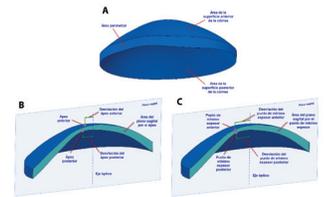


Detección del queratocono temprano mediante modelado 3D personalizado y análisis de sus parámetros geométricos



Early keratoconus detection by patient-specific 3D modelling and geometric parameters analysis



Francisco Cavas-Martínez^{1*}, Daniel G. Fernández-Pacheco¹, Francisco J.F. Cañavate¹, José S. Velázquez-Blázquez¹, José M. Bolarín², Mauro Tiveron³ y Jorge L. Alio^{4,5}

¹ Departamento de Expresión Gráfica. Universidad Politécnica de Cartagena. Campus Muralla del Mar. C/ Doctor Fleming, s/n - 30202 Cartagena (España)

² Departamento de Físico-Química. Universidad de Murcia. Calle Campus Universitario, 11 - 30100 Murcia (España)

³ Facultad de Medicina. Universidad de Sao Paulo. Av. Dr. Arnaldo, 455 - 01246-903 São Paulo (Brasil)

⁴ Unidad de Queratocono. Vissum. C/ Cabañal, 1 - 03016 Alicante (España)

⁵ Departamento de Oftalmología. Universidad Miguel Hernández de Elche. Avinguda en Joan Carles I, 2- 03203 Elche. Alicante (España)

DOI: <http://dx.doi.org/10.6036/8895> | Recibido: 04/07/2018 • Inicio Evaluación: 06/07/2018 • Aceptado: 12/11/2018

ABSTRACT

- The purpose of this paper is to assess if the corneal geometric modelling analysis could be useful for detection of early keratoconus (early KC) with normal visual acuity by discriminating from those normal cases. The study included a total of 286 sub-jects (149 early KC eyes associated to normal vision with mean age of 36.14 ± 10.28 years, and 137 normal eyes with mean age of 34.38 ± 7.02 years). A reconstruction from the raw data of Sirius Scheimpflug-Placido corneal tomography and a posterior analysis of the virtual 3D custom model were performed. The morphogeometric variables extracted from the corneal model were statistically analysed for both studied groups. Finally, receiver operator characteristic (ROC) curves were established to determine their predictive values and accuracy parameters. Thirteen of the fourteen morphogeometric measurements reached significant differences between groups ($P < .05$). Among the efficiency discrimination by ROC curve, six of the modelled variables obtained an area under the ROC curve over 0.7, these are: sagittal plane apex area, anterior corneal surface area, sagittal plane area in minimum thickness point, net deviation from centre of mass XY and total corneal volume, where the posterior apex deviation had the greatest area under the ROC curve (area: 0.856, sensitivity: 79.3%, specificity: 78.5%). The analysis of corneal geometric custom modelling demonstrates to be a new and useful tool for the practice of refractive surgery by providing excellent accuracy to detect early corneal deformation in KC patients with normal visual acuity.
- **Keywords:** Geometric Modelling; Cornea Reconstruction; Diagnosis; Scheimpflug; Computer-Aided Design.

RESUMEN

El propósito de este artículo es evaluar si el análisis del modelado geométrico de la córnea podría ser útil para la detección del queratocono temprano (QC temprano) con agudeza visual normal por discriminación con respecto a los casos normales. El estudio incluyó un total de 286 sujetos (149 ojos con QC temprano asociados a visión normal, con edad promedio de $36,14 \pm 10,28$ años y 137 ojos normales con una media de edad de $34,38 \pm 7,02$ años). Se llevó a cabo una reconstrucción a partir de los datos en crudo de la tomografía corneal Scheimpflug-Placido Sirius, así como un posterior análisis del modelo personalizado vir-

tual en 3D. Las variables morfogeométricas extraídas del modelo corneal fueron analizadas estadísticamente para ambos grupos de estudio. Por último, se establecieron curvas características de receptor-operador (ROC) a fin de determinar sus valores predictivos y parámetros de precisión. Trece de las catorce mediciones morfogeométricas alcanzaron diferencias significativas entre grupos ($P < .05$). Con respecto a la eficiencia en la discriminación por la curva ROC, seis variables del modelo obtuvieron un área bajo la curva ROC superior a 0.7, siendo éstas: área del plano sagital por el ápex, área de la superficie corneal anterior, área del plano sagital por el punto de mínimo espesor, desviación neta del centro de masa XY y volumen corneal total, junto con la desviación del ápex posterior, que mostró la mayor área bajo la curva ROC (área: 0,856, sensibilidad: 79,3%, especificidad: 78,5%). El análisis del modelado geométrico personalizado de la córnea demuestra ser una novedosa y útil herramienta para la práctica de la cirugía refractiva, al proporcionar una excelente precisión para la detección temprana de la deformación de la córnea en pacientes con queratocono con agudeza visual normal.

Palabras Clave: Modelado Geométrico; Reconstrucción Corneal; Diagnóstico; Scheimpflug; Diseño Asistido por Ordenador.

1. INTRODUCCIÓN

La caracterización geométrica de la córnea ha alcanzado un gran interés en el campo de la oftalmología en los últimos años [1], lo cual es debido a la relevancia del estudio de la córnea para entender ciertos cambios en su estructura tras una variedad de cirugías, así como la evolución y el diagnóstico de determinadas patologías.

El queratocono (QC), que suele definirse como una enfermedad asimétrica no inflamatoria, es considerada la ectasia primaria más importante de la córnea [2]. Este desorden multifactorial y progresivo, normalmente se percibe durante la segunda década de la vida, se manifiesta con un abultamiento de la córnea, adelgazamiento corneal apical y una grave distorsión visual, y a menudo tiene un impacto significativo sobre la calidad de vida relacionada con la visión [3,4].

Esta ectasia corneal se compone de muchos factores como la agudeza visual, refracción, estado topográfico y parámetros abe-

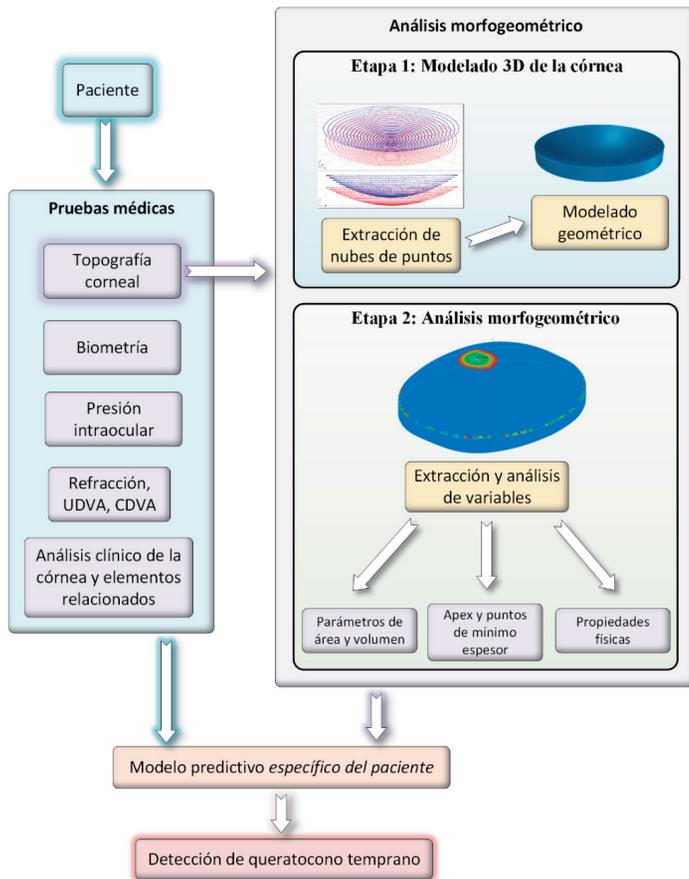


Fig. 1: Marco usado para la reconstrucción morfogeométrica y análisis de la córnea

rométricos [5]. A medida que la enfermedad progresa, aparecen factores clínicos evidentes para el desempeño visual: una reducción en las agudezas visuales no corregida y con la mejor corrección, un incremento en la refracción manifiesta y un incremento en el astigmatismo refractivo. La presencia de astigmatismo corneal irregular es el sello distintivo de esta enfermedad, principalmente para los casos moderados a severos [6].

Sin embargo, las formas tempranas de QC tienen la agudeza visual lejana corregida (CDVA) normal o ligeramente disminuida, y estos casos deben confirmarse mediante parámetros topográficos de la córnea. La detección de casos patológicos en sus primeras fases todavía juega un papel importante en el reconocimiento preciso que evita la progresión de la ectasia en pacientes sometidos a cirugía refractiva corneal [7,8]. Es precisamente por esta razón por la que los cirujanos refractivos se enfrentan a menudo con la incertidumbre de distinguir entre los casos normales y los casos límite en los que la visión es completamente normal, y frecuentes topografías corneales atípicas que pueden, o no, constituir un QC temprano.

Se han llevado utilizado diferentes enfoques para la clasificación clínica del QC, basados en queratometría, refracción de lentes, el espesor corneal central y aberraciones corneales de orden superior [2,9,10]. En cuanto a la clasificación por la Red Temática de Investigación Cooperativa (RETICS) [11], los pacientes se dividen en cinco etapas diferentes según el grado de limitación visual. El análisis de la superficie corneal posterior, las aberraciones corneales, astigmatismo interno y biomecánica corneal también son tenidos en cuenta. Este sistema de clasificación integra parámetros morfológicos corneales basados en criterios de evolución visual, en un nuevo sistema de clasificación basado a su vez en el rendimiento visual [12].

Recientemente, se ha propuesto el uso de la modelización morfogeométrica personalizada de la córnea humana en estudios

de caracterización de ectasias [13]. Sin embargo, hasta el momento, no hay evidencia de la existencia de un análisis geométrico corneal combinado con otros sistemas de clasificación que se haya utilizado para detectar casos de QC temprano con agudeza visual normal. Debido a la ausencia de síntomas visuales en los primeros grados de la enfermedad, la caracterización y diferenciación de la deformación corneal temprana sigue siendo una parte vital en el cribado preoperatorio para cirugía refractiva corneal.

El objetivo del presente estudio fue determinar si el análisis de un modelo morfogeométrico personalizado de la córnea podía ser útil como alternativa en la detección de deformación temprana de la misma en ojos queratoconicos con visión normal, en comparación con los casos normales.

2. PACIENTES Y MÉTODOS

2.1. LOS PACIENTES

El estudio comprendió un total de 286 sujetos que ingresaron en el Instituto Oftalmológico Vissum de Alicante, España. Todos los procedimientos se adhirieron a la Declaración de Helsinki y se obtuvo la aprobación del Comité Ético de Investigación de la Clínica Vissum para el presente estudio. Se obtuvo el consentimiento informado por escrito para la investigación y la publicación de los datos de los pacientes antes de su inclusión en el estudio.

Los pacientes fueron clasificados en dos grupos según la presencia o ausencia de KC. El primer grupo estaba constituido ojos con QC temprano con CDVA normal (KC grado I en la clasificación RETICS). Este grupo incluyó un total de 149 ojos de 149 pacientes. Los criterios de inclusión para este grupo fueron: pacientes diagnosticados con QC grado I basado en la limitación de la agudeza visual (CDVA > 0,9 en escala decimal, o > 20/22 de Snellen), sin hallazgos biomicroscópicos de queratocono (adelgazamiento corneal, estrias de Vogt's, anillo de Fleischer's o cicatriz en estroma apical), sin tijeras en retinoscopia y topografía corneal que revela un abultamiento localizado y/o un patrón de pajarita asimétrica con o sin eje radial desviado. Los criterios de exclusión de este grupo incluyeron a todos los sujetos con cualquier cirugía previa del ojo, inflamación de la superficie ocular, ojo seco severo, cualquier otra comorbilidad ocular activa o que usaron lentes de contacto dentro de las 4 semanas previas a la primera cita.

El segundo grupo constaba de 137 ojos de 137 pacientes normales. Este grupo de control fue seleccionado al azar entre los sujetos evaluados para cirugía refractiva. Los participantes con cualquier enfermedad ocular, historia familiar de QC, irregularidades topográficas, aberrometría corneal anormal, que usasen lentes de contacto en las 4 semanas previas o aquellos cuyos ojos habían sufrido alguna intervención anterior, fueron excluidos de esta muestra.

2.2. EXAMEN OFTALMOLÓGICO

Un detallado y uniforme examen oftalmológico se llevó a cabo en todos los casos. El examen incluyó la refracción manifiesta (esfera y cilindro), la agudeza visual lejana no corregida (UDVA), CDVA, biomicroscopia con lámpara de hendidura, tonometría de Goldmann, evaluación de fondo, análisis tomográfico de la superficie corneal anterior y posterior por sistema Sirius (CSO, Florencia, Italia) y biometría óptica por IOLMaster (Carl Zeiss Meditec, Jena, Alemania). Todas las mediciones fueron realizadas por el mismo técnico experimentado. Respecto a la evaluación topográfica corneal, se tomaron tres mediciones consecutivas para su posterior análisis estadístico.

El registro de datos para el presente estudio se realizó con el paquete de software Phoenix v2.1 (CSO, Florencia, Italia).

2.3. RECONSTRUCCIÓN MORFOGEOMÉTRICA Y ANÁLISIS DE LA CÓRNEA

El procedimiento utilizado en este estudio puede dividirse fácilmente en dos fases principales (véase la Fig. 1): una primera etapa donde un modelo virtual 3D personalizado de la córnea fue reconstruido a partir de los datos en bruto [14] proporcionados por un tomógrafo corneal basado en el principio de fotografía Scheimpflug [1], y una segunda fase en la que varias variables geométricas fueron calculadas a partir del modelo virtual y se realizó un análisis morfogeométrico con el fin de caracterizar la morfología de la córnea.

2.3.1 Primera etapa: modelado virtual 3D de la córnea

Esta etapa comienza con la adquisición de algunos datos importantes del sistema de tomografía corneal (CSO, Florencia, Italia), que se basa en la proyección de un corte de luz en la córnea y en el principio de la fotografía Schimpflug [1] Para este estudio, se ejecutó primeramente el software Phoenix v2.1 de CSO y los datos del tomógrafo se exportaron a un archivo CSV: datos altimétricos en crudo no interpolados de las elevaciones anterior/posterior (en μm) y radios de los anillos de los discos de Placido (en mm) utilizados durante el proceso de captura. Como los datos de elevación indican las coordenadas de cada punto escaneado, se obtuvieron dos nubes de puntos que representaban tanto la superficie corneal anterior como la posterior, respectivamente. Esta es la información más fiable que puede utilizarse para modelado geométrico ya que no ha sido manipulada o procesada por cualquiera de los algoritmos de software interno del equipo.

Sin embargo, estos datos pueden ser incompletos debido a errores extrínsecos [1] que tengan lugar durante el proceso de medición. Contrariamente a otros trabajos realizadas en el campo de Elementos Finitos, donde estos datos se interpolan para generar un modelo completo de la córnea [15], en el presente estudio se realiza la reconstrucción de un modelo personalizado de la córnea [13], utilizando sólo los datos en bruto no interpolados, lo que permite caracterizar verdaderamente la biometría morfológica de la córnea con alta sensibilidad en diferentes escenarios.

En un segundo paso (Fig. 1, etapa 1), las nubes de puntos representativas de ambas superficies corneales fueron importadas al software de reconstrucción de superficies CAD Rhinoceros® V 5.0

(MCNeel & Associates, Seattle, EE.UU.). Este software permite el uso de funciones B-spline racionales no uniformes para generar la reconstrucción de superficies que minimicen la distancia nominal entre la nube de puntos 3D y la superficie de la solución. Para este estudio se utilizó la función de generación de superficie "parche" [16], obteniéndose las superficies corneales reconstruidas (Fig. 1, etapa 1). Estas superficies fueron conectadas por su vértice corneal con respecto al eje óptico y se obtuvo la superficie perimetral. En un paso final, las tres superficies se unieron para obtener el modelo sólido en 3D final de la córnea estudiada.

2.3.2 Segunda etapa: análisis morfogeométrico

El modelo 3D personalizado de la córnea generada en Rhinoceros, se exportó a continuación al software de modelado sólido SolidWorks V. 2015 (Dassault Systèmes, Vélizy Villacoublay, Francia), lo que permitió la realización de un análisis detallado del modelo virtual y la caracterización de su morfología (Fig. 1, etapa 2).

Durante esta etapa, fueron calculados varios parámetros relacionados con el área y volumen (Fig. 2a), como, por ejemplo, las áreas abarcadas por las superficies corneales anterior y posterior, respectivamente, el área cubierta por la superficie perimetral, el área total de la superficie corneal, o el volumen total encerrado en el modelo de la córnea.

Algunos puntos importantes calculados a partir del modelo fueron los ápex (puntos de máxima elevación) para ambas superficies corneales (Fig. 2b), y los puntos de mínimo espesor (puntos de ambas superficies donde la distancia es mínima) (Fig. 2c), calculando también su desviación con respecto al eje óptico. Con respecto a estos puntos, fueron también calculadas el área de la córnea en el plano sagital que pasa a través del eje óptico y el ápex posterior (Fig. 2b), y el área de la córnea en el plano sagital que pasa a través del eje óptico y punto posterior de mínimo espesor (Fig. 2c).

Por último, se extrajeron algunas propiedades físicas del modelo, tales como el centro de masa en X, Y, Z. Una descripción detallada de las variables analizadas en este estudio se proporciona en la Tabla 1.

2.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

A fin de evitar posibles correlaciones que pudieran existir entre los dos ojos de un mismo paciente, sólo un ojo por paciente fue incluido en ambos grupos, siguiendo una secuencia numérica

Variable morfogeométrica	Descripción
Volumen corneal total [mm^3]	Volumen delimitado por las superficies delantera, trasera y periférica del modelo sólido generado
Superficie corneal anterior [mm^2]	Área de la superficie exterior/delantera
Superficie corneal posterior [mm^2]	Área de la superficie interior/trasera
Superficie corneal total [mm^2]	Suma de las áreas de las superficies corneales anterior, posterior y perimetral del modelo sólido generado.
Área del plano sagital por el ápex [mm^2]	Área de la córnea en el plano sagital que pasa a través del eje óptico y el punto más alto (ápex) de la superficie corneal posterior
Desviación del ápex anterior y posterior [mm]	Distancia media desde el eje óptico hasta el punto más alto (ápex) de la superficie corneal posterior / anterior
Área del plano sagital por punto de mínimo espesor [mm^2]	Área de la córnea en el plano sagital que pasa a través del eje óptico y el punto de mínimo espesor (máxima curvatura) de la superficie corneal posterior
Desviación del punto mínimo espesor anterior y posterior [mm]	Distancia media en el plano XY del eje óptico a los puntos de mínimo espesor (máxima curvatura) de la superficie corneal posterior / anterior
Centro de masa X, Y, Z [mm]	Coordenadas X, Y, Z del centro de masa del sólido
Desviación neta del centro de masa en XY [mm]	Módulo proyectivo XY del centro de masa

Tabla 1: Variables morfogeométricas analizadas en el estudio

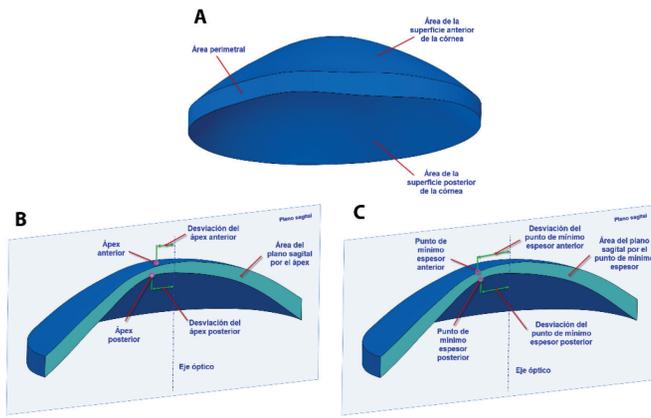


Fig. 2: Las variables analizadas en el estudio en relación con: a) áreas y volúmenes, b) puntos ápex, c) puntos de mínimo espesor

(secuencia dicotómica 0 y 1), creada por un programa informático. Todos los datos fueron analizados utilizando Graphpad Prism versión 6.0 para Mac OS X (Graphpad Inc., La Jolla, USA) y SPSS 19.0 (SPSS Inc., Chicago, EE.UU.). Las puntuaciones de ajuste entre datos se calcularon mediante una prueba de Kolmogorov-Smirnov. La comparación entre grupos se realizó mediante pruebas no paramétricas (Wilcoxon-Mann-Whitney/Kruskal-Wallis). Por último, se utilizaron curvas características receptor-operador (ROC) para definir los valores de corte para las variables estudiadas entre grupos.

3. RESULTADOS

Este estudio comprendió un total de 286 ojos: 149 ojos con QC grado I de la clasificación RETICS (52,1%), con edad promedio de $36,14 \pm 10,28$ años y 137 ojos normales (47,9%) con una edad media de un $34,38 \pm 7,02$ años. No se observó la existencia de diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de estudio con respecto a la edad ($p > .05$).

Se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de estudio en la mayoría de las variables analizadas ($P < .05$). Los valores descriptivos y diferencias entre ojos normales y ojos con QC temprano son mostrados a través de las catorce variables modeladas de la Tabla 2. En este sentido, la variable centro de masa Z fue la única que no mostró diferencia estadística alguna entre los grupos ($P = .425$).

Además, se realizó un análisis ROC para el valor predictivo de las variables morfogeométricas analizadas (Tabla 3). De las catorce variables modeladas, la desviación del ápex posterior alcanzó la mayor área bajo la curva ROC (AUROC) con una puntuación de 0,856. Esta prueba únicamente no fue estadísticamente significativa para el centro de masa en Z, no siendo esta variable capaz de discriminar ($p > .05$). Se encontró un AUROC por encima de 0,7 para las siguientes seis variables (Figura 3): desviación del ápex posterior (área: 0,856, límite: 0.0235 mm, sensibilidad: 79,3%, especificidad: 78.5%), área del plano sagital por el ápex (área: 0.812, límite: 3.8450 mm², sensibilidad: 74.2%, especificidad: 79.9%), el área del plano sagital por el punto de mínimo espesor (área: 0.809 puntos, límite: 3.8525 mm², sensibilidad: 75.1%, especificidad: 72.7%), el volumen corneal total (área: 0.789, límite: 22.9950 mm³, sensibilidad: 61.5%, especificidad: 80.5%), la superficie corneal anterior (área: 0,739, límite: 42.824 mm², sensibilidad: 57.6%, especificidad: 80,3%) y la desviación neta del centro de masa en XY (área: 0.729, límite: 0,0050 mm, sensibilidad: 79.8%, especificidad: 61.1%).

4. DISCUSIÓN

Dependiendo del dispositivo de medición utilizado, se puede obtener una amplia variedad de parámetros geométricos, lo que indirectamente permite caracterizar las propiedades morfogeométricas de la córnea [1]. Sin embargo, la relación entre las propiedades geométricas de córneas sanas y córneas con QC temprano no ha sido demostrado con precisión, debido a que la línea que separa

Medición	Grupo normal (n = 137)				Grupo QC temprano (n = 149)				z	P
	Media	DT	Min	Máx.	Media	DT	Min	Máx.		
Volumen corneal total (mm ³)	25.79	1.47	22.99	29.50	24.10	1.57	19.74	28.96	-8.44	0.00
Superficie corneal anterior (mm ²)	43.08	0.14	42.73	43.39	43.24	0.19	42.82	43.75	-6.98	0.00
Superficie corneal posterior (mm ²)	44.25	0.28	43.49	44.90	44.49	0.34	43.57	45.46	-5.79	0.00
Superficie corneal total (mm ²)	103.96	1.15	100.73	106.15	103.50	1.25	100.75	107.32	-3.19	0.00
Área del plano sagital por el ápex (mm ²)	4.33	0.25	3.84	5.00	4.01	0.27	3.24	4.90	-9.11	0.00
Área del plano sagital por el punto de mínimo espesor (mm ²)	4.31	0.25	3.85	5.01	4.01	0.27	3.22	4.89	-9.03	0.00
Desviación del ápex anterior (mm)	0.00	0.00	0.00	0.01	0.00	0.01	0.00	0.04	-6.28	0.00
Desviación del ápex posterior (mm)	0.07	0.05	0.02	0.65	0.16	0.09	0.02	0.46	-10.42	0.00
Centro de masa X (mm)	0.02	0.04	-0.08	0.09	0.00	0.05	-0.08	0.10	-4.14	0.00
Centro de masa Y (mm)	0.03	0.02	-0.01	0.10	0.02	0.03	-0.09	0.09	-3.46	0.00
Desviación neta del centro de masa XY (mm)	0.04	0.03	0.00	0.11	0.01	0.02	0.00	0.11	-7.68	0.00
Centro de masa Z (mm)	0.77	0.02	0.71	0.81	0.77	0.03	0.71	0.85	-0.80	0.43
Desviación del punto de mínimo espesor anterior (mm)	0.86	0.23	0.44	1.66	1.04	0.32	0.32	2.04	-4.68	0.00
Desviación del punto de mínimo espesor posterior (mm)	0.79	0.21	0.38	1.53	0.96	0.30	0.27	1.92	-4.91	0.00

Tabla 2: Valores descriptivos y diferencias en las variables morfogeométricas modeladas entre los grupos normal y QC temprano. DT: desviación típica. P: test estadístico, Z: Z-score

Variables de contraste	Área	Sensibilidad	Especificidad	Intervalo de confianza al 95%	
				Límite inferior	Límite superior
Volumen corneal total (mm ³)	0.789	61.5	80.5	0.737	0.841
Superficie corneal anterior (mm ²)	0.739	57.6	80.3	0.682	0.795
Superficie corneal posterior (mm ²)	0.698	78.1	60.2	0.638	0.758
Superficie corneal total (mm ²)	0.609	71.5	55.6	0.544	0.674
Área del plano sagital por el ápex (mm ²)	0.812	74.2	79.9	0.763	0.860
Área del plano sagital por el punto de mínimo espesor (mm ²)	0.809	75.1	72.7	0.760	0.858
Desviación del ápex anterior (mm)	0.636	74.7	60.9	0.572	0.700
Desviación del ápex posterior (mm)	0.856	79.3	78.5	0.811	0.902
Centro de masa X (mm)	0.642	77.1	59.2	0.577	0.706
Centro de masa Y (mm)	0.618	69.2	61.1	0.552	0.684
Desviación neta del centro de masa XY (mm)	0.729	79.8	61.1	0.669	0.789
Centro de masa Z (mm)	0.527	54.1	51.2	0.460	0.594
Desviación del punto de mínimo espesor anterior (mm)	La placa de orificio de 0.660	70.1	68.1	0.598	0.723
Desviación del punto de mínimo espesor posterior (mm)	0.668	69.2	67.5	0.606	0.730

Tabla 3: Resultados de área bajo la ROC

las primeras etapas de la enfermedad de una córnea normal es muy fina. El presente método se ha desarrollado para obtener una herramienta de diagnóstico útil que permita una mejor gestión de la cirugía refractiva corneal. La detección del QC temprano en su etapa inicial constituye la contraindicación más importante a la queratomileusis in situ por láser [17].

En la práctica clínica actual, las diferencias entre ojos normales y con QC temprano están bien definidas por la presencia de topografía atípica, ciertas aberraciones de orden superior y las variaciones de datos volumétricos y de densitometría corneal, entre otros [2]. Como parámetro adicional para diferenciar con precisión ojos normales y queratócónicos, se ha descrito en varios estudios la reducción volumétrica corneal [18-21]. Sin embargo, que los autores sepan, no hay suficiente evidencia científica del uso del análisis del volumen corneal como herramienta útil para la detección del QC temprano. En este sentido, el presente estudio determinó una reducción estadísticamente significativa en el volumen total de la córnea del ojo en formas tempranas de la enfermedad, en comparación con los casos normales, permitiendo la discriminación con un AUROC de 0.789 ($P < .000$). Considerando sólo los valores medios del volumen total corneal para ambos grupos, esta reducción es del 6,55%

En los últimos años, se ha observado un amplio campo de investigación del QC temprano en relación con la biomecánica corneal [22], aberrometría de frente de onda [23] y el espesor del epitelio corneal [24,25]. Los autores centraron sus esfuerzos en el desarrollo de técnicas para mejorar la detección de cambios incipientes de la córnea. Así, se han realizado análisis estadísticos específicos para establecer varios niveles de discriminación entre los casos normales y patológicos, así como para proporcionar valores de corte a través de parámetros que son analizados por diferentes dispositivos. Utilizando los parámetros de Pentacam® para discriminar formas de QC temprano de casos normales, de Sanctis, *et al.* [26] informó de que la elevación corneal posterior mostraba una AUROC de 0.93 con una especificidad del 90,8% y una sensibilidad del 68%. En otra investigación con dos diferentes métodos de Scheimpflug, De Sanctis, *et al.* [27] concluyó que la elevación corneal posterior es muy eficaz, pero no debe utilizarse como único parámetro para detectar las formas tempranas de la enfermedad.

En el presente estudio, la desviación del ápex posterior fue considerada la variable con mejor rendimiento en términos de capacidad de discriminación entre los grupos de estudio (AUROC: 0,856, sensibilidad: 79,3%, especificidad: 78.5%), lo que está en sintonía con el anterior informe de Cavas-Martínez *et al.*, [13] que encontró la misma variable prominente en relación con el diagnóstico del QC (AUROC de 0.891). Estos hallazgos podrían explicarse por la inestabilidad estructural con las consiguientes líneas de estrés detectadas en el estroma posterior de córneas con QC temprano [28], lo que sugiere que las alteraciones en la geometría afectan a la disposición del estrés en el tejido corneal [15].

Se han publicado otros estudios anteriormente que tienen en cuenta la discriminación por el área de la superficie corneal posterior. Nilforoushan, *et al.* [29], con el aparato Pentacam®, informó que la superficie posterior fue uno de los criterios más potentes para la detección de QC temprano con un AUROC de 0,80. Smadja, *et al.* [30] empleó un clasificador de árbol de decisión automati-

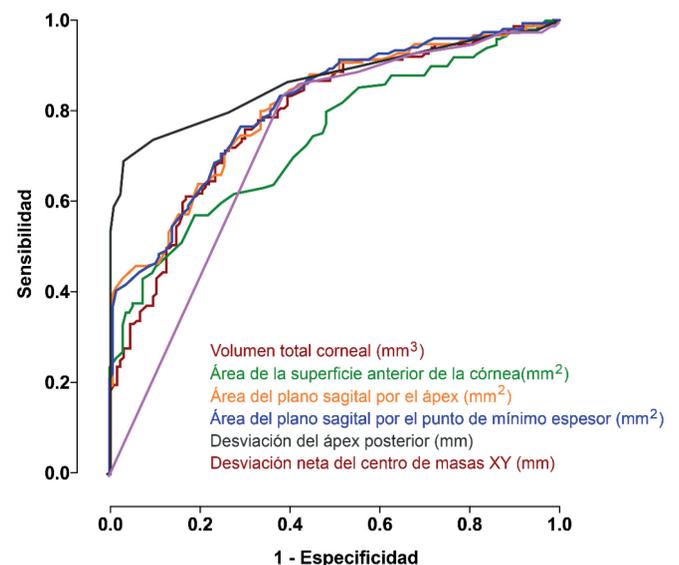


Fig. 3: Curvas características receptor-operador (ROC) para las variables modeladas que detectan QC temprano (trazadas sólo las variables seleccionadas con área bajo la curva superior a 0,7)

zado, con el fin de mejorar la capacidad de discriminación entre ojos normales y aquellos con QC temprano, aportando una sensibilidad y especificidad de 93,6% y 97,2%, respectivamente. En el presente estudio, que evita la manipulación previa por software, tanto la córnea normal como la queratocónica cuentan con un análisis personalizado por medio de valores morfogeométricos, en contraste con otros estudios [31-33], en los cuales la córnea queratocónica fue evaluada por datos obtenidos directamente de los topógrafos corneales.

Con respecto al área del plano sagital por el punto de mínimo espesor, se observaron mayores valores de esta variable en los ojos con QC temprano, en comparación con ojos normales (límite: 3.8525 mm², sensibilidad: 75.1%, especificidad: 72.7%). Estudios recientes realizados por Ruisenor Vázquez *et al.* [25] con Pentacam® mostraron que los índices de desviación general y espesor relacional estandarizados tenían una sensibilidad de 73% y 89% para grupos de QC temprano, respectivamente. Saad *et al.* [7] comparó ojos normales con ojos con queratocono subclínico y demostró que una combinación de índices de irregularidad tomados desde la zona de mínimo espesor de la córnea tenía el 93% de sensibilidad y 92% de especificidad.

Otros métodos de detección de QC han sido también descritos en la literatura. Arbeláez, *et al.* [34] se basó en aplicar una máquina de vectores de soporte para las mediciones de ambas superficies corneales por Sirius. Encontraron en ojos normales una sensibilidad y especificidad de 97,2% y 98,7%, respectivamente, y para formas tempranas de QC alcanzaron un 92% de sensibilidad y especificidad de 97,7%.

La presente investigación arrojó sensibilidades de 79,3%, 74,2%, 75,1% y 79,8% en las variables relacionadas con la desviación del ápex posterior, área del plano sagital por el ápex, área del plano sagital por el punto de mínimo espesor y desviación neta del centro de masas XY, respectivamente (todas ellas con un AUROC > 0,7). Por lo tanto, hay varios parámetros que pueden utilizarse para detectar deformaciones corneales. En cuanto a la especificidad analizada en todos los parámetros mencionados anteriormente, la desviación del ápex posterior mostró una especificidad similar a la del área del plano sagital por el ápex, ambas considerando como referencia la cara posterior, sin embargo, cuando se comparan las áreas de las superficies corneales anterior y posterior, la superficie anterior es el predictor más específico para la detección. De hecho, la elevación posterior generalmente precede a alteraciones en la superficie anterior, pero en algunos casos preclínicos no surge necesariamente antes que los cambios en la anterior [26]. En el análisis realizado por Bae, *et al.* [35], se informó de que sólo las mediciones desde la superficie anterior fueron significativamente diferentes entre los grupos estudiados para la detección de ojos con QC temprano a pesar del pequeño tamaño de la muestra considerada. Reddy, *et al.* [36], utilizando una evaluación comparativa de imagen Scheimpflug dual, encontraron que los parámetros relacionados con la curvatura anterior eran los discriminantes métricos claves para el diagnóstico en la etapa temprana. Por lo tanto, no consideramos que las anomalías de elevación posterior sean obligatorias para la detección del QC, según lo declarado por otros investigadores [37], pues hemos encontrado otras variables robustas para la detección de evidencias sutiles en sus primeros estadios.

Este estudio propone un método morfológico multiparamétrico con alta sensibilidad y especificidad para la detección temprana de la manifestación del QC preclínico, obtenido a partir de un modelo personalizado. Este análisis morfogeométrico no depende

de ningún algoritmo comercial estricto, lo que permite su implementación en otros dispositivos comúnmente utilizados por los cirujanos refractivos durante sus clínicas diarias y, por lo tanto, la comparación de datos entre diferentes sistemas de tomografía corneal [38]. En contraste con otros estudios en este campo, en esta obra la muestra fue primeramente clasificada según el nivel de limitación visual. La mayoría de los otros sistemas de clasificación, al considerar la gravedad de la deformación de la córnea, toma en consideración los parámetros topográficos sin considerar los aspectos clínicos asociados directamente a la función visual del paciente.

Finalmente, este enfoque podría contribuir a la amplia investigación sobre anomalías precoces de ambas elevaciones corneales anterior y posterior, proporcionando valiosas variables de diagnóstico para la detección del QC temprano. Además, este análisis morfogeométrico puede revelar una asociación con la progresión de la enfermedad, lo que se intentará evaluar en una nueva investigación, comparando los ojos con grado I de QC con el deterioro visual asociado al QC utilizando el mismo sistema de clasificación.

En conclusión, el análisis de las características morfogeométricas corneal mediante un método de modelado personalizado ha demostrado diferencias estadísticamente significativas, permitiendo la caracterización y discriminación fiable de córneas normales de aquellas con QC temprano. Por lo tanto, este análisis proporciona una nueva y útil herramienta para la detección de la deformación corneal temprana en ojos queratocónicos con agudeza visual normal, ayudando a médicos en el la toma de decisiones preoperatoria previa a la cirugía refractiva.

FINANCIACIÓN

Este trabajo fue apoyado por la Red Temática de Investigación Cooperativa en Salud (RETICS-RD16/0008/0012), financiado por el Instituto de Salud Carlos III y el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER).

INFORMACIÓN ADICIONAL

Los autores no tienen ninguna propiedad o interés comercial en los dispositivos médicos que están involucrados en este manuscrito.

Aprobación ética: "Todos los procedimientos realizados en los estudios con seres humanos eran conformes a las normas éticas de la institución y/o la comisión nacional de investigación y a la declaración de Helsinki de 1964 y sus posteriores modificaciones o normas éticas comparables".

REFERENCIAS

1. Cavas-Martínez, F.; de la Cruz Sánchez, E.; Nieto Martínez, J.; Fernández Canavate, F.J.; Fernández-Pacheco, D.G. Topografía corneal en el queratocono: estado del arte en la visión y en el Ojo de Londres (Inglaterra) 2016, 3(5), 1-12.
2. Alió, J.L.; Vega-Estrada, A.; Sanz-Diez, P.; Peña-García, P.; Durán-García, M.L.; Maldonado, M. queratocono directrices de gestión. Revista Internacional de queratocono y Ectatic enfermedades corneales 2015, 4(1), 1-39.
3. Duncan, J.K.; Belin, M.W.; Borgstrom, M. evaluar la progresión del queratocono: novela computarizada determinantes. En la visión y en el ojo, 2016 36.
4. Rabinowitz, Y.S. Queratocono. Survey of Ophthalmology 1998, 42(4), 297-319.

5. Piñero, D.P.; Alio, J.L.; Tomas, J.; Maldonado, M.J.; Teus, M.A.; Barraquer, R.I. Análisis vectorial de cambios evolutivos astigmática corneal en queratocono. *Oftalmología Investigación Et visual science* 2011, 52(7), 4054-4062.
6. Piñero, D.P.; Alió, J.L.; Barraquer, R.I.; Michael, R.; Jiménez, R. Biomecánica corneal, refracción y aberrometry corneal en el queratocono: Un estudio integrado. *Oftalmología Investigación Et visual science* 2010, 51(4), 1948-1955.
7. Saad, A.; Guilbert, E.; Gatinel, D. Corneal keratoconic enantiomorphism en normal y ojos. *Oficial de cirugía refractiva (Thorofare, N.J. : 1995)* 2014, 30(8), 542-547.
8. Fernández Pérez, J.; Valero Marcos, A.; Martínez Peña, F.J. Diagnóstico precoz del queratocono: ¿Cuál es la diferencia? *El British Journal of Ophthalmology* 2014, 98(11) 1465-1466.
9. Alió, J.L.; Shabayek, M.H. Corneal aberraciones de orden superior: método a grado de queratocono. *Oficial de cirugía refractiva (Thorofare, N.J. : 1995)* 2006, 22(6), 539-545.
10. Krumeich, J.H.; Daniel, J.; Knulle, A. Live-epikeratophakia para queratocono. *Oficial de catarata y cirugía refractiva* 1998, 24(4), 456-463.
11. Alio, J.L.; Piñero, D.P.; Aleson, A.; Teus, M.A.; Barraquer, R.I.; Murta, J.; Maldonado, M.J.; Castro de Luna, G.; Gutierrez, R.; Villa, C., et al. Queratocono caracterización integrados considerando anterior aberraciones corneales, astigmatismo, interna y Biomecánica corneal. *Oficial de catarata y cirugía refractiva* 2011, 37(3), 552-568.
12. Vega-Estrada, A.; Alio, J.L.; Brenner, L.F.; Javaloy, J.; Plaza Puche, A.B.; Barraquer, R.I.; Teus, M.A.; Murta, J.; Henriques, J.; Uceda-Montanes, A. Análisis de los resultados de los segmentos del anillo intracorneal para el tratamiento de queratocono basado en visual, y refracción aberrometric menoscabo. *American Journal of Ophthalmology* 2013, 155(3), 575-584.e571.
13. Cavas-Martínez, F.; Fernández-Pacheco, D.G.; de la Cruz-Sánchez, E.; Nieto Martínez, J.; Fernández Canavate, F.J.; Vega-Estrada, A.; Plaza-Puche, A.B.; Alio, J.L. geométrico modelado personalizado de córnea humana in vivo y su uso para el diagnóstico de ectasia corneal. *PloS One* 2014, 9(10), E110249.
14. Ramos-Lopez, D.; Martínez-Finkelshtein, A.; Castro-Luna, G.M.; Piñero, D.; Alio, J.L. Placido de índices basados de irregularidad corneal. *Optometría y Ciencias de la visión : publicación oficial de la Academia Americana de Optometría* 2011, 88(10) 1220-1231.
15. Roberts, C.J.; Dupps, W.J., Jr. Biomecánica de ectasia corneal biomecánico y tratamientos. *Oficial de catarata y cirugía refractiva* 2014, 40(6), 991-998.
16. Piegel, L.; Lanza, W. El nurbs libro. Imprenta del Gobierno de EE.UU.: 1997.
17. Randleman, J.B.; Woodward, M.; Lynn, M.J.; Stulting, R.D. La evaluación de riesgo de ectasia tras cirugía refractiva corneal. *Oftalmología* 2008, 115(1), 37-50.
18. Piñero, D.P.; Alió, J.L.; Aleson, A.; Escaf Vergara, M.; Miranda, M. volumen corneal, paquimetría y correlación de anterior y posterior corneal en forma subclínica y diferentes etapas de queratocono clínico. *Oficial de catarata y cirugía refractiva* 2010, 36(5), 814-825.
19. Ambrosio, R., Jr.; Alonso, R.S.; Luz, A.; Coca Velarde, L.G. Espesor corneal perfil espacial corneales y volumen de distribución: índices tomográfica para detectar el queratocono. *Oficial de catarata y cirugía refractiva* 2006, 32(11) 1851-1859.
20. Emre, S.; Doganay, S.; Yologlu, S. Evaluación del segmento anterior en ojos keratoconic parámetros medidos con el Pentacam® system. *Oficial de catarata y cirugía refractiva* 2007, 33(10) 1708-1712.
21. Mannion, L.S.; Tromans, C.; O'Donnell, C. Reducción de volumen corneal con severidad de queratocono. *La investigación oftalmológica actual* 2011, 36(6), 522-527.
22. Pniakowska Z.; Jurowski, P. detección del queratocono temprano basado en las propiedades biomecánicas de la córnea en la cirugía refractiva candidatos. *Indian Journal of Ophthalmology* 2016, 64(2), 109-113.
23. Buhren, J.; Kuhne, C.; Kohnen, T. Definición de queratocono subclínico usando primero la superficie corneal de aberraciones de orden superior. *American Journal of Ophthalmology* 2007, 143(3), 381-389.
24. Reinstein, D.Z.; Archer, T.J.; Urs, R.; Gobbe, M.; RoyChoudhury, A.; Silverman, R.H. Detección de queratocono en clínicamente y algoritmos topográficamente becario normal ojos usando el análisis de espesor epitelial. *Oficial de cirugía refractiva (Thorofare, N.J. : 1995)* 2015, 31(11), 736-744.
25. Ruisenor Vázquez, P.R.; Galletti, J.D.; Minguez, N.; Delrivo, M.; Fuentes Bonthoux, F.; Pfortner, T.; Galletti, J.G. Los hallazgos en tomografía de Scheimpflug Pentacam® topográficamente pacientes normales y en casos de queratocono subclínico. *American Journal of Ophthalmology* 2014, 158(1), 32-40.e32.
26. De Sanctis, U.; Loiacono, C.; Richiardi, L.; Turco, D.; Mutani, B.; Grignolo, F.M. Sensibilidad y especificidad de la posterior elevación corneal medido por Pentacam® para discriminar el queratocono/queratocono subclínico. *Oftalmología* 2008, 115(9), 1534-1539.
27. De Sanctis, U.; Aragno, V.; Dalmasso, P.; Brusasco, L.; Grignolo, F. Diagnóstico de queratocono subclínico mediante elevación posterior medido con dos métodos diferentes. *Córnea* 2013, 32(7), 911-915.
28. Piñero, D.P.; Nieto, J.C.; Lopez-Miguel, A. Caracterización de estructura corneal en queratocono. *Oficial de catarata y cirugía refractiva* 2012, 38(12) 2167-2183.
29. Nilforoushan, M.R.; Altavoz, M.; Marmor, M.; Abramson, J.; Tullo, W.; Morschauer, D.; Latkany, R. evaluación comparativa de los candidatos a cirugía refractiva con placido topografía orbiscan ii, Pentacam® y wavefront análisis. *Oficial de catarata y cirugía refractiva* 2008, 34(4), 623-631.
30. Smadja, D.; Touboul, D.; Cohen, A.; Doveh, E.; Santhiago, M.R.; Mello, G.R.; Krueger, R.R.; Colin, J. Detección de queratocono subclínico utilizando un sistema automatizado de clasificación del árbol de decisión. *American Journal of Ophthalmology* 2013, 156(2), 237-246.e231.
31. Montalban, R.; Alio, J.L.; Javaloy, J.; Piñero, D.P. Análisis comparativo de la relación entre la parte anterior y posterior de la córnea analizados por la fotografía de Scheimpflug en ojos normales y queratocono. *Graefe's archive para oftalmología clínica y experimental = Albrecht von Graefes Archiv fur und experimentelle Ophthalmologie klinische* 2013, 251(6), 1547-1555.
32. Montalban, R.; Piñero, D.P.; Javaloy, J.; Alio, J.L. Intrasubject repetibilidad de mediciones de la morfología corneal obtenida con un nuevo sistema basado en la fotografía de scheimpflug. *Oficial de catarata y cirugía refractiva* 2012, 38(6), 971-977.
33. Ambrosio, R., Jr.; Caiado, A.L.; Guerra, F.P.; Louzada, R.; Sinha, R.A.; Luz, A.; Dupps, W.J.; Belin, M.W. Novela pachymetric parámetros basados en tomografía corneal para el diagnóstico de queratocono. *Oficial de cirugía refractiva (Thorofare, N.J. : 1995)* 2011, 27(10), 753-758.
34. Arbeláez, M.C.; Versaci, F.; Vestri, G.; Barboni, P.; Savini, G. Utilización de una máquina de vectores de soporte para queratocono queratocono subclínico y detección mediante datos topográficos y tomográficas. *Oftalmología* 2012, 119(11), 2231-2238.
35. Bae, G.H.; Kim, J.R.; Kim, C.H.; Lim, D.H.; Chung, E.S.; Chung, T.Y. Y topográfica corneal análisis tomográfico de compañeros de los ojos en pacientes con queratocono unilateral Pentacam®. *American Journal of Ophthalmology* 2014, 157(1), 103-109.e101.
36. Reddy, J.C.; Rapuano, C.J.; Cater, J.R.; Suri, K.; Nagra, P.K.; Hammersmith, K.M. Evaluación comparativa de parámetros de imágenes de scheimpflug dual en el queratocono, principios de queratocono y ojos normales. *Oficial de catarata y cirugía refractiva* 2014, 40(4), 582-592.
37. Gomes, J.A.; Tan, D.; Rapuano, C.J.; Belin, M.W.; Ambrosio, R., Jr.; Guell, J.L.; Malecaze, F.; Nishida, K.; Sangwan, V.S. El consenso mundial sobre el queratocono y ectatic enfermedades. *Córnea* 2015, 34(4), 359-369.
38. ISO/IEC/IEEE estándar internacional. Ingeniería de sistemas y software -- Procesos de ciclo de vida --ingeniería de requisitos. *lee/ISO/IEC 29146:2011(E)*. pp 1-94.