

Indicadores de Severidad de la Craneosinostosis No Sindrómica: Cuantificación de Malformaciones Sagitales y Metópicas

S. Ruiz-Correa*
Y. Campos-Silvestre**

*Departamento de Cómputo
Matemático. Centro de
Investigación en Matemáticas
(CIMAT).

**Facultad de Informática de
la Universidad Complutense
de Madrid.

RESUMEN

En este trabajo se presenta un nuevo conjunto de *indicadores de severidad* que combinan diversos rasgos craneales para cuantificar las craneosinostosis aisladas de tipo sagital y metópica. La utilidad de los indicadores se evaluó examinando las tomografías computarizadas del cráneo de un grupo de infantes afectados por craneosinostosis aislada y un grupo de infantes no afectados. La base de datos contiene estudios de 90 pacientes con craneosinostosis sagital, 40 con craneosinostosis metópica y 60 pacientes no afectados. Los indicadores de severidad se obtienen a partir de un conjunto de *índices de severidad* por medio de un método estadístico de regresión logística regularizada conocido como red elástica. Los índices de severidad son medidas univariadas de forma que se calculan a partir de tres planos de análisis. Los planos se estiman a partir de referencias anatómicas cerebrales radiológicamente identificables. El desempeño de los indicadores se midió estimando el *grado de separación lineal* (GSL), que cuantifica la capacidad de un indicador para distinguir cráneos sagitales o metópicos de cráneos no afectados. Los indicadores de severidad propuestos alcanzan un GSL del 95.83% y 98.9% en las poblaciones sagitales vs. controles y metópicos vs. controles, respectivamente. Los resultados obtenidos en este trabajo sugieren que es posible construir indicadores multivariados de severidad que son clínicamente reproducibles y cuantifican efectivamente aspectos de la morfología craneal codificada por medio de un conjunto de índices de severidad.

Palabras clave: craneosinostosis primaria, escafocefalia, trigonocefalia, sinostosis metópica, sinostosis sagital, indicador de severidad, índice de severidad, calvario y análisis de forma.

Correspondencia:
 Salvador Ruiz Correa
 Área de Ciencias de la
 Computación Centro de
 Investigación en Matemáticas
 Jalisco s/n Mineral de
 Valenciana Guanajuato, GTO
 36000
 Correo electrónico:
 src@cimat.mx

Fecha de recepción:
 18 de Diciembre de 2012
Fecha de aceptación:
 28 de Junio de 2013

ABSTRACT

This work develops a new set of severity scores that combine several cranial features in order to quantify sagittal and metopic craniosynostosis. Computed tomography head scans were obtained from 90 children affected with single-suture sagittal synostosis, 40 children with single-suture metopic synostosis, and 60 age-matched nonsynostotic controls. Tridimensional reconstructions of the skull were used to trace image analysis planes defined in terms of skull-base plane and internal landmarks. For each patient, a new set of descriptive measures or *severity indices* of skull shape malformation were computed. A statistical classification approach (regularized logistic regression) was used for combining individual severity indices into summarizing *severity scores*. The linear separation index that measures the ability of a classification function to separate the affected (sagittal or metopic) and nonsynostotic populations was used to evaluate the severity scores. The proposed scores are sensitive measures of the calvarial malformation that achieve linear separation indices of 95.83% and 98.9% for sagittal vs. control and metopic vs. control populations, respectively. As opposed to individual severity indices, the summarizing severity scores encapsulate a number of distinctive calvarial features associated with sagittal and metopic synostoses crania. The proposed scores enable quantitative analysis in clinical settings of skull features observed in isolated sagittal and metopic synostoses that may not be accurately detected by separate analysis of individual severity indices.

Keywords: isolated craniosynostosis, scaphocephaly, trigonocephaly, metopic synostosis, sagittal synostosis, severity indices, shape analysis.

INTRODUCCIÓN

La craneosinostosis es la fusión prematura de una o más suturas del calvario que separan las placas de hueso que forman la bóveda del cráneo [1]. En infantes que se desarrollan normalmente, el cerebro crece gradualmente dentro del cráneo gracias a que las suturas se encuentran abiertas. En niños que padecen craneosinostosis, el cierre precoz de una o más suturas restringe la expansión del cráneo en dirección perpendicular a la(s) sutura(s) cerrada(s) y produce un crecimiento compensatorio en la dirección de las suturas que se encuentran abiertas. En infantes afectados, este proceso anormal altera severamente la forma del cráneo e incrementa significativamente la probabilidad de deficiencias cognitivas, así como discapacidades del lenguaje

y del aprendizaje. Actualmente, el único tratamiento efectivo para la craneosinostosis es el remodelado quirúrgico del cráneo, que típicamente se efectúa durante las primeras semanas de vida [1].

La craneosinostosis primaria (o aislada) es la más común de las sinostosis. En Estados Unidos, se ha estimado que esta enfermedad afecta 1 de cada 2,500 niños recién nacidos [2]. Entre las craneosinostosis primarias más frecuentes se encuentran la sagital y la metópica [3]. La sinostosis sagital produce escafocefalia y se caracteriza por un cráneo largo y estrecho, con prominencias frontales y occipitales. La craneosinostosis metópica produce una cabeza triangular, caracterizada por una cresta que sobresale de la frente, un angostamiento

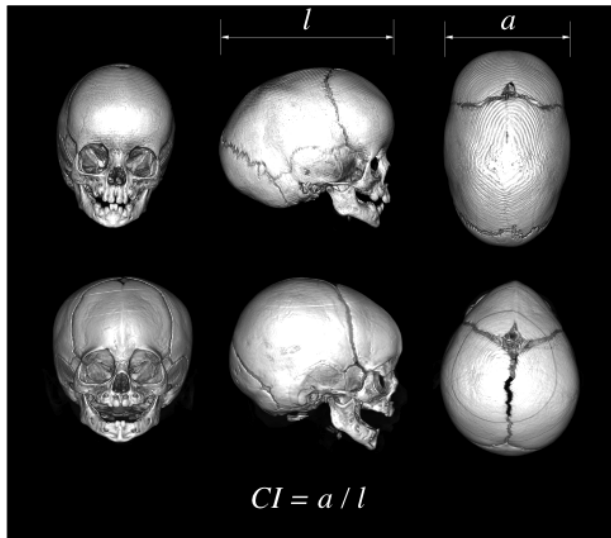


Figura 1. Reconstrucciones volumétricas de cráneos afectados por la craneosinostosis primaria. En el primer renglón se observa un cráneo con sinostosis sagital y en el segundo un cráneo con sinostosis metópica. La longitud craneal (l) se define como la distancia de la glabella al opistocráneo (G-OP), mientras que el ancho craneal (a) es la distancia del euryon a el euryon (EU-EU).

frontotemporal y un diámetro biparietal anormal. Reconstrucciones volumétricas de cráneos afectados con craneosinostosis sagital y metópica se muestran en la Figura 1.

La tomografía computarizada (TC) es la herramienta diagnóstica comúnmente utilizada para detectar el cierre prematuro de las suturas craneales. En la práctica clínica, la evaluación de la severidad de la malformación es de carácter descriptivo y se basa esencialmente en la inspección y categorización visual de las imágenes de TC. Las alteraciones en la morfología craneal se describen generalmente en forma cualitativa. A la fecha, no existe una metodología clínica estándar que tome en cuenta los diversos aspectos de la morfología craneal para: a) establecer grados de severidad de una malformación específica, y b) cuantificar diferencias entre cráneos con malformaciones médicamente diferenciadas y cráneos normales.

En este trabajo se presenta un conjunto de mediciones univariadas o *índices de severidad* para cuantificar malformaciones sagitales y metópicas aisladas. Los índices incluyen entre

otras, medidas de volumen, de distancia lineal y la forma de contornos. Estos índices se combinan por medio de métodos estadísticos para calcular *indicadores de severidad* de dismorfología craneal que se observan frecuentemente en pacientes con craneosinostosis sagital y metópica. Aquí se prueba la hipótesis de que los indicadores de severidad propuestos son capaces de separar la población de infantes afectados de la población de infantes no afectados con GSLs superiores al 90% y se sugiere además que los resultados obtenidos son reproducibles en aplicaciones clínicas.

ANTECEDENTES

La investigación en craneosinostosis requiere de métodos efectivos para medir la forma de un cráneo. Por esta razón, se han desarrollado metodologías basadas en mediciones univariadas que permiten cuantificar algunos aspectos de la dismorfología craneal. Estos métodos han sido usados hasta ahora para medir la severidad de malformaciones preoperatorias [4], para comparar la evolución y el resultado de diferentes procedimientos quirúrgicos [5] y para estudiar posibles relaciones causales entre la malformación craneal y el estado neurofisiológico de los niños afectados.

La mayoría de estos métodos construyen índices a partir de distancias lineales, ángulos entre referencias anatómicas definidas, el volumen intracraneal, o descriptores de forma obtenidos a partir de contornos del cráneo. Por ejemplo, nosotros hemos propuesto nuevos índices de severidad de escafocefalia y trigonocefalia para sinostosis sagital y metópica generados a partir de mediciones de contornos del cráneo basados en referencias anatómicas cerebrales [6,7]. Otros investigadores han definido los índices de severidad para predecir el resultado de terapias usando medidas del volumen intracraneal [8], del índice cefálico, de la longitud del radio intercoronal e interparietal, de la distancia lineal intercoronal e intraorbital, la razón de la distancia intercantal y la distancia medio facial [9,10]. Estas cuantificaciones de severidad han sido exitosamente usadas por varios investigadores. Sin embargo, excepto por

los trabajos de Richtsmier y colaboradores [11], su aplicación se ha concentrado en el análisis individual de cada índice en el contexto de pruebas de hipótesis o análisis de regresión lineal univariadas. En este sentido, se ignora el carácter multivariado de las anomalías morfológicas observadas en las craneosinostosis sagitales y metópicas. El análisis conjunto de los índices toma en consideración la existencia de posibles asociaciones entre diversos rasgos de la morfología craneal que pueden ser importantes para caracterizar formas de cráneo sinostótico y diferenciarlas de cráneos no afectados. El análisis individual de los índices de severidad se basa en la suposición de que los diferentes índices son estadísticamente independientes, situación que ocurre de manera poco frecuente en la práctica.

MATERIALES Y MÉTODOS

Pacientes. En este trabajo se considera una base de datos que se compone de 190 estudios retrospectivos de niños afectados por craneosinostosis primaria y de pacientes no sinostóticos (control). En la base de datos, 90 estudios corresponden a cráneos de pacientes con sinostosis sagital, 40 con sinostosis metópica, y 60 corresponden a cráneos de pacientes no afectados. Los pacientes no afectados fueron escaneados por padecimientos no relacionados con la forma craneal (por ejemplo, trauma craneal). Todos los estudios considerados en este trabajo de TC fueron obtenidos de pacientes que fueron referidos por proveedores primarios de

cuidados médicos al Children's National Medical Center (CNMC) en Washington, DC y fueron evaluados por un radiólogo experto, el Dr. Raymond W. Sze, Jefe del Departamento de Radiología Diagnóstica del CNMC. Los pacientes no afectados que fueron excluidos del estudio dieron indicios clínicos de una malformación craneal y mostraron en su TC algún tipo de anomalía (como la plagiocefalia deformativa posterior). En el grupo de pacientes afectados por craneosinostosis sagital, 81% son niños y 19% niñas con una edad promedio de 4.8 meses. En el grupo de pacientes con craneosinostosis metópica, 33% son niñas y 67% niños con una edad promedio de 5.3 meses. En el grupo de controles, 61% son niños y 39% niñas con un promedio de edad de 5.6 meses.

Los pacientes afectados elegibles para el estudio debían satisfacer los requerimientos siguientes: 1) tener diagnóstico de craneosinostosis primaria confirmada con un estudio de TC; 2) no tener cirugía craneal reconstructiva; y 3) ser menores a 30 meses de edad. Los criterios de exclusión considerados fueron: 1) nacimiento prematuro (antes de la semana 34 de gestación); 2) presencia de una condición médica o neurológica mayor (defectos cardíacos, convulsiones, parálisis cerebral, enfermedades serias que requieren intervención quirúrgica); 3) la presencia de tres o más malformaciones craneales menores definidas en términos de los criterios establecidos por Leppig y sus colaboradores [1]; 4) presencia de malformaciones mayores.

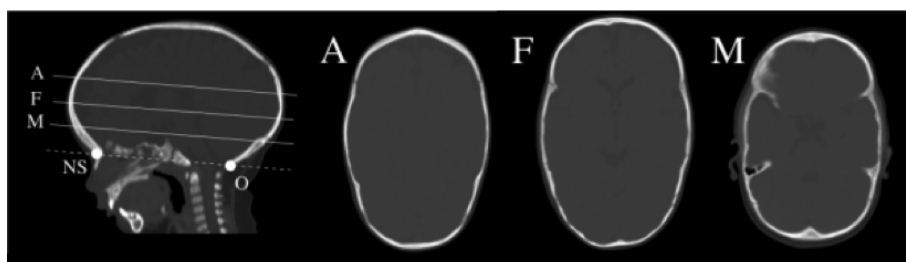


Figura 2. Los contornos de forma se calculan a partir de imágenes de TC calculadas en tres planos (A, F y M). Los planos son paralelos al plano que define la base del cráneo, que contiene a la recta definida por la sutura nasal (NS) y el opisthion (O). El plano M está localizado en el nivel del diámetro máximo del cuarto ventrículo, el plano F está localizado a la altura de la foramina de Monro, y el plano A sobre la superficie del ventrículo lateral.

Métodos de medición. Los índices de severidad propuestos en este trabajo se calcularon a partir de contornos de forma que se obtienen a partir de imágenes de TC.

Las imágenes corresponden a tres planos definidos por medio de referencias anatómicas localizadas en estructuras cerebrales (Figura 2).

Los planos se trazaron manualmente en forma paralela a la base del cráneo definida en la parte anterior en términos de la sutura nasal frontal, y el opistion en la parte posterior. El plano A se encuentra localizado en la parte superior del ventrículo lateral, el plano F en la foramina de Monro, y el plano M, a nivel de la dimensión mayor del cuarto ventrículo. El trazado de los planos fue realizado por un radiólogo especialista (Raymond W. Sze) por medio de un visualizador de imágenes de TC (Osirix v 3.6 para Mac OS X).

Los estudios de tomografía computarizada fueron obtenidos con un escáner de 16 detectores (GE LigthSpeed) que produce imágenes isotrópicas 3D con una resolución de 0.5 mm. Las imágenes generadas se almacenaron en formato DICOM. A partir de las imágenes de TC se utilizaron métodos estándar de segmentación de imágenes para extraer la imagen del hueso de cráneo (Figura 3a) y calcular el contorno de forma craneal (Figura 3b).

La segmentación del hueso se llevó a

cabo utilizando un algoritmo que consiste en tres etapas. En la primera etapa se utilizó una metodología de segmentación de hueso basada en el trabajo de Calder y colaboradores [12]. En la segunda etapa, un radiólogo experto (RWS) revisó visualmente cada segmentación automática con el objeto de corregir manualmente posibles errores. Finalmente, el contorno del cráneo que se utiliza para el análisis se obtuvo por medio de un algoritmo de extracción de contornos que está disponible en el visualizador Osirix.

El origen del contorno (Figura 3b) se define a partir del centroide (O) del área encerrada por el contorno. Los puntos que forman el contorno se representan en coordenadas polares (ρ, θ) donde, ρ es la distancia axial del origen al punto p (segmento Op) y θ es el ángulo que se forma entre el segmento Op y el eje polar Om . Note que el contorno de forma está normalizado por la longitud de la cabeza (es decir, $\rho = r/\alpha$, Figura 3b). Las coordenadas polares del contorno de forma también se graficaron en un sistema cartesiano (Figura 3c). La representación cartesiana es útil porque nos permite calcular algunos de los índices de severidad que se utilizan en este trabajo. Se describe a continuación los métodos para obtener los índices de severidad que permiten cuantificar la craneosinostosis sagital y metópica.

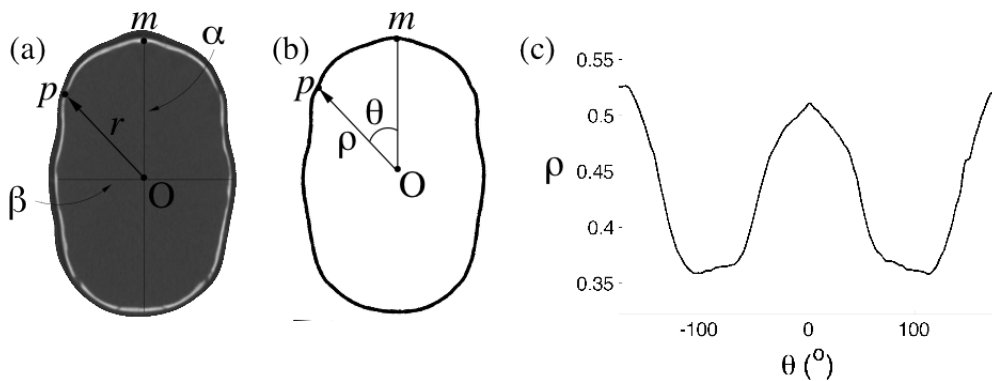


Figura 3. (a) Se utilizan técnicas estándar de procesamiento de imágenes para segmentar el hueso de las imágenes de TC y para calcular el contorno en (b), cuyo origen está definido por el centroide (O). El contorno se representa en coordenadas polares (r, θ) en (a). La coordenada r es la distancia axial del origen al punto p (longitud del segmento de línea Op). La coordenada θ es el ángulo que forma el segmento de línea Op con el eje polar Om . Las coordenadas normalizadas (ρ, θ) (con $\rho = r/\alpha$) en (b) se muestran en la representación cartesiana θ vs. ρ en (c). Note que la constante de normalización se define como la longitud de la cabeza α . El ancho de la cabeza se denota como β .

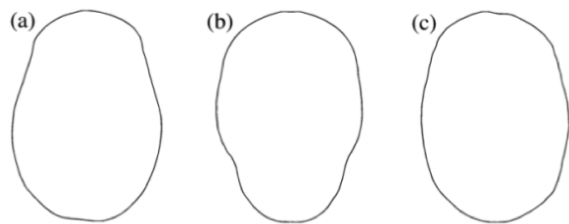


Figura 4. Contornos de forma de cráneo de infantes afectados por sinostosis sagital. Note que los contornos difieren significativamente pero los valores numéricos del SSI-A son muy similares (71.05%, 70.0%, y 70.53%, respectivamente).

Índice de severidad para cuantificar craneosinostosis sagital

Índice de severidad de escafocefalia. El grado de severidad de la craneosinostosis sagital es comúnmente cuantificada por medio del llamado índice cefálico. El índice cefálico (CI, por sus siglas en Inglés), fue usado por primera vez en 1842 por la anatomista sueca Andrea Retzius. El CI es la razón del ancho y el largo del cráneo. Un ejemplo de cálculo del CI se muestra en la Figura 1. La longitud craneal se define como la distancia de la glabella al opistocráneo (G-OP) y el ancho craneal es la distancia de euryon al euryon (EU-EU). Por otro lado, los índices de severidad de la escafocefalia (SSI por sus siglas en Inglés) se calculan como la razón entre el ancho y el largo de la cabeza medido en cada uno de los planos de análisis descritos con anterioridad. Se obtienen así los índices: SSI-A, SSI-F y SSI-M que mejoran significativamente la exactitud y sensibilidad estadísticas del CI para distinguir entre cráneos escafocefálicos y cráneos normales [6]. El CI y los SSIs se utilizan frecuentemente para cuantificar escafocefalia, sin embargo, estas medidas no capturan las variaciones morfológicas que se pueden observar en cráneos afectados por sinostosis sagital. Considere por ejemplo los contornos de cráneos sinostóticos sagitales medidos en el plano A de la Figura 4. Los SSI-As de estos cráneos son similares (71.05%, 70.0% y 70.53%, respectivamente).

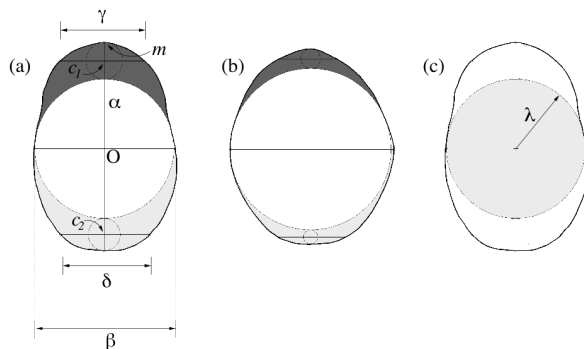


Figura 5. Cálculo de los índices FSI y OSI. Los contornos de forma calculados en el plano A para: (a) un cráneo afectado por craneosinostosis sagital y (b) un cráneo no afectado. Se trazan dos segmentos de línea perpendiculares que corresponden a la longitud de la cabeza (α) y al ancho de la misma (β). El segmento de línea α interseca dos puntos: el centro de masa (O) y un punto del contorno localizado en la posición de la sutura metópica (m). El segmento de línea β interseca al segmento α en el punto O . Un círculo de radio máximo se construye dentro del contorno de forma. El círculo divide al contorno en tres regiones. Un círculo de radio máximo se traza dentro de las regiones sombreadas en gris claro y gris oscuro. Se traza un segmento de línea γ (resp. δ) que interseca el centro del círculo c_1 (resp. c_2) en la región gris (resp. gris claro). Note que los segmentos de línea γ y δ son perpendiculares al segmento de línea α . El FSI y el OSI se calculan como γ/α y δ/α , respectivamente. (c) El índice de circularidad (CRI) se define como la razón entre el área $\pi\lambda^2$ del círculo circunscrito de radio máximo centrado en O y área encerrada por el contorno de forma.

Sin embargo, los tres son morfológicamente distintos. Este ejemplo sugiere que la caracterización morfológica de un cráneo sinostótico requiere el uso de más de un índice de severidad [12].

Índices de severidad frontal, occipital, frontoparietal y occiparietal. Captier y colaboradores definen el índice frontal como la relación entre la longitud del cráneo al nivel de las protuberancias frontales y la longitud de la cabeza [14]. De manera semejante, el índice occipital se define como la relación entre el squama occipital y la longitud de la

cabeza. Los índices frontal y occipital se calculan manualmente a partir de vistas coronales del cráneo. Captier usó estos índices para demostrar heterogeneidad en la sinostosis sagital permitiendo dos subtipos de malformaciones craneales identificadas como estenocefalia y leptocefalía [14]. Estos índices motivaron el desarrollo de los índices de severidad frontal y occipital (FSI y OSI por sus siglas en Inglés, respectivamente) que se proponen en este trabajo. Estos índices se calculan en forma automatizada a partir de los contornos de forma calculados en los planos A, F y M. A continuación se describe el proceso para calcular los índices FSI y OSI para el plano A, de manera semejante se calculan los índices de los niveles F y M.

El cálculo de estos índices se realiza de la manera siguiente: se trazan dos segmentos perpendiculares de línea correspondientes a la longitud α y el ancho de β de la cabeza (Figura 5a). El segmento de longitud α interseca dos puntos: el centro de masa (O) y el punto en el contorno de forma localizado en la posición de la sutura metópica (m). El segmento de línea β interseca al segmento α en el punto O . Al interior del contorno de forma se construye un círculo de radio máximo con centro en O . Este círculo divide el contorno en 3 regiones

como se ilustra en la Figura 5a. En las regiones sombreadas se circunscriben pequeños círculos c_1 y c_2 de radio máximo. El segmento γ interseca el centro del círculo c_1 , mientras que el segmento δ interseca el centro del círculo c_2 . Note que γ y δ son perpendiculares al segmento α . El FSI y el OSI se calculan como γ/α y δ/α , respectivamente. Observe que los índices FSI y OSI pueden calcularse de los contornos de forma de cráneos normales y sagitales (Figura 5b), mientras que los índices de Captier solo pueden calcularse para los cráneos sagitales. Adicionalmente definimos, el índice frontoparietal y el índice occipitoparietal (FPI y OPI por sus siglas en Inglés) como γ/β y δ/β , respectivamente (Figura 5a y 5b).

Índice de circularidad (CRI por sus siglas en Inglés). El CRI se define como la razón entre el área $\pi\lambda^2$ del círculo circunscrito de radio máximo centrado en O y área encerrada por el contorno de forma, como se muestra en la Figura 5c. Si bien la forma de un cráneo no afectado no es circular en general, su similitud geométrica con un círculo es mayor que la de un contorno sagital. Esta observación sugiere que los contornos sagitales deben tener valores de CRI significativamente más pequeños que los valores de CRI de cráneos no afectados.

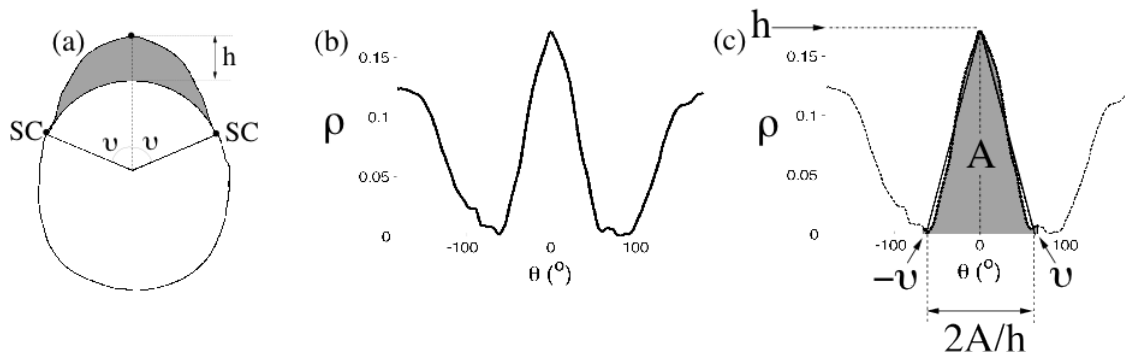


Figura 6. (a) Contorno de forma de un cráneo afectado con sinostosis metópica. La posición de las suturas coronales se indican en el contorno con la etiqueta SC. (b) Representación polar del contorno de forma en (a). El índice de severidad de trigonocefalia (TSI) se calcula usando la base de un triángulo isósceles que aproxima el perfil de la representación cartesiana. La base b se calcula como $2A/h$, en donde A es el área (sombreada) bajo la curva en el intervalo $[-\nu, \nu]$, donde ν vale 67° (c) Triángulo ajustado al contorno de forma. Note que la base del triángulo se localiza en el nivel ρ_{min} , donde ρ_{min} es el mínimo de la curva representando el contorno de forma.

Compacidad y momentos de un contorno.

La compacidad y los momentos de forma son medidas estándar ampliamente usadas en análisis de imágenes biomédicas [13]. Este trabajo adapta la compacidad y los momentos de un contorno de forma para cuantificar malformaciones causadas por sinostosis sagital y metópica. La compacidad (COI) mide la eficiencia de un contorno de forma para encerrar una cierta área [13]. Se define comúnmente como $COI = P^2/(4\pi A)$, donde P es el perímetro del contorno y A es el área contenida, respectivamente. El valor de la compacidad crece conforme el área disminuye, para un valor fijo del perímetro. Note que un círculo tiene compacidad 1, lo que sugiere que contornos de cráneos sagitales toman valores de COI significativamente diferentes a 1, mientras que los contornos de cráneos no afectados tienden a tomar valores cercanos a 1. Los momentos de un contorno de forma se calculan a partir de las distancias del contorno al centroide de la región encerrada por el mismo (Figura 3a). Por ejemplo, considere las distancias del centro del círculo a los puntos de la circunferencia correspondiente. Todas las distancias son iguales al radio del círculo que a su vez, es igual al valor de la distancia media; como consecuencia, la varianza es igual a cero. Por otra parte, para formas más complejas, las distancias varían considerablemente, lo que resulta en un valor de varianza diferente de cero. Por esta razón, la varianza y momentos de alto orden pueden ser usados como indicadores de la complejidad de la forma. En este estudio se utilizan el primer y el segundo momento de la distancia al centroide (media y varianza) para cuantificar formas de cráneo. El índice de la media y la varianza se identifican como MI y VI respectivamente. Fórmulas para calcular el MI y el VI pueden encontrarse en el texto escrito por Rangayyan [13].

Índices de severidad para creneosinostosis metópica

Índice de severidad de trigonocefalia (TSI por sus siglas en Inglés). El TSI es la medida de ajuste de un triángulo al contorno de forma de

un cráneo metópico (Figura 6). Un cráneo con trigonocefalia no es estrictamente triangular, el grado de aproximación a esta forma geométrica refleja un grado de severidad de la malformación. Medir el TSI esencialmente involucra ajustar a un triángulo isósceles a la representación polar de un contorno de forma. Para ajustar un triángulo isósceles, se define A en la Figura 6c como el área (sombreada) bajo la curva en el intervalo $[-\nu, \nu]$, donde ν vale 67° . Este valor de ν fue seleccionado para maximizar el desempeño de una función de clasificación que discrimina entre contornos de forma metópicas y contornos de cráneos de control [7]. El valor de ϵ corresponde a la posición promedio (ángulo polar) de las suturas coronales (SCs) medidas en la población de formas metópicas. El área A bajo la curva se calcula utilizando integración numérica (método trapezoidal). La altura del triángulo h corresponde al valor de la curva en la abscisa $\theta = 0$ (posición aproximada de la sutura metópica en el contorno). El TSI se define como la base del triángulo b que se calcula como $b = 2A/h$. Una descripción más detallada de TSI puede ser encontrada en los trabajos de Ruiz-Correa [6,7].

Este estudio también considera un índice de curvatura (CS, por sus siglas en Inglés). Esta medida representa el grado de deformación del cráneo al nivel de la sutura metópica. La descripción detallada de un método para calcular de manera robusta la curvatura de un contorno puede encontrarse en los trabajos de Manay [15]. Los índices de severidad frontal, occipital, frontoparietal y occiparietal (en los planos A, F y M) también fueron calculados para los cráneos metópicas.

Grado de separación lineal

La capacidad de discriminación de los índices de severidad para distinguir entre cráneos sinostóticos y cráneos no afectados puede medirse por medio de métodos de análisis de discriminación lineal (ADL)[16]. Esta técnica estadística permite calcular una regla de clasificación (o clasificador) que separa de la mejor manera dos poblaciones representadas por una o más variables. El ADL está estrechamente

relacionado al análisis de regresión lineal, el cual permite expresar una variable dependiente numérica como una combinación lineal de un conjunto de variables independientes. Sin embargo, en el caso de clasificación lineal, la variable dependiente es una variable categórica.

La habilidad de un clasificador lineal para separar dos poblaciones se mide usando el GSL, que se define como la exactitud del clasificador para discriminar correctamente entre dos poblaciones para datos nunca antes vistos. Por ejemplo, una exactitud del 95% significa que el clasificador predice correctamente el 95% de los ensayos de clasificación. Cuando la cantidad de datos disponibles es pequeña, el GSL se puede estimar utilizando métodos de validación cruzada [16].

Indicadores de severidad

Los indicadores de severidad para cuantificar la craneosinostosis sagital o metópica se calculan a partir de los índices de severidad univariados, que se presentaron en las secciones precedentes, por medio del algoritmo siguiente:

1. Se genera un conjunto de datos de tamaño N , $\{(x_1, y_1), \dots, (x_N, y_N)\}$, en donde los x_i son vectores de D dimensiones (vectores de rasgos), que representan un cráneo y cuyas componentes corresponden a cada uno de los índices de severidad previamente descritos (27 para cráneos sagitales y 30 para cráneos metópicos; ver Tablas 1 y 2). Las y_i son etiquetas que toman valor 0 o 1. La etiqueta 1 identifica cráneos sinostóticos (sagital o metópico) y la etiqueta 0, cráneos no afectados.
2. A partir del conjunto de datos, se construye un clasificador lineal capaz de predecir la etiqueta asociada a un vector de datos x_n nunca antes visto. Este objetivo se logra por medio de una técnica de regresión logística regularizada conocida como red elástica [17].
3. El *indicador de severidad* (IS) del vector x_n , que representa un cráneo sinostótico, se define como la distancia perpendicular

de x_n al hiperplano (función discriminante) definido por el clasificador obtenido en el paso anterior. Dicho hiperplano divide el espacio en dos regiones: la región de cráneos sinostóticos y la región de cráneos no afectados. Es decir, todos los vectores ubicados en una región específica, toman la etiqueta asociada a dicha región. Por ejemplo, si el vector de rasgos se ubica en la región de cráneos sinostóticos y la distancia al hiperplano separador es muy grande, entonces es claro que el cráneo asociado a dicho vector es muy diferente a un cráneo normal y la sinostosis es mucho más severa que la de un cráneo cuyo vector de rasgos se encuentra a una distancia perpendicular al hiperplano pequeño.

Es importante destacar que, en general, el clasificador construido en el paso 2 no produce un GSL del 100%. Es decir, el clasificador puede clasificar incorrectamente un cráneo sinostótico nunca antes visto. Esto significa que la malformación (cuantificada en términos de los índices de severidad utilizados) resultó en un cráneo que no es muy diferente de un cráneo normal, a pesar de que la sutura fusionada es patente. Un objetivo importante consiste en construir un clasificador que posea un GSL lo más cercano posible al 100%.

Regresión logística regularizada [17]. En la construcción de los indicadores de severidad se utiliza un método estándar en el reconocimiento estadístico de patrones relacionado con la regresión logística. La regresión logística es un método para construir clasificadores que utiliza un modelo lineal generalizado para hacer predicciones. En la regresión logística la probabilidad de que un cráneo sea clasificado como perteneciente a una clase específica es una función de los índices de severidad que tiene la forma siguiente:

$$p(y|x, y) = \frac{1}{1 + \exp(-y(w^T x + w_0))}, \quad (1)$$

en donde el vector x tiene como componentes los índices de severidad, y es la etiqueta correspondiente, w contiene los coeficientes que ponderan las componentes de x , y w_0 es una

constante. Las variables w , y w_0 son los parámetros del modelo que se pueden obtener de manera óptima minimizando el logaritmo de la verosimilitud, a partir de un conjunto de entrenamiento de M muestras

$$(w_0^*, w^*) = \min_{w_0, w} l(w_0, w), \quad (2)$$

en donde la función de costo está dada por

$$l(w_0, w) = \sum_{n=1}^M \log(1 + \exp(-y_n(w^T x_n + w_0))) \quad (3)$$

y y_n es la etiqueta que identifica al cráneo representado por x_n .

Cuando la dimensionalidad de los datos D es grande y el número de datos es reducido, el modelo de regresión logística resulta en sobreajuste [17]. Para resolver el problema de sobreajuste, la función de costo anterior se puede modificar de la manera siguiente:

$$l(w_0, w) = \sum_{n=1}^M \log(1 + \exp(-y_n(w^T x_n + w_0))) + \xi P_\eta(w, w_0) \quad (4)$$

en donde

$$P_\eta(w, w_0) = \frac{(1 - \eta)}{2} \|W\|_2^2 + \eta \|W\|_1 \quad (5)$$

$W = (w, w_0)$, $(1 - \eta)/2$ es el coeficiente de la norma L_2 de W y $\eta \in [0, 1]$ es el coeficiente de la norma L_1 de W . El modelo de la ecuación (4) se conoce como red elástica [18]. Ello se debe a que cuando $\eta = 1$ la solución corresponde a la obtenida con regresión logística tipo lasso; y cuando $\eta = 0$, la solución corresponde a la obtenida con regresión logística tipo ridge, que es útil cuando las componentes de los vectores x_n están altamente correlacionadas [19]. Además de resolver el problema de sobreajuste, la regresión con una red elástica reduce el tipo de predictores del modelo lineal generalizado, permitiendo la identificación de predictores importantes. Los valores de η pueden variar en el intervalo de 0 a 1 para explorar la manera en que los diferentes predictores contribuyen al clasificador.

Indicador de severidad. El indicador de severidad de un cráneo sinostótico representado

por el vector x_n se calcula como

$$IS(x_n) = w^T x_n + w_0 \quad (6)$$

en donde w y w_0 se obtienen minimizando la ecuación (4). Para fines ilustrativos, la Figura 7 muestra un clasificador lineal construido a partir de un conjunto de datos en el que los vectores de rasgos son bidimensionales. Las componentes de estos vectores corresponden a los índices de severidad COI y MI. En la figura, los triángulos que apuntan hacia abajo y hacia arriba representan los cráneos metópicos y no afectados respectivamente. La línea sólida es el hiperplano discriminante (en este caso, una línea recta) que separa las poblaciones. Las líneas de contornos de la función discriminante asociada al clasificador se muestran como líneas punteadas. Nótese que una línea de contorno está formada por puntos que tienen el mismo indicador de severidad. Esto ocurre por el hecho de que cada línea en el contorno tiene la misma distancia perpendicular al hiperplano separador.

RESULTADOS

Las estadísticas descriptivas para índices de severidad de craneosinostosis sagital y metópica calculadas a partir de la base de datos se muestran en las Tablas 1 y 2, respectivamente. Los índices se calculan para las imágenes de los planos A, F y M. Los grados de separación lineal para cada índice se muestran también en las Tablas 1 y 2. Nótese que los GSLs asociados con los índices de severidad sagital son mayores a 90% para los SSI, CRI, COI, FPI, MI y VI calculados para las imágenes de los planos A, F y M. Los índices FSI-A, FSI-F, OPI-A y OPI-F también poseen GSLs mayores al 90%. Los índices de severidad metópicos que poseen GSLs mayores al 90% son: CUI, TSI, MI y VI medidos para los planos F y M.

Los indicadores de severidad sagital (ISS) y metópica (ISM) se calcularon utilizando el método de la red elástica [18]. Dado que el número de cráneos disponibles para los experimentos es limitado, los parámetros de regularización η y ξ se obtuvieron por medio de validación cruzada similar a la usada por

Tabla 1. Estadísticas descriptivas ($\times 100$) y el grado de separación lineal, GSL (%) asociados con los índices de severidad sagital.

		Sinostosis sagital	Sagital		Controles		
Índice	Nivel	Media	Desviación estándar	Nivel	Media	Desviación estándar	TPC ^j [intervalo de confianza]
SSI ^a	A	68.69	4.90	A	89.74	6.86	97.00 [95.00, 98.62]
	F	68.52	4.27	F	83.34	5.38	96.27 [93.81, 98.13]
	M	69.08	4.71	M	82.70	5.21	93.92 [90.82, 96.59]
FSI ^b	A	41.52	3.28	A	28.60	5.64	96.28 [93.21, 98.61]
	F	44.72	3.00	F	38.00	3.27	90.26 [85.45, 94.00]
	M	46.81	3.70	M	42.99	2.94	78.59 [72.76, 85.21]
OSI ^c	A	39.59	2.26	A	31.02	7.7	87.54 [83.29, 92.24]
	F	39.84	2.13	F	36.88	4.62	69.93 [62.17, 77.03]
	M	44.85	2.92	M	43.25	6.03	55.96 [47.09, 63.57]
CRI ^d	A	94.59	1.54	A	99.10	0.64	95.92 [93.37, 98.17]
	F	94.24	1.56	F	98.14	0.97	93.20 [89.76, 96.11]
	M	93.85	1.60	M	97.30	1.37	90.92 [84.52, 94.29]
COI ^e	A	107.41	1.95	A	101.92	0.95	96.47 [93.91, 98.67]
	F	107.61	1.85	F	102.82	1.25	95.01 [92.35, 97.16]
	M	108.7	2.20	M	104.53	1.97	90.03 [85.44, 93.32]
FPI ^f	A	60.91	7.31	A	32.43	8.14	97.91 [95.89, 99.37]
	F	65.63	6.84	F	45.94	6.18	93.85 [90.79, 96.60]
	M	68.12	7.28	M	52.26	5.51	93.36 [89.43, 97.12]
OPI ^g	A	57.98	5.55	A	35.27	10.3	95.03 [92.55,97.60]
	F	58.37	4.60	F	44.67	7.56	93.00 [88.70, 95.28]
	M	65.11	4.90	M	52.80	9.58	85.07 [79.00, 90.51]
MI ^h	A	81.37	2.77	A	91.91	2.94	97.56 [95.77, 99.15]
	F	80.47	2.66	F	89.69	2.59	97.39 [95.58, 98.93]
	M	82.70	2.84	M	88.97	2.57	92.31 [88.57,95.44]
VI ⁱ	A	11.49	1.77	A	4.420	1.77	95.83 [93.36, 97.92]
	F	11.55	1.47	F	6.47	1.76	92.82 [89.98, 95.54]
	M	11.71	1.51	M	7.30	1.78	93.24 [90.12, 95.97]

^aSSI - índice de severidad de escafocefalia, ^bFSI - índice de severidad frontal, ^cOSI - índice de severidad occipital, ^dCRI - índice de circularidad, ^eCOI - índice de compacidad ($\times 100$), ^fFPI - índice fronto-parietal index, ^gOPI - índice occipito-parietal, ^hMI - índice de media, ⁱVI - índice de varianza, ^jGSL - grado de separación lineal.

Yang [20]. Específicamente, se utilizó validación cruzada de K subgrupos [12] calculado a partir del conjunto de todos los datos. Se utilizan $K - 1$ grupos para el entrenamiento con parámetros de regularización específicos y el grupo restante se utiliza para evaluar la tasa de error de clasificación. Los parámetros de regularización seleccionados son aquellos que generan la tasa de error de clasificación más pequeña. Para el caso de los cráneos sagitales ($K = 10$) se obtuvo que $\eta = 0.9$, $\xi = 0.0151$, y el GSL = 95.5%.

Para el caso de los cráneos metópicos ($K = 8$) se obtuvo que $\eta = 0.5$, $\xi = 0.4574$, y el GSL = 98.5%.

En el caso de los cráneos sagitales, los índices de severidad seleccionados para construir el ISS son: SSI-A (-0.367048), CRI-A (-17.403831), COI-A (3.118728), MI-A (-6.202534), VI-A (11.737500), CRI-F (-19.053653) y CRI-M (-2.961696). Los números entre paréntesis corresponden a los pesos w en la Ec. (6). La media y la varianza del indicador de severidad

Tabla 2. Estadísticas descriptivas (E100) y el grado de separación lineal, GSL (%) asociados con los índices metópicos de severidad.

Índice	Sinostosis metópica			Controles			GSL ^k [intervalo de confianza]
	Nivel	Media	Desviación estándar	Nivel	Media	Desviación estándar	
TSI ^a	A	87.0	23.0	A	70.0	63.0	30.27 [20.64, 41.50]
	F	38.0	7.0	F	69.0	16.0	90.00 [83.87, 94.82]
	M	34.0	7.0	M	72.0	16.0	94.38 [88.98, 98.27]
FSI ^b	A	26.33	5.49	A	28.60	5.64	61.12 [52.54, 70.58]
	F	31.09	4.13	F	38.0	3.27	83.96 [76.76, 90.41]
	M	32.21	4.26	M	42.99	2.94	87.45 [80.76, 93.53]
OSI ^c	A	31.39	6.13	A	31.02	7.70	46.72 [37.67, 56.58]
	F	34.1	4.16	F	36.88	4.62	69.07 [59.78, 78.14]
	M	38.29	6.55	M	43.25	6.03	67.94 [59.0, 76.81]
CRI ^d	A	99.14	0.53	A	99.1	0.64	46.61 [35.92, 55.81]
	F	98.19	0.68	F	98.14	0.97	48.52 [39.57, 56.95]
	M	97.63	0.99	M	97.3	1.37	49.94 [37.64, 55.54]
COI ^e	A	179.19	64.34	A	149.65	87.06	46.94 [37.65, 55.54]
	F	205.31	34	F	118.71	24.72	48.52 [39.56, 56.95]
	M	214.78	35.56	M	112.85	22.11	59.12 [45.20, 65.04]
FPI ^f	A	29.51	7.46	A	32.43	8.14	59.05 [49.81, 70.08]
	F	38.31	6.27	F	45.94	6.18	73.51 [64.42, 83.77]
	M	40.05	6.93	M	52.26	5.51	83.25 [75.25, 91.02]
OPI ^g	A	35.2	8.49	A	35.27	10.3	51.93 [43.29, 61.76]
	F	42.02	6.49	F	44.67	7.56	61.08 [52.62, 70.92]
	M	47.71	9.96	M	52.8	9.58	85.32 [79.91, 90.92]
MI ^h	A	42.08	6.98	A	46.05	5.31	64.88 [55.94, 74.70]
	F	37.52	4.97	F	48.67	4	90.78 [84.08, 95.56]
	M	36.42	5.35	M	52.1	3.47	94.19 [89.49, 98.05]
VI ⁱ	A	26.56	3.5	A	29.11	3.4	65.83 [58.15, 75.10]
	F	27.26	2.63	F	31.97	2.57	91.29 [85.76, 95.83]
	M	25.11	2.97	M	31.57	2.24	94.16 [89.00, 97.97]
CUI ^j	A	58.50	2.15	A	56.10	1.72	75.37 [67.06, 82.86]
	F	61.25	1.92	F	55.84	1.79	94.47 [90.86, 97.84]
	M	62.85	2.24	M	55.31	1.92	94.39 [89.17, 97.98]

^aTSI - índice de trigonocefalia, ^bFSI - índice de severidad frontal, ^cOSI - índice de severidad occipital, ^dCRI - índice de circularidad, ^eCOI - índice de compacidad ($\times 100$), ^fFPI - índice fronto-parietal, ^gOPI - índice occipito-parietal, ^hMI índice de media, ⁱVI - índice de varianza, ^jCUI - índice de curvatura, ^kGSL - grado de separación lineal.

sagital son 3.0 y 1.77, respectivamente para la población afectada. El indicador de severidad sagital para la población de cráneos normales tiene una media de -1.55 y desviación estándar 1.46. Nótese que estos valores son negativos debido a que el vector de índices de severidad de los cráneos normales se localizan en una región

del espacio de rasgos que se encuentra separada de aquella que alberga a los vectores de los cráneos sagitales, para los cuales $w^T x_n + w_0 > 0$.

En el caso de los cráneos metópicos, los índices de severidad seleccionados para construir el ISM son: TSI-F (-3.774693), CRI-F (-

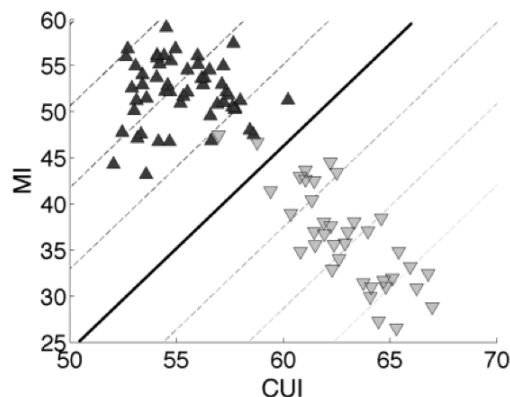


Figura 7. Gráfica que muestra la población de cráneos con sinostosis metópica (triángulos apuntando hacia abajo) y cráneos de pacientes no afectados (triángulos apuntando hacia arriba). Cada punto en la gráfica corresponde a los índices COI y MI respectivos de cada forma. La línea sólida corresponde al hiperplano que separa las poblaciones. Las líneas del contorno (líneas punteadas) están formadas por puntos que tienen el mismo indicador de severidad. Esto se debe a que los puntos a lo largo de una línea del contorno tienen la misma distancia perpendicular al hiperplano separador.

0.134358), MI-F (-6.622724), VI-F (-13.505427), FSI-M (-33.726016) y FPI-A (-5.817386). La media y la varianza del indicador de severidad son 3.6 y 3.39 respectivamente. El indicador de severidad metópico para la población de cráneos normales tiene una media de -3.73 y desviación estándar 1.71. Ejemplos de cráneos sinostóticos ordenados con base en el correspondiente indicador de severidad se muestran en la Figura 8.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

En este trabajo se llevó a cabo un análisis exploratorio en el que se combinan varios índices univariados para construir indicadores multivariados de severidad (el ISS y el ISM). Los índices de severidad capturan propiedades morfológicas univariadas de las formas craneales consideradas. Los indicadores de severidad combinan un subconjunto de los índices para caracterizar la morfología de los cráneos

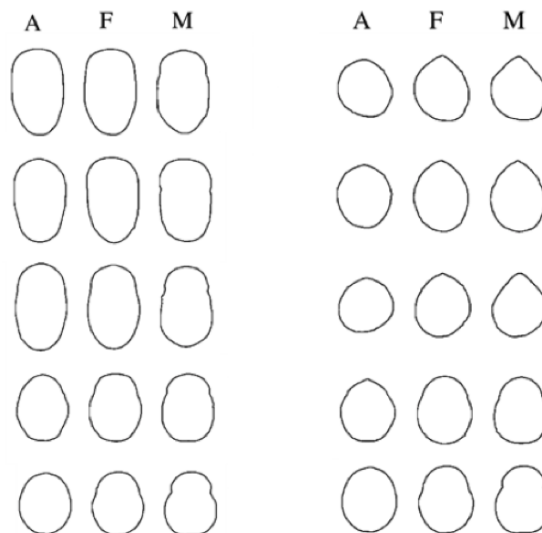


Figura 8. Ejemplos de cráneos sinostóticos (renglones del 1 a 4) y un cráneo no afectado (renglón 5). En las tres columnas a la izquierda se muestran cráneos afectados por sinostosis sagital. Los cráneos sagitales aparecen ordenados de mayor a menor de acuerdo al índice de severidad correspondiente (5.75, 5.29, 5.21 y 0.098 respectivamente). Los tres primeros cráneos que se muestran tienen los indicadores de severidad más altos del conjunto de datos sagitales. El cráneo con mayor indicador de severidad aparece primero. El cráneo del cuarto renglón tiene el indicador de severidad más pequeño. En las tres columnas a la derecha se muestran cráneos sinostóticos metópicos (renglones del 1 a 4) y un cráneo no afectado (renglón 5). Los cráneos metópicos aparecen ordenados de mayor a menor de acuerdo al índice de severidad (6.44, 6.07, 5.87 y 0.012 respectivamente). Los tres primeros cráneos que se muestran tienen los indicadores de severidad más altos del conjunto de datos metópicos. El cráneo con mayor indicador de severidad aparece primero. El cráneo del cuarto renglón tiene el índice de severidad más bajo. Cada cráneo está representado por los contornos calculados en los planos A, F y M.

afectados. La selección de los índices se llevó a cabo por medio de un método de regresión logística regularizada.

En el caso de los cráneos sinostóticos sagitales, el ISS se construye con 7 de los 27 índices de severidad disponibles. De estos

7 índices, los que poseen un peso mayor corresponden a los índices de circularidad (CRI) medidos en los niveles A y F, y el índice de varianza (VI) en el nivel A. El índice de media (MI) en el nivel A y el índice de circularidad en el nivel M también contribuyen significativamente en la construcción del indicador. Llama la atención que el índice de severidad de escafocefalia (SSI) en el nivel A, que es el más utilizado en la práctica clínica para cuantificar la sinostosis sagital, contribuye de manera modesta con la construcción del indicador. Por otro lado, el índice de circularidad en los planos A y F es discriminativo, lo que refleja el exceso de volumen asociado a las protuberancias frontales causadas por la sinostosis sagital. El índice de varianza en el plano A también es discriminativo, lo que sugiere que la complejidad de las formas sagitales es mayor a la observada en las formas no afectadas, al nivel de las protuberancias frontales. Es interesante que los índices frontal y occipital no fueron seleccionados como predictores discriminativos. Si bien los resultados obtenidos muestran que los índices SSI en los tres planos de análisis alcanzan valores de GSL mayores al GSL calculado para el ISM, sugerimos que el ISM captura información de la forma del cráneo sagital que no está presente en los SSIs considerados individualmente, y por lo tanto, es posible que el ISM sea más útil para estudiar los correlatos fisiológicos de la sinostosis sagital con la forma cráneo. Se sabe por ejemplo, que los SSIs no están correlacionados con las deficiencias neurofisiológicas observadas en pacientes afectados [24] y esperamos que el ISM produzca resultados positivos en este sentido.

En el caso de los cráneos sinostóticos metópicos, el ISM se construye con seis de los treinta índices de severidad disponibles. De estos 6 índices, los que poseen un peso mayor corresponden a los índices de severidad frontal en el nivel M y el índice de varianza en el nivel F. Los índices fronto-parietal (FPI) en el nivel A, el índice de media en el nivel F y el índice de trigonocefalia (TSI) en el nivel F, también contribuyen significativamente en la construcción del indicador. Es interesante destacar que el TSI-M, el indicador más utilizado para cuantificar

trigonocefalia, no fue seleccionado para construir el indicador. Nótese que ninguno de los índices de severidad alcanza un GSL mayor al 95% en contraste con el ISM, que alcanza un GSL promedio del 98.5%. La naturaleza de los índices seleccionados sugiere que las formas metópicas son más complejas que las formas no afectadas en referencia a los tres planos de análisis considerados.

El trabajo presentado por Yang [20] desarrolla indicadores de severidad relacionados con los indicadores que se proponen en este trabajo. Una ventaja de los indicadores de Yang es que se calculan utilizando un gran número de planos de análisis seleccionados de manera automática. Sin embargo, creemos que su metodología tiene una deficiencia significativa. La deficiencia tiene que ver con que los indicadores de severidad se calculan a partir de las llamadas imágenes craneales (ICs). Las imágenes craneales son muy útiles para construir clasificadores de formas [21]. Sin embargo, es cuestionable su uso para la construcción de indicadores de severidad porque que las ICs se construyen sin alinear los cráneos de la base de datos. El proceso de alineación es importante para que los indicadores de severidad codifiquen diferencias de malformación craneal y no diferencias debidas a la falta de alineación entre las diferentes formas de la base de datos [21]. Note que los índices de severidad utilizados aquí no requieren ningún tipo de alineación [6,7,22]. También es cuestionable la construcción de índices de severidad a partir de regresión logística multiclase [13]. Por ejemplo, añadir información correspondiente a cráneos no afectados y cráneos metópicos para definir un índice de severidad sagital basado en la distancia al hiperplano separador tiene poca utilidad práctica, dado que ambas sinostosis están medicamente bien diferenciadas. Para nosotros es más útil, desde el punto de vista clínico, definir la severidad utilizando solo la información de cráneos sagitales (o metópicos) y cráneos no afectados.

Una limitación de los indicadores de severidad desarrollados aquí, es que se calculan a partir de índices medidos en tres planos de análisis radiológicamente identificables. Creemos

que es importante adaptar la metodología propuesta por Yang para utilizar un número mayor de planos de análisis. De esta manera es posible representar de mejor manera el carácter 3-D del cráneo. Creemos que también es importante construir otros indicadores de severidad que consideren la forma completa del cráneo [23]. Esto puede lograrse utilizando una representación de la estructura en términos de una descomposición en funciones ortonormales (como las funciones armónicas). Es decir, cada cráneo puede representarse como un vector de rasgos en las componentes que corresponden a los coeficientes asociados a cada una de las funciones de base. Un estudio de esta metodología se publicará en un trabajo futuro.

Es importante destacar, que en el caso de pacientes con craneosinostosis metópica, se presenta hipotelorismo orbital, que constituye un rasgo muy importante de la deformación craneal. Se ha observado que si esta malformación no es tratada a tiempo, el resultado de procedimientos quirúrgicos paleativos no es favorable. Por esta razón es importante desarrollar índices de severidad que tomen en consideración este aspecto de la dismorfología metópica. Actualmente nos encontramos estudiando índices de severidad que puedan cuantificar efectivamente el hipotelorismo orbital.

A la fecha, en análisis de forma de las craneosinostosis metópicas y sagitales ha sido utilizado en investigaciones clínicas para predecir el resultado de procedimientos quirúrgicos reconstructivos y para estudiar el desarrollo cognoscitivo de infantes afectados. Sin embargo, hay otras aplicaciones prácticas para las que los indicadores de severidad propuestos puedan ser utilizados. Por ejemplo, los índices podrían utilizarse para facilitar la toma de decisiones en la planeación de cirugías y predecir los resultados a corto plazo de las mismas. Los índices también podrían utilizarse para hacer estudios más rigurosos de la cresta metópica o las protuberancias frontales y la sinostosis, así como las posibles asociaciones entre las características individuales (como el genotipo) de un paciente y la fusión prematura de las placas craneales.

La metodología propuesta puede utilizarse con facilidad en ambientes clínicos por medio

de un programa que se puede ejecutar en diversas plataformas. El cálculo de cientos de índices de severidad toma pocos milisegundos en una computadora estándar de escritorio, una vez que se tienen almacenadas en la memoria las imágenes correspondientes a los planos de análisis A, F y M. El cálculo de estas imágenes a partir del TC de un paciente, toma un promedio de 2 minutos a un radiólogo. Si bien el tiempo de procesamiento es corto, es conveniente desarrollar un sistema completamente automatizado.

Una desventaja de la metodología propuesta es que al usar TC, se expone a los infantes a radiación ionizante. En este sentido, es importante investigar si las técnicas propuestas se pueden extender para su uso con otras modalidades de imagenología médica como la resonancia magnética.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo fue patrocinado en parte por el proyecto CONACYT 130-8-89. Un agradecimiento especial a Ricardo Alonso Rios Carrillo por su ayuda en la revisión del manuscrito.

REFERENCIAS

1. Cohen MM, MacLean MC. *Craniosynostosis: Diagnosis, evaluation and management*, 2a Ed. Oxford University Press (Inglaterra), 2000.
2. Shuper A, Merlob P, Runembaum M, Reisner SH. "The incidence of isolated craneosynostosis in the newborn infant", *Am J Dis Child*, 1985; 139(1): 85-86.
3. Lajeunie E, Le Merrer M, Marchac C, Renier D. "Genetic study of scaphocephaly", *Am. J Med Gene*, 1996; 62: 282-285.
4. Panchal J, Marsh JL, Park TS, Haufman B, Pilgram T, Huang SH. "Sagittal craneosynostosis outcome assessment for two methods and timings of intervention", *Plast Reconstr Surg*, 1999; 103: 1574-1999.

5. Kocabalkan O, Owman-Moll P, Sugawara Y, Friede H, Lauritzen C. "Evaluation of a surgical technique for trigonocephaly", *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg*, 2000; 34(1) 33-42.
6. Ruiz-Correa S, Sze RW, Start JR, Lin HT Speltz ML Cunningham ML, Hing AV. "New scaphocephaly severity indices of sagittal craneosynostosis: a comparative study with cranial index quantifications", *Cleft Palate Craniofac J*, 2006; 43: 211-21.
7. Ruiz-Correa S, Start JR, Lin HJ, Kappa-Simon KA, Sze RW, Speltz ML. Cunningham ML. "New severity indices for quantifying single suture metopic craneosynostosis", *Neurosurgery*, 2008; 63(2): 318-325.
8. Anderson PJ, Netherway DJ, Abbott A, David DJ. "Intracranial volume measurement of metopic craniosynostosis", *J Craniofac Surg*, 2004; 15(6): 1014-6.
9. Christophis P, Junger TH, Howaldt HP. "Surgical correction of scaphocephaly: experiences with a new procedure and follow up investigations". *J Maxillofac Surg*, 2001; 29: 33-38.
10. Bottero L, Lajeunie E, Arnaud E, Marchac D, Renier D. "Functional outcome after surgery for trigonocephaly", *Plastic and reconstructive Surgery*, 1998; 102(4): 952-95.
11. Lele SR, Richtsmeier JT. *An invariant approach to the statistical analysis of shapes*. Chapman and Hall/CRC (EUA), 2001.
12. Calder J, Tahmasebi AM, Mansouri A-R. "A variational approach to bone segmentation in CT images", *Proc. SPIE Medical Imaging*, 2011; doi:10.1117/12.877355.
13. Rangayyan MR. *Biomedical Image Analysis*. New York. CRC Press (EUA), 2005.
14. Captier G, Bigorre M, Rakotoarimanana JL, Leboucq N, Montoya P. "Étude des variations morphologiques des scaphocéphalies. Implication pour leur systematization", *Annales de Chirurgie Plastique et Esthetique*, 2006; 50(6): 715-722.
15. Manay S, Cremers D, Huang BW, Yezzi AJ, and Satto S. "Integral invariants for shape matching", *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, 2006; 28(10): 1602-1618.
16. Bishop, C. M. *Pattern recognition and machinel learning*. Springer (Alemania), 2006.
17. Hastie, T., R. Tibshirani, and J. Friedman. *The Elements of Statistical Learning*, 2nd edition. Springer (Alemania), 2008.
18. Zou, H, Hastie T. "Regularization and variable selection via the elastic net", *Journal of the Royal Statistical Society, Series B*, 2005; 67(2): 301-320.
19. Friedman J, Tibshirani R, Hastie T. "Regularization paths for generalized linear models via coordinate descent", *Journal of Statistical Software*, 2010; 33(1).
20. Yang S, Shapiro L, Cunningham ML, Speltz ML, Birgfeld C, Atmosukarto I, Lee SI. "Skull Retrieval for craniosynostosis using sparse logistic regression models", *Medical Content-Based Retrieval for Clinical Decision Support, Lecture Notes in Computer Science*, 2013; 7723: 33-34.
21. Lin H, Ruiz-Correa S, Sze RW, Cunningham ML, Speltz ML. and Hing AV, Shapiro L. "Efficient symbolic signatures for classifying craniosynostosis skull deformities", *Computer Vision for Biomedical Image Applications, Lecture Notes in Computer Science*, 2005; 3765: 302-313.
22. Cootes TF, Cooper D, Taylor C J, Graham J. "Active shape models - Their training and application", *Computer Vision and Image Understanding*, 1999; 61(1): 38-59.

23. Heimann T, Meinzer HP. "Statistical shape models for 3D medical image segmentation: A review", *Medical Image Analysis*, 2009; 13(14): 543-563.
24. Ruiz-Correa S, Starr, JR, Lin HT, Kappa-Simon KA, Cunningham ML, and Speltz, ML. "Severity of skull malformation is unrelated to presurgery neuro-behavioral status of infants with sagittal synostosis". *The American Cleft Palate- Craniofacial Association Journal*, 2007; 44(5): 548-554.

