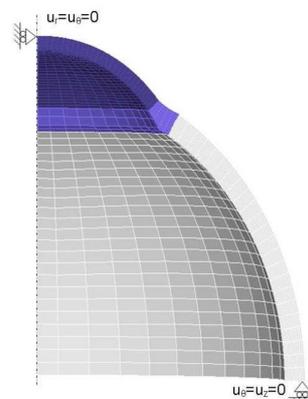


Figura 5: Condiciones de contorno impuestas al modelo.

La presión intraocular varía según el paciente y otras condiciones, como la hora del día. En las simulaciones se le asigna un valor de 15 mmHg, siendo éste el valor medio en el rango considerado normal en condiciones fisiológicas sanas.

En cuanto a las acciones por cirugías, se ha tenido en cuenta que una misma cirugía, debido a los parámetros incisionales (longitud, zona óptica, profundidad, etc) o simplemente por la inexactitud de ser una técnica manual sujeta a ciertas incertidumbres en su ejecución, no conduce a un nomograma de referencia universal que pueda ser utilizado como patrón. Por lo que para la determinación de cada parámetro se han analizado los datos incisionales recogidos en los nomogramas existentes, y otros no considerados, como las propiedades del material del tejido corneal, que pueden ser significativamente diferentes entre pacientes sometidos a una misma cirugía.

Todo ello permite una planificación de la cirugía, estudiando el efecto de cada parámetro y su error, analizando así su influencia en el resultado final de forma objetiva e independiente del factor humano (paciente-cirujano).

- **Algoritmos numéricos:**

Tal y como se ha mencionado en apartados anteriores, el algoritmo numérico empleado está basado en el modelo viscoelástico de Maxwell.

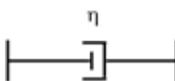
Si se aplica un esfuerzo sobre un sólido elástico éste se deforma hasta que la fuerza cesa y la deformación vuelve a su estado inicial, si el esfuerzo se aplica sobre un fluido viscoso éste se deforma, pero no recupera. El estado intermedio es el comportamiento viscoelástico implementado por el modelo de Maxwell.

Dicho modelo consta de dos componentes básicos combinados tanto en serie como en paralelo:

- Muelles para simular la elasticidad (Ley de Hooke): la deformación obtenida es directamente proporcional a la fuerza aplicada.

$$\sigma = E\varepsilon$$


- Amortiguadores para definir la relación de tensión-deformación empleada para simular el comportamiento viscoso: el esfuerzo aplicado es directamente proporcional a la velocidad de deformación.

$$\sigma = \eta \dot{\varepsilon}$$


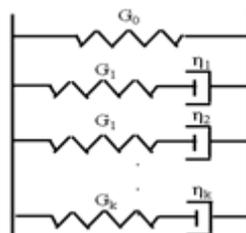


Figura 6: Modelo de Maxwell generalizado.

- **Obtención y convergencia de soluciones:**

El algoritmo de solución utilizado garantiza la convergencia cuadrática, ya que la matriz de rigidez tangente que se obtiene con el método de Newton-Raphson para cada iteración en la simulación es consistente. Además, el esquema propuesto es aplicable a formulaciones elementales arbitrarias utilizando la misma ley 3D del material.

El algoritmo empleado puede utilizarse para leyes constitutivas tanto en pequeñas como en grandes deformaciones.

2.4 Resultados obtenidos

- **Obtención de campos de tensiones y deformaciones:**

Se ha obtenido la geometría deformada, en función de las condiciones de contorno descritas, sobre la que aparece el estado tensional que equilibra la presión intraocular.

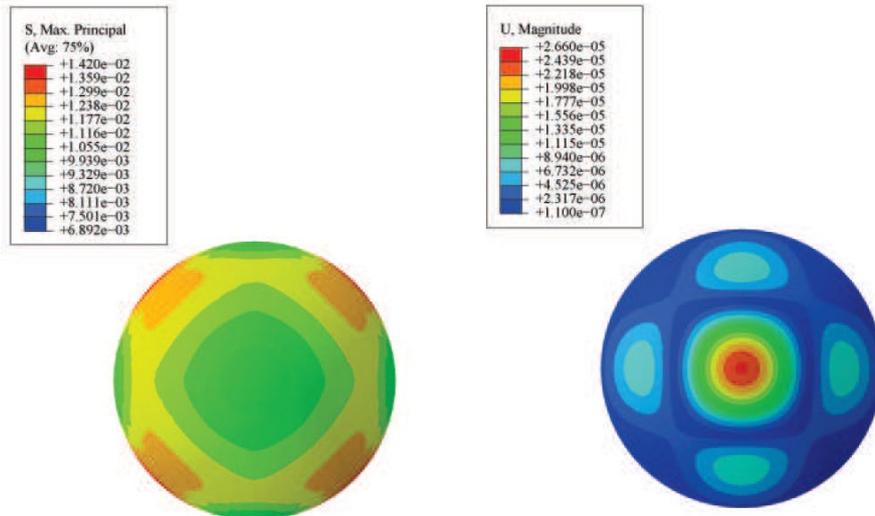


Figura 7: *Izquierda*: Distribución de tensiones iniciales [MPa] en el modelo, que equilibra una PIO de 15 mmHg. *Derecha*: Distribución de desplazamientos en mm.

- **Verificación de resultados:**

La validación y verificación de los resultados, mediante comparación con las bases de datos reales existentes prueban la consecución de los objetivos planteados y la validez tanto del modelo como de la metodología seguida.

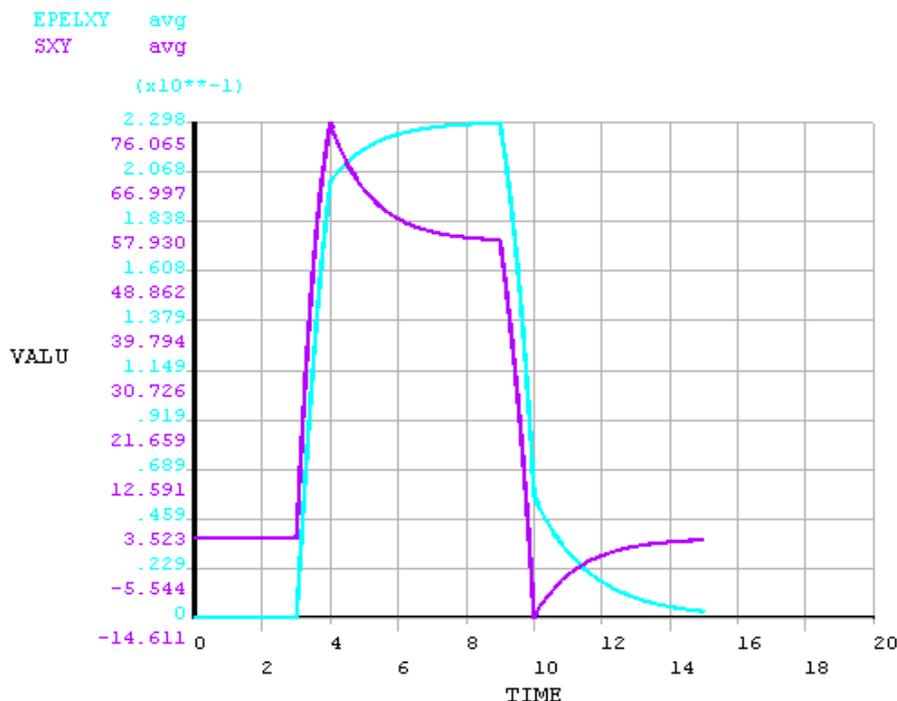


Figura 8: Curvas fluencia y relajación según datos obtenidos por el ORA(Ocular Response Analyser)

Las discrepancias entre el modelo de simulación serán corregidas mediante procesos de análisis iterativos hasta conseguir una correlación causa-efecto con una medida de fiabilidad suficiente. No obstante, tal y como se muestra en la figura anterior, la simulación (línea morada) y los ensayos experimentales (línea azul) poseen valores y tendencias muy semejantes.

Se puede concluir así, que la simulación numérica desarrollada es capaz de reproducir el comportamiento viscoelástico del ojo humano, siendo esto una herramienta muy útil para la planificación de intervenciones y tratamiento de la enfermedad.

2.5 Trabajos o necesidades futuras

Como posibles trabajos futuros se propone optimizar el modelo numérico en función de los parámetros más destacables.

2.6 Divulgación de los resultados (publicaciones, artículos, ponencias...)

Actualmente no se ha realizado divulgación del proyecto ya que la investigadora principal ha estado de baja el último semestre del año. La colaboración de la empresa con el investigador becado ha sido muy importante para alcanzar los objetivos del proyecto. El personal becado solo ha podido abordar las tareas correspondientes al proyecto y no le ha dado tiempo a realizar tareas de divulgación, no obstante, dado el interés que la empresa tiene en la temática es posible que la empresa y la investigadora becada mantengan relaciones y realicen



divulgación del mismo en el futuro. Si esto ocurre, ambos se han comprometido a incluir en agradecimientos de dichas publicaciones al Instituto Universitario de Tecnología Industrial de Asturias (IUTA), al Ayuntamiento de Gijón y a la Universidad de Oviedo por su financiación.



3. MEMORIA ECONÓMICA

Financiación		Personal	Inventariable	Fungible	Otros gastos
IUTA	SV-18-GIJÓN-24	4.600			
Otras fuentes	Referencia proyecto/contrato				
Estudiante con ayuda a la investigación	Nombre	Marina Díaz Grobas			
	Tareas				
	Período	03-07-18 a 31-12-18			

4. OTROS PROYECTOS Y CONTRATOS CON FINANCIACIÓN EXTERNA

Título del proyecto/contrato	
Referencia	
Investigador/a/es principal/es	
Equipo investigador	
Periodo de vigencia	
Entidad financiadora	
Cantidad subvencionada	