

## **EXPERIMENTAL MODELS FOR THE STUDY OF CORNEAL GEOMETRY AND BIOMECHANICS: ACTUAL TRENDS**

Cavas-Martínez, F.; Fernández-Pacheco, D.G.; Cañavate, F.J.F.; Nieto, J.

Universidad Politécnica de Cartagena

Corneal biomechanics explores the architecture of the cornea by defining the physical and mathematical bases that permit to predict its dynamic response against physiological and/or pathological situations by means of the definition of a model or pattern of behaviour of the corneal tissue. The experimental models to study this behaviour are varied, ranging from simple models like in vitro tension to complex numerical methods associated with more complicated geometries (finite elements). This paper performs a review of the different methods that exist to analyze the geometrical and biomechanical behaviour against the uniformity that presents a healthy cornea as the deformation that presents a diseased cornea. This would permit to differentiate between both cases and predict the response to a surgical treatment of the cornea.

**Keywords:** *Corneal Ectasia; Ophthalmologic surgery; Geometric behaviour*

## **MODELOS EXPERIMENTALES PARA EL ESTUDIO DE LA GEOMETRÍA Y LA BIOMECÁNICA CORNEAL: TENDENCIAS ACTUALES**

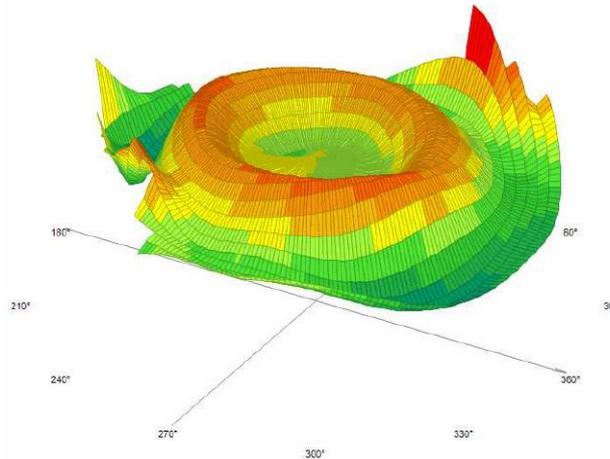
La biomecánica corneal explora la arquitectura de la córnea definiendo las bases físico-matemáticas que permiten predecir su respuesta dinámica ante situaciones fisiológicas y/o patológicas mediante la definición de un modelo o patrón de comportamiento del tejido corneal. Los modelos experimentales para estudiar su comportamiento son variados, desde modelos sencillos como la tensión in vitro hasta complejos métodos numéricos asociados a geometrías más complicadas (elementos finitos). En esta comunicación se lleva a cabo una revisión de los diversos modelos experimentales que existen para analizar el comportamiento geométrico y biomecánico frente al equilibrio que presenta una córnea sana y la deformación que presenta una córnea enferma. Esto permitiría caracterizar ambas y poder así predecir su respuesta en un tratamiento quirúrgico corneal.

**Palabras clave:** *Ectasia Corneal; Cirugía oftalmológica; Comportamiento geométrico*

## 1. Introducción

Los últimos avances tecnológicos han permitido el desarrollo de potentes equipos informáticos que han favorecido el desarrollo y la resolución de complejos problemas matemáticos que presentaban una alta exigencia computacional (Fig. 1).

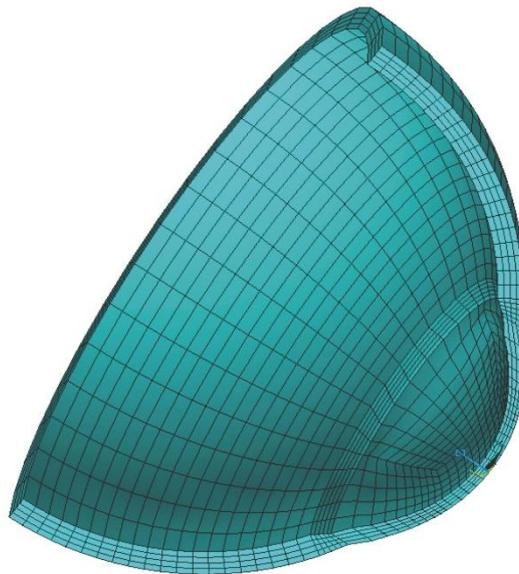
**Figura 1. Mapa Corneal en 3-D**



En este nuevo escenario, el modelado geométrico y biomecánico adquiere una posición relevante en el ámbito de la medicina, ya que estos modelos van a permitir definir la respuesta de los tejidos sanos y/o patológicos ante determinadas situaciones naturales y/o correctivas (cirugías) y de esta forma optar por la solución más efectiva (Fig. 2).

Los campos de aplicación de los modelos en medicina son amplios y variados. En oftalmología los nuevos modelos se presentan como una clara oportunidad de conocer el comportamiento de la córnea en base a la compleja arquitectura de tejidos que presenta.

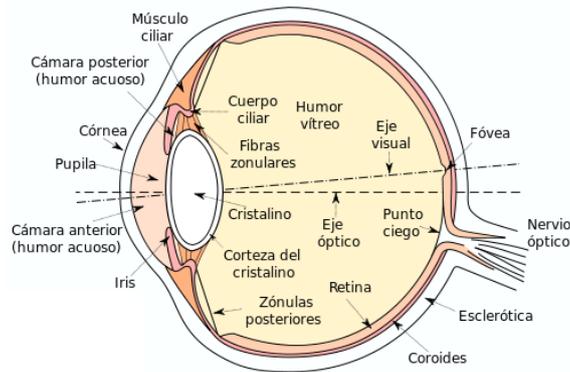
**Figura 2. Modelado Biomecánico de una Córnea Sana mediante Elementos Finitos**



El órgano que se encarga del sentido de la vista es el ojo humano (Fig. 3). Su estructura es extremadamente compleja y la integra un sistema óptico consistente en un conjunto de

órganos con una determinada capacidad refractiva al actuar como lentes que hacen converger en la retina los rayos de luz que proceden del exterior, dando lugar a que se forme la imagen óptica. Estos rayos constituyen el estímulo visual que se transforma en impulsos electroquímicos, los cuales se conducen hasta el cerebro a través del nervio óptico para su procesamiento. De esta forma el ser humano adquiere la capacidad de percibir la forma de los objetos que le rodean.

**Figura 3. Globo Ocular**



Una parte fundamental del ojo humano es la córnea, que es el elemento refractivo más importante del dioptrio ocular. Para que esta importante función pueda ser desempeñada, la cualidad de la transparencia ha de mantenerse de forma constante y ser capaz de enfrentarse a los cambios que el crecimiento y el envejecimiento natural de los tejidos van a provocar durante la vida, así como tener la capacidad de regenerarse frente a diferentes agresiones externas (cirugías).

En la córnea pueden presentarse diferentes enfermedades patológicas, siendo las más importantes las ectasias corneales, las cuales consisten en una alteración de su morfología. Deben diagnosticarse certeramente a fin de atajar el problema mediante el tratamiento adecuado. Se pueden manifestar desde el punto de vista físico como minoración de su rigidez corneal (Foster & Yamamoto, 1978) o en una disminución de su resistencia mecánica con una importante modificación de su geometría por la generación de una protusión en su superficie anterior (Andreassen, Simonsen & Oxlund, 1980; Rabinowits, 1998). En definitiva, las enfermedades de la córnea o alteraciones ectásicas corneales en sus diferentes estadios producen cambios en la geometría de la superficie de la córnea y modifican el comportamiento mecánico (elástico) de los tejidos que forman parte de la su estructura corneal, lo que afecta directamente al rendimiento óptico del ojo.

La evaluación de la morfología de la córnea así como de otras estructuras relacionadas resulta necesaria para el diagnóstico clínico y su posterior tratamiento, de ahí la necesidad de disponer de modelos que permitan llevar a cabo esta evaluación y predecir la respuesta de la arquitectura corneal después de haber sido sometida a un tratamiento con o sin cirugía oftalmológica.

## 2. Objetivo

En esta comunicación se lleva a cabo una revisión de los diversos modelos experimentales que existen para analizar el comportamiento geométrico y biomecánico frente al equilibrio que presenta una córnea sana y la deformación que presenta una córnea enferma. Esto permitiría caracterizar ambas y poder así predecir su respuesta en un tratamiento quirúrgico corneal.

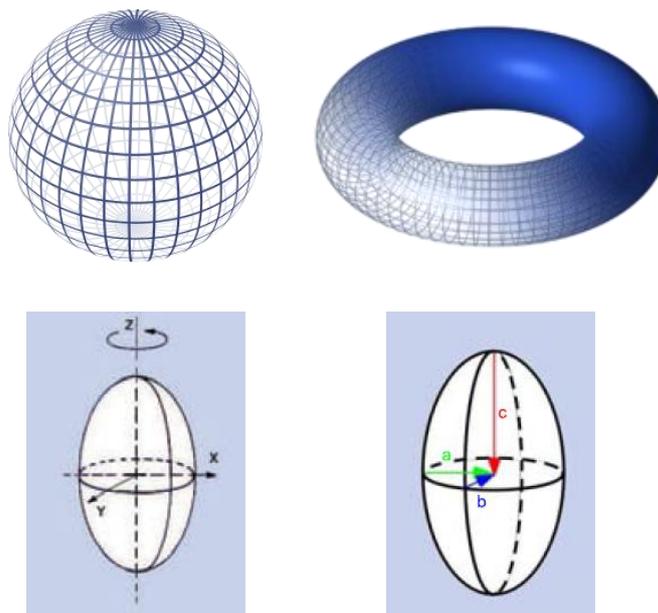
### 3. Metodología

Inicialmente se describe el modelado geométrico de la córnea, posteriormente se describen los fundamentos de la biomecánica corneal, y a continuación se exponen los modelos experimentales biomecánicos. Estos modelos son abordados de forma independiente: primero los denominados in vitro y de compresión, y después los modelos biomecánicos desarrollados mediante elementos finitos.

#### 3.1. Modelado geométrico de la Córnea

El modelado de la córnea ha sido planteado hasta ahora desde dos puntos de vista. Por un lado se ha propuesto un modelo genérico de la córnea que fuese válido para reproducir y extraer resultados a toda la población (Navarro, Gonzalez & Hernández, 2006). Se trata de una aproximación de la geometría de la córnea a una geometría de referencia (Fig. 4) donde el modelo base propuesto sea capaz de comprender las principales características de la córnea media (esfera, superficie tórica, elipsoide de revolución en torno al eje Z, Elipsoide de no revolución) más un término que incluya las irregularidades locales o globales que presenta su morfología respecto la geometría de referencia adoptada. Y por otro lado, un modelo personalizado de córnea que permite estudiar el caso particular de un paciente específico (Ahn, Rauh & Warnecke, 2001).

**Figura 4. Aproximaciones geométricas a superficie de referencia: Esfera, Superficie tórica, Elipsoide de revolución y de no revolución**



En ambos casos, los procesos se inician mediante la obtención de la topografía de los datos altimétricos en forma de una matriz de elevaciones, por lo que la reconstrucción de la topografía corneal en toda la superficie de interés se realiza por métodos matemáticos utilizando polinomios de Zernike. Sin embargo, estos procedimientos basados en los polinomios de Zernike adolecen de una serie de problemas que han sido discutidos ampliamente en la literatura (Iskander, Collins & Davis, 2001; Iskander et al., 2002; Somlek & Klice, 2003; Klyce, Karon & Smolek, 2004; Carvalho, 2005; Somlek & Klice, 2005; Ares & Royo, 2006).

En particular, existe un consenso general de que los polinomios de Zernike no permiten una reconstrucción fidedigna en los casos de topografía compleja, que es la de mayor interés clínico. Se añade a esto el problema de una correcta estimación del número de polinomios

de Zernike a usar en la reconstrucción. Debido al carácter global del soporte de los mismos, se requiere un número relativamente bajo de los mismos para las corneas sanas, mientras que los casos patológicos requieren usar órdenes mucho mayores. Estas técnicas objetivas de estimación del número de parámetros en la reconstrucción son además costosas computacionalmente (Iskander, Alkhalidi & Zoubir, 2008; Alkhalidi et al., 2009).

Tomando en cuenta los problemas de reconstrucción utilizando Zernike anteriormente descritos se han propuesto varias técnicas alternativas, como son:

- a. La reconstrucción usando la transformada discreta o continua de Fourier. Algunas implementaciones intentan reconstruir los datos por anillos (discos de Plácido), mientras que otras reconstruyen el frente de onda cornea (más que la topografía) a partir de los gradientes de la misma, que son los datos suministrados por los aberrómetros (como los sensores tipo Hartmann-Shack) y no los topógrafos corneales (Dai, 2006; Wang et al., 2007; Yoon, Pantanelli & MacRae, 2008).
- b. La reconstrucción no lineal por funciones racionales expresadas en la base de Zernike (Scheider, Iskander & Collins, 2009).
- c. La reconstrucción zonal (Ares & Rollo, 2006).

Hasta ahora ninguna se ha aceptado como estándar, y cada una de ellas adolece de otros problemas, como la complejidad computacional, inherente a la reconstrucción zonal o por funciones racionales, o la dificultad en el manejo del error residual y resultados controvertidos en el caso de Fourier. Por otro lado, ninguno de los modelos, ni el genérico y ni el personalizado, permiten representar en vivo la geometría de la córnea cuando ésta presenta niveles de irregularidad elevados como consecuencia de alteraciones ectásicas corneales, tanto en su cara anterior como posterior.

### **3.2. Fundamentos de Biomecánica Corneal**

El estudio del equilibrio y la deformación de los tejidos que constituyen la arquitectura corneal es llevado a cabo por la Biomecánica Corneal. En base a los resultados obtenidos de la córnea, como por ejemplo su estabilidad topográfica o su capacidad de deformación, se definen los modelos geométricos y biomecánicos basados en parámetros físico-matemáticos que facilitan su respuesta dinámica ante un determinado escenario patológico y su posterior tratamiento con o sin cirugía oftalmológica.

La córnea es un tejido vivo complejo, heterogéneo y blando, no presenta unos parámetros mecánicos convencionales como en el caso de una respuesta lineal cuando es sometida a una carga (Roberts, 2000).

El tejido que forma parte de la arquitectura corneal está sometido a un equilibrio dinámico entre factores oculares intracorneales (espesor del ápex, densidad corneal, etc.) y los factores oculares extracorneales (presión intraocular, presión atmosférica de la superficie anterior de la córnea, etc.), manteniendo un comportamiento equilibrado entre tensiones y deformaciones (estado de mínima energía) lo que genera una curvatura estable de la superficie corneal (la superficie corneal presenta una distribución espacial de fibras de colágeno en forma de láminas formado una red entrecruzada) y un poder óptico óptimo.

La presencia de alguna patología en la córnea (Pinheiro, et al., 1995; Kezirian & Gremillion, 1995; Wang, Zeng & Li, 2000; Comaish & Lawless, 2002; Yasuda, Yamaguchi & Okhoski, 2003; Daya et al., 2007) compromete el equilibrio dinámico de mínima energía presente en la córnea, buscando ésta un nuevo estado de equilibrio, lo que implica una nueva redistribución de las fibras de colágeno en forma de láminas de la córnea con el fin de aumentar su elasticidad, lo que se traduce en una modificación de la curvatura de la superficie corneal y en una pérdida de poder óptico.

La búsqueda de un nuevo equilibrio biomecánico afecta a su elasticidad y plasticidad.

Otra característica biomecánica a considerar de la córnea es que se trata de un material anisótropo, es decir, sus láminas de colágeno se distribuyen en una dirección preferencial, adquiriendo un comportamiento no lineal viscoelástico, es decir, presenta propiedades tanto viscosas (resistencia que presenta el fluido a su deformación tangencial) como elásticas (coeficiente de Poisson: una fibra de colágeno sometida a tensión sufre un adelgazamiento).

La córnea tiene otra propiedad biomecánica importante, la denominada histéresis corneal: cuando la córnea es sometida a un estímulo, por ejemplo un pluf de aire sobre su superficie anterior, ésta se amortigua produciéndose una deformación hasta alcanzar un nivel de aplanación, para posteriormente recuperar su posición inicial. Ese nivel de aplanación alcanzado proporciona un índice de rigidez de la córnea.

### **3.3. Modelos experimentales desarrollados para el análisis del comportamiento biomecánico**

La creación de modelos experimentales para definir el comportamiento biomecánico de la córnea ha supuesto una constante preocupación para los investigadores.

#### **3.3.1. Modelos basados en ensayos físicos: Tensión in Vitro, Compresión**

Los primeros modelos, y por ende los más sencillos, son los denominados de tensión in vitro, donde se somete a un esfuerzo lineal de tensión a una lámina de la córnea (formada por fibras de colágeno) para ver su respuesta (Gloster, Perkins & Pommeir, 1957; Nash, Green & Foster, 1982). Un material elástico recupera su geometría original cuando se elimina la tensión impuesta y lo hace de una manera completamente reversible a lo largo de la misma vía de la tensión-deformación. El problema que presentan estos ensayos es el comportamiento no lineal de los tejidos vivos, y en este caso, de la córnea.

Otros autores observan las variaciones que experimentan los globos oculares cuando son sometidos a determinados ensayos físicos, como por ejemplo el inflado ocular realizado por Woo y Kovayasky en 1972 y por Jue y Maurice en 1986, cuyos ensayos consistieron en caracterizar la curva presión-volumen durante el experimento de distensión volumétrica. Sin embargo se observó que no se producía una relación lineal dependiente entre la laxitud volumétrica y la presión intraocular aplicada, caracterizándose además, por presentar baja repetibilidad en las mediciones realizadas. El problema que presentan estos métodos es la variabilidad biológica del tejido, debido a la amplia gama de hidrataciones presentes en el tejido (condiciones fisiológicas) a la hora de trabajar bajo condiciones de carga con tejidos ex vivo. La presencia de la propiedad biomecánica de la córnea denominada Histéresis corneal asociada al comportamiento no lineal del material viene desarrollada por los denominados modelos de compresión (Battaglioli & Kamm, 1992).

#### **3.3.2. Modelos basados en Métodos Numéricos: Elementos Finitos**

##### **Sin caracterización mecánica del tejido corneal**

La simulación de la respuesta de la córnea frente a un estadio patológico y su posterior tratamiento ya sea quirúrgico o no, requiere la definición de su modelo biomecánico mediante métodos numéricos. El modelo que se proponga debe incorporar dos aspectos fundamentales, su geometría y el comportamiento mecánico de su material constitutivo para su posterior modelado numérico mediante el método de los elementos finitos, los primeros modelos desarrollados por elementos finitos datan de finales de los años 80.

A principios de los 90 se desarrollaron varios modelos bidimensionales asimétricos para su posible uso en cirugía oftalmológica (Vito, Shin & McCarey 1989; Pinsky & Datye, 1991) y

varios modelos tridimensionales (Buzard, 1992; Bryant & McDonnell, 1996) que se caracterizaron por incorporar la heterogeneidad y la anisotropía del tejido. Sin embargo, ambos modelos espaciales presentaron como limitación fundamental la errónea orientación considerada de las fibras de colágeno.

Velinsky (1992) desarrolló otro modelo experimental con hipótesis de elasticidad lineal y, mediante simulación numérica, elaboró un modelo del globo ocular íntegro para estudiar qué efecto tenían para la corrección de la miopía las incisiones radiales que se realizan sobre el ojo como parte del proceso quirúrgico.

En el análisis de estos modelos se constata que en general existe uniformidad en considerar la homogeneidad y la isotropía de la córnea para la elaboración de los modelos numéricos desarrollados. Sin embargo, los modelos biomecánicos desarrollados mediante elementos finitos presentan como mayor dificultad la caracterización mecánica del tejido corneal. El tejido corneal es complejo, heterogéneo y lo integran cinco capas; una de ellas es el estroma que constituye el 90% del espesor total corneal. Está integrado por capas o lamelas en las que se encuentran las fibras de colágeno, cuya disposición y distribución en este estroma están conectadas con las propiedades ópticas y biomecánicas de la córnea y pueden admitir distintas orientaciones.

### **Con caracterización mecánica del tejido corneal: direcciones preferenciales, campo de deformaciones y microestructura**

En este contexto se han llevado a cabo varias investigaciones con modelos experimentales con el fin de caracterizar el comportamiento mecánico del tejido corneal dentro de su compleja arquitectura, la que se debe en gran medida a su constitución histológica y su microestructura. Por lo tanto, es fundamental conocer las direcciones preferenciales de las fibras de colágeno, ya que éstas posibilitan modelar la conducta del tejido con mayor precisión y rigor.

El estudio de la orientación preferencial de las fibras de colágeno en el estroma se desarrolló por varios investigadores quienes presentaron diferentes trabajos dirigidos a delimitar la orientación preferencial de estas fibras en el estroma (Boote et al., 2003). Algunos de ellos utilizaron la técnica de difracción de rayos X sobre la córnea sana y/o patológica de seres vivos para presentar mapas vectoriales de orientación y de densidad del colágeno (Hayes et al., 2007).

Elsheukh y Alhasso (2009) realizaron varios ensayos sometiendo a las láminas de colágeno de la córnea a tracción uniaxial en diferentes orientaciones (nasal-temporal, superior-inferior y direcciones oblicuas), lo que facilitó un mejor conocimiento de la anisotropía del tejido corneal y de su comportamiento biomecánico. Sus estudios determinaron que el tejido corneal humano tiene un carácter anisótropo altamente no-lineal y con grandes deformaciones, fundamentado sobre la base de que las fibras analizadas adoptan dos orientaciones preferentes en su zona central: en la dirección horizontal (nasal-temporal) y en la dirección vertical (superior-inferior).

En los modelos de córnea descritos en la literatura especializada se considera en general que el estroma tiene una influencia significativa en el comportamiento del tejido corneal al despreciar la incidencia que la variable "efecto estructural" de las capas más externas (epitelio y membrana de Bowman) y las capas internas (membrana de Descemet y endotelio) tiene en ese comportamiento, criterio que resulta plausible desde una perspectiva estructural, ya que solo la membrana de Bowman posee una rigidez semejante al estroma y tiene fibras de colágeno orientadas de forma aleatoria (Komai & Ushuki, 1991).

En los diversos modelos que se han ido desarrollando (Dupps & Wilson, 2006) esta membrana de Bowman no ha sido tenida en cuenta ya que, a pesar de que su espesor es

mucho menor en comparación con el espesor del estroma (entre 8 y 12  $\mu\text{m}$ , frente a unas 500  $\mu\text{m}$ ), sus propiedades mecánicas no influyen de manera significativa en la córnea según se ha comprobado en los ensayos de tracción uniaxial realizados en córneas donde esta membrana se retiró con anterioridad.

Otros ensayos físicos de inflado realizados por Elsheikh y Wang (2007) consiguieron reproducir el comportamiento biomecánico de córneas de cerdo mediante un modelo tridimensional de elementos tetraédricos, tomando como referencia un modelo anisótropo. En 2012, Dorronsoro et al. realizaron ensayos de inflado del globo ocular humano que proporcionaron curvas de desplazamiento del ápex corneal o de otros puntos de la superficie corneal identificados mediante marcadores pasivos como respuesta ante un incremento de la tensión generada por la presión intraocular de la cámara anterior. Sin embargo, a diferencia de otros ensayos, éste permitió reproducir las condiciones fisiológicas ante un ensayo de tracción uniaxial, aunque no pudo aislarse el comportamiento de la fibra de colágeno en una determinada dirección.

Por otro lado, Pinsky et al. (2005) definieron un modelo de comportamiento anisótropo para la córnea en el cual el equilibrio energético del estroma estaba comprendido por las orientaciones espaciales preferentes de las lamelas contenidas en el estroma, es decir, la utilización de una distribución probabilista de las orientaciones de las fibras de colágeno a través del estroma corneal. En cada lamela se tenía en cuenta la contribución de las fibras de colágeno y de la matriz extracelular, a las que se les otorgaban distintas funciones de densidad de energía de deformación teniendo en cuenta su distinto comportamiento. A la matriz extracelular se le asignaba, por su alto contenido en agua, un modelo isótropo y cuasi incomprensible; a las fibras se le hacía corresponder un modelo exponencial, en dependencia de la orientación.

Posteriormente Pandolfi et al. (2009) desarrollaron nuevos modelos donde se incorporaron a los modelos desarrollados nuevas direcciones espaciales de las fibras de colágeno, entre ellas la circunferencial a nivel limbar. Los modelos experimentales biomecánicos analizados anteriormente son modelos que presentan un comportamiento mecánico hiperelástico. Sin embargo, debemos considerar que trabajamos con tejidos vivos, es decir, un tejido blando que presenta un comportamiento altamente no lineal.

En este aspecto, Gefen et al. (2009) desarrollaron unos nuevos modelos bajo condiciones fisiológicas de presión intraocular (en torno a 15 mmHg), definiendo el comportamiento del tejido corneal como cuasi-lineal. Aunque esta simplificación pueda considerarse, el modelado del tejido debe fundamentarse en modelos de comportamiento hiperelástico ya que aumenta la precisión y el rigor en la reproducción del comportamiento del tejido en cuestión, ya sea con pequeños valores de tensión, entre los que se encuentran las condiciones fisiológicas señaladas, como a mayores valores de presión ocular.

En los últimos años, y al amparo de los avances tecnológicos, se han desarrollado nuevos modelos basados en la definición de un campo de deformaciones o tensiones previas en la morfología del tejido corneal, lo que facilita una mejor aproximación a la geometría base de la córnea en un escenario de ausencia de presión intraocular (Boote et al., 2013), logrando simular unas condiciones fisiológicas *in vivo* en el modelo en cuestión y realizar a posteriori simulaciones más en correspondencia con la realidad.

Recientemente se han desarrollado modelos que fundamentan la modelación del comportamiento del tejido en su microestructura, de manera que la anisotropía corresponde a una distribución probabilista del colágeno en el estroma corneal. El valor de los parámetros que caracterizan el comportamiento del material se estima a través de un proceso de ajuste de las curvas de comportamiento que se confeccionan a partir de los datos que a nivel experimental se obtienen. La fiabilidad de estos modelos de comportamiento depende en gran medida de la nobleza del valor de estos parámetros. De

esta manera, el reciente modelo multiescala desarrollado por Mikula et al. (2014) tiene en cuenta el comportamiento de la estructura de los tejidos a niveles micro, meso y macro.

De forma adicional, la diversidad biológica de las muestras utilizadas, el nivel de hidratación de los tejidos a emplear, las condiciones de carga así como otros parámetros físicos, pueden influir en las técnicas que se emplean para extraer, conservar y realizar ensayos (Hamilton & Pie, 2008) e incidir en los valores de módulo de Young. La literatura científica define que estos valores oscilan en un amplio rango de órdenes de magnitud, variando desde  $0.025 \text{ N mm}^2$  hasta  $17 \text{ N mm}^2$ . El módulo de Young se caracteriza por presentar un comportamiento lineal. Sin embargo, su comportamiento es no-lineal cuando la córnea es sometida a una tensión ocular elevada.

### 3.4. Nuevas tecnologías para el diagnóstico clínico

Gracias a los avances tecnológicos se han desarrollado dos equipos oftalmológicos que permiten medir las propiedades biomecánicas in vivo de la córnea. Por un lado, el equipo denominado Ocular Response Analyzer (Reichert Ophthalmic Instruments, Inc., Depew, New York) (Fig. 5) permite medir determinados parámetros de la córnea que se relacionan con su rigidez (Factor de resistencia corneal) y con su viscoelasticidad (histéresis corneal) (Kotecha et al., 2014) mediante una técnica que produce una aplanación de la córnea cuando es sometida a un soplo de aire a alta velocidad.

**Figura 5. Ocular Response Analyzer (Fuente: [www.reichert.com](http://www.reichert.com))**



Y por otro lado, el denominado Corvis ST (Oculus, Wetzlar, Germany) (Fig. 6). Se trata de un tonómetro de no contacto que permite medir el tiempo, la longitud y la velocidad de aplanación y la amplitud de deformación cuando la córnea se somete a una cierta presión producida a través de un pulso de aire. Los valores obtenidos están relacionados con la deformación y la recuperación de la córnea como un indicador de sus propiedades biomecánicas, es decir, la rigidez o debilidad de la córnea (Smedowski, et al, 2014).

**Figura 6. Corvis ST (Fuente: [www.oculus.es](http://www.oculus.es))**



Sin embargo, hasta la fecha, estos equipos poseen una aplicación eminentemente clínica y los datos obtenidos a partir de éstos no han sido empleados para el desarrollo de modelos biomecánicos mediante elementos finitos.

#### 4. Conclusiones

En la literatura se pueden encontrar modelos biomecánicos basados en métodos numéricos que modelan el comportamiento de la córnea: i) ante un escenario sano o natural, ii) frente a determinadas patologías corneales como alteraciones ectásicas corneales y iii) frente a intervenciones correctivas invasivas o no a las que haya sido sometida la córnea. Sin embargo, se ha observado que ninguna de ellas permite diferenciar correctamente una córnea sana de una enferma, ya que parten de varios errores: por un lado, no se ha propuesto el desarrollo de un modelo geométrico representativo de la verdadera arquitectura de la morfología corneal, tanto de la cara anterior como posterior para córneas sanas y enfermas, sino que se han realizado aproximaciones a geometrías base más un error o residuo representativo de la morfología corneal; y por otro lado, la verdadera cuantificación del módulo de Young en toda la superficie de la córnea, dado que éste presenta una elevada variabilidad en función de las diferentes orientaciones de las fibras a lo largo de toda la geometría corneal.

#### 5. Referencias

- Ahn, S.J., Rauh, W., & Warnecke, H.J. (2001). Least-squares orthogonal distances fitting of circle, sphere, ellipse, hyperbola, and parabola. *Pattern Recognit*, 34, 2283–303.
- Andreassen, T.T., Simonsen, A.H., & Oxlund H. (1980). Biomechanical properties of keratoconus and normal corneal. *Exp. Eye Res.*, 31, 435-441.
- Alkhaldi, W., Iskander, D.R., Zoubir, A.M., & Collins, M.J. (2009). Enhancing the Standard Operating Range of a Placido Disk Videokeratoscope for Corneal Surface Estimation. *IEEE Trans. Biom. Eng.*, 56, 800–809.
- Ares, M., & Royo S. (2006). Comparison of cubic B-spline and Zernike-fitting techniques in complex wavefront reconstruction. *Applied Optics*, 45, 6945–6964.
- Boote, C., Dennis, S., Newton, R. H., Puri, H., & Meek, K. M. (2003). Collagen brils appear more closely packed in the prepupillary cornea: Optical and biomechanical implications. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 44, 2941-2948.
- Boote, C., Dooley, E.P., Gardner, S.J., Kamma-Lorger, C.S., & Hayes, S. (2013) Quantification of Collagen Ultrastructure after Penetrating Keratoplasty – Implications for Corneal Biomechanics. *PLoS ONE*, 8 (7), e68166.
- Boyce, B. L., Jones, R. E., Nguyen, T. D., & Grazier, J. M. (2007). Stress controlled viscoelastic tensile response of bovine cornea. *J Biomech*, 40, 2367-2376.
- Bryant, M. R., & McDonnell, P. J. (1996). Constitutive laws for biomechanical modeling of refractive surgery. *ASME J Biomech Eng*, 118, 473-481.
- Buzard, K. A. (1992). Introduction to biomechanics of the cornea. *Refract Corneal Surg*, 8, 127-138.
- Carvalho, L.A. (2005). Accuracy of Zernike Polynomials in Characterizing Optical Aberrations and the Corneal Surface of the Eye. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 46, 1915-1926.
- Comaish, I.F., & Lawless, M.A. (2002). Progressive post-Lasik keratectasia: biomechanical instability of chronic disease process?. *J. Cataract Refract Surg*, 28, 2206-2213.
- Dai, G. (2006). Comparison of wavefront reconstruction with Zernike polynomials and Fourier coefficients. *Journal of Refractive Surgery*, 22, 943–948.
- Daya, S.M., Hakim, Espinosa-Lagana, M., & Giledi, O. (2007). Keractasia Following Keratorefractive Surface Ablation. *ASCRS abstract*. San Diego.

- Dorronsoró, C., Pascual, D, Pérez-Merino, P., Kling, S., & Susana Marcos. (2012). Dynamic OCT measurement of corneal deformation by an air puff in normal and cross-linked corneas. *Biomedical Optics Express*, 3(3), 473-487.
- Dupps, W. J., & Wilson, S. E. (2006). Biomechanics and wound healing in the cornea. *Experimental Eye Research*, 83, 3199-3202.
- Elsheikh, A., & Wang, D. (2007). Numerical modelling of corneal biomechanical behaviour. *Comput. Methods in Biomech. and Biomed. Eng.*, 10, 85-95.
- Elsheikh, A., & Alhasso, D. (2009). Mechanical anisotropy of porcine cornea and correlation with stromal microstructure. *Experimental Eye Research*, 88, 1084-1091.
- Foster, C.S., & Yakamoto G.K. (1978). Ocular rigidity in keratoconus. *Am. J. Ophthalmol*, 86, 802-806.
- Gefen, A., Shalom, R., Elad, D., & Mandel, Y. (2009). Biomechanical analysis of the keratoconic cornea. *J Mech Behav Biomed Mater*, 2, 224-36.
- Gloster, J., Perkins, E.S., & Pommier, M.L. (1957). Extensibility of strips of cornea and sclera. *British j Ophthalmol*, 41, 103-110.
- Hamilton, Kirsten E, & Pye, David C. (2008). Young's Modulus in Normal Corneas and the Effect on Applanation Tonometry. *Optometry and Vision Science*, 85, 445-450.
- Hayes, S., Boote, C., Tuft, S. J., Quantock, A. J., & Meek, K. M. (2007). A study of corneal thickness, shape and collagen organisation in keratoconus using videokeratography and X-ray scattering techniques. *Experimental Eye Research*, 84, 423-434.
- Iskander, R., Collins, M.J., & Davis, B. (2001). Optimal modeling of corneal surfaces with Zernike polynomials. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 48, 87-95.
- Iskander, R, Morelande, M.R., Collins, M.J., & Davis, B. (2002). Modeling of corneal surfaces with radial polynomials. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 49, 320-328.
- Jue, D., & Maurice, D. (1986). The mechanical properties if rabbit and human cornea. *J. Biomechanics*, 19, 874-854.
- Kezirian, G.M., & Gremillion, C.M. (1995) Automated lamellar keratoplasty for the correction of hyperopia. *J. Cataract Surg*, 21, 386-392.
- Klyce, S. D, Karon, M. D., & Smolek, M.K. (2004). Advantages and disadvantages of the Zernike expansion for representing waveaberration of the normal and aberrated eye. *J. Refractive Surgery*, 20, S537-S541.
- Komai, Y., & Ushiki, T. (1991). The three-dimensional organization of collagen fibrils in the human cornea and sclera. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 32, 2244-2258.
- Kotecha, A., Russell, R.A., Sinapis, A., Pourjavan, S., Sinapis, D., & Garway-Heath D.F. (2014). Biomechanical parameters of the cornea measured with the Ocular Response Analyzer in normal eyes. *BMC Ophthalmol.* 14:11
- Mikula, E., Hollman, K., Chai, D., Jester, J.V., & Juhasz T. (2014). Measurement of Corneal Elasticity with an Acoustic Radiation Force Elasticity Microscope. *Ultrasound Med Biol.* In Press.
- Navarro, R., Gonzalez, L., & Hernández, J.L. (2006). Optics of the average normal cornea from general and canonical representations of its surface topography. *Journal of the Optical Society of America A: Optics, Image Science, and Vision*, 23, 219-232.
- Nash, I.S., Greene, P.R., & Foster, C.S. (1982). Comparisons of mechanical properties of keratoconus and normal corneas. *Exp Eye Res*, 35, 413-423.
- Pandolfi, A., Fotia, G., & Manganiello, F. (2009). Finite element simulations of laser refractive corneal surgery. *Engineering with Computers*, 25, 15-24.
- Pinheiro, M.N., Bryant, M.R. Tayanopoir, R., Nassaralla, B.A., Wee W.R., McDonnell P.J. (1995). Corneal integrity after refractive surgery. Effects of radial keratotomy and mini-radial keratotomy. *Ophthalmology*, 102, 297-301.
- Pinsky, P. M., & Datye, V. (1991). A microstructurally-based finite element model of the incised human cornea. *J Biomech*, 24, 907-922.

- Pinsky, P. M., Van der Heide, D., & Chernyak, D. (2005). Computational modeling of mechanical anisotropy in the cornea and sclera. *J Cataract refract surg*, 31, 36-145.
- Rabinowits, Y.S. Keratoconus. *Surv. Ophthalmol*, 42, 297-319.
- Roberts, C. (2000). The cornea is not a piece of plastic. *J. Refract. Surg*, 16, 407-413.
- Schneider, M., Iskander, D.R. & Collins, M.J. (2009). Modeling Corneal Surfaces With Rational Functions for High-Speed Videokeratometry Data Compressions. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 56, 493–499.
- Smedowski, A., Weglarz, B., Tarnawska, D., Kaarniranta, K., & Wylegala E. (2014). Comparison of three intraocular pressure measurement methods including biomechanical properties of the cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci.*, 55, 666-673
- Smolek, M.K., & Klyce, S.D. (2003). Zernike polynomial fitting fails to represent all visually significant corneal aberrations, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 44, 4676–4681.
- Smolek M.K., & Klyce, S.D. (2005). Goodness-of-prediction of Zernike polynomial fitting to corneal surfaces, *J. Cataract Refract. Surg.*, 31, 2350–2355.
- Velinsky, S. A. (1992). On the computer-aided and optimal design of keratorefractive surgery. *Refractive Corneal Surgery*, 8, 173-183.
- Vito, R. P., Shin, T. J., & McCarey, B. E. (1989). A mechanical model of the cornea: The effects of physiological and surgical factors on radial keratotomy surgery. *Refract. Corneal Surg.*, 5, 82-88.
- Wang, J.Q., Zeng, Y.L., & Li, X.Y. (2000). Influence of some operational variables on the radial keratotomy operation. *Br J. Ophthalmol*, 81, 651-653.
- Wang,L., Chernyak, D., Yeh, D., & Koch, D.D. (2007). Fitting behavior of Fourier transform and Zernike polynomials. *J. Cataract Refract. Surg.*, 33, 999–1004.
- Who, S.L.Y., & Kovayasky, A.S. (1972). Non lineal material properties of intact cornea and sclera, *Exp Eye Res*, 14, 29-39.
- Yasuda, A., Yamaguchi, T., & Ohkoshi, K. (2003). Changes in corneal curvature in accommodation. *J Cataract Surg*, 29, 1297-1301.
- Yoon, G., Pantanelli, S., & MacRae, S. (2008). Comparison of Zernikeand Fourier wavefront reconstruction algorithms in representing corneal aberration of normal and abnormal eyes. *J. Refractive Surgery*, 24, 582–590.