

Annals d'oftalmologia

Òrgan de la Societat Catalana d'Oftalmologia



Societat
Catalana
d'Oftalmologia

Comunicación Digital Solicitada

INTELIGENCIA ARTIFICIAL Y OFTALMOLOGÍA: ESTADO ACTUAL EN CATALUÑA

Coordinado por:

Dr. Pere Romero-Aroca

Hospital Universitari Sant Joan de Reus. Universitat Rovira i Virgili. Tarragona.
Institut d'Investigacions Sanitàries Pere Virgili (IISPV). Tarragona.

Dr. Miguel Ángel Zapata-Victori

Hospital Vall d'Hebrón. Universitat Autònoma de Barcelona. Barcelona.

Dr. Javier Zarranz-Ventura

Hospital Clínic de Barcelona. Fundació de Recerca Biomèdica Clínic-Institut d'Investigacions Biomèdiques
August Pi i Sunyer (FCRB-IDIBAPS). Universitat de Barcelona.

54 CONGRESO
DE LA SOCIEDAD CATALANA
DE OFTALMOLOGÍA

BARCELONA

23, 24 y 25 de NOVIEMBRE de 2023
AUDITORI AXA. BARCELONA

4

Volumen 31 Núm 4. Octubre-Diciembre 2023



MIOPIA

LA NOVA PANDÈMIA

54^è CONGRÉS DE LA SOCIETAT CATALANA D'OFTALMOLOGIA

23, 24 I 25 DE NOVEMBRE DE 2023
AUDITORI AXA/BARCELONA



Societat
Catalana
d'Oftalmologia

[#MiopiaNovaPandemia](#)

www.scoft.cat

Annals d'oftalmologia

Òrgan de la Societat Catalana d'Oftalmologia



Societat
Catalana
d'Oftalmologia

Edita

Esmon Publicidad, S.A.
Balmes 209, 3º 2ª
08006 Barcelona
Tel. 932 159 034
Fax: 934 874 064

Departamento de Redacción

E-mail: redaccion@esmon.es

Departamento de Publicidad

E-mail: esmon@esmon.es

Depósito Legal (papel)

B-18360/93

Depósito Legal (electrónico)

B-16965-2010

ISSN (papel)

1133-7737

ISSN (electrónico)

2013-8415

ISBN: 978-84-19264-38-1

Suscripciones

Tel: 932 159 034
Fax: 934 874 064
E-mail: suscripciones@esmon.es

Indexada en:

Índice Médico Español

Publicación autorizada por el Ministerio de Sanidad como Soporte Válido con referencia S.V. 91044R

COMITÉ EDITORIAL

Director

Rafel Alcubierre Bailac

Comité de Redacción

Suhel Elnayef Elaskan
Marta Fortuny López
Daniel Lorenzo Parra
Ester Pascual Benito

Comité de Expertos

Maravillas Abia Serrano
Sílvia Alarcón Portabella
Isaac Alarcón Valero
Antoni Alomar Sitjar
Juan Álvarez de Toledo Elizalde
María Isabel Ayet Roger
Helena Brosa Morros
Josep Caminal Mitjana
Anna Camós Carreras
M^a Isabel Canut Jordana
Amadeu Carceller Guillaumet
Jaume Català Mora
Estefanía Cobos Martín
Bruno Dias Medeiros

Agnieszka Dyrda
Óscar Felguera García
Juan Pablo Figueroa
Alejandro Filloy Rius
Mercè Fossas Real
Laura Gutiérrez Benítez
Juan Iglesias Martín
Elena Jurado González
Jordi Loscos Arenas
José Luis Macaya Pascual
Carme Macià Badia
Vanesa Martín Gómez
Gorka Martínez Grau
Marta Morales Ballús

Carlos Luis Moser Würth
Sílvia Muñoz Quiñones
Joan Prat i Bartomeu
Joan Pujol Balcells
Noemí Roselló Silvestre
Francisco Ruiz Tolosa
Angel Sánchez Sanz
Bernardo Sánchez Dalmau
Sílvia Sanz Moreno
Ezequiel Siedi
Jesús Téllez Vázquez
Josep Torras Sanvicens
Xavier Valldeperas Belmonte
Alfonso Vázquez Pérez



Junta de la Societat Catalana d'Oftalmologia

Presidenta:

M^a Isabel Canut

Vicepresidenta:

Alicia Serra

Secretaria:

Marta Pazos

Tresorera:

Sílvia Sanz

Vocal:

Marta Castany

Vocal:

Jesús Tellez

Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra sólo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley. Diríjase a CEDRO (Centro Español de Derechos Reprográficos, www.cedro.org) si necesita fotocopiar o escanear algún fragmento de esta obra.

INTELIGENCIA ARTIFICIAL Y OFTALMOLOGÍA: ESTADO ACTUAL EN CATALUÑA

PRÓLOGO

<i>María Isabel Canut Jordana</i>	162
---	-----

INTRODUCCIÓN

<i>Javier Zarranz-Ventura, Pere Romero-Aroca, Miguel Ángel Zapata</i>	163
---	-----

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Inteligencia artificial en oftalmología <i>J. Zarranz-Ventura, P. Romero-Aroca, MA. Zapata</i>	166
1.2. Conceptos básicos utilizados en la inteligencia artificial <i>M. Baget Bernaldiz, P. Romero Aroca</i>	170
1.3. Introducción a la creación de un conjunto de datos para <i>machine learning</i> <i>G. Santolària Rossell, M. Olivera, C. Méndez Mangana, Antón Barraquer Kargacin</i>	177

2. INTELIGENCIA ARTIFICIAL Y DATOS CLÍNICOS

2.1. Inteligencia artificial en biometría ocular <i>M. Chang-Sotomayor, X. Corretger-Ruhí</i>	186
2.2. Big data en oftalmología <i>C. Bernal-Morales, A. Parrado-Carrillo, R. Martín-Pinar del, J. Zarranz-Ventura</i>	190

3. INTELIGENCIA ARTIFICIAL Y DATOS DE IMAGEN

PROCESAMIENTO DE IMÁGENES

3.1. Optimización de imágenes <i>A. Benali, R. Martín-Pinar del, E. Romero, A. Vellido</i>	198
3.2. Programas informáticos RETIPROGRAM y MIRA <i>A. Valls, A. Moreno, J. Pascual-Fontanilles, J. Cristiano, D. Puig, P. Romero Aroca</i>	206

RECONOCIMIENTO DE IMÁGENES

3.3. Telemedicina <i>P. Romero Aroca, M. Baget Bernaldiz, I. Méndez Marín, R. Sagarra Alamo</i>	214
3.4. Cribado en población sana <i>MÁ. Zapata</i>	224
3.5. Cribado de la retinopatía diabética mediante la inteligencia artificial <i>M. Baget Bernaldiz, P. Romero Aroca</i>	229
3.6. Diagnóstico de glaucoma <i>J. Téllez Vázquez, E. Mingorance Moya, M. Acuña Salles, A. Marín Ballesteros, I. Loscos Giménez</i>	238
3.7. Diagnóstico de DMAE <i>MÁ. Zapata, J. Zarranz-Ventura</i>	247

4. INTELIGENCIA ARTIFICIAL, DATOS CLINICOS E IMÁGENES

- 4.1. Predicción y progresión de retinopatía diabética
P. Romero Aroca, M. Baget Bernaldiz, A. Valls, E. García-Curto, J. Pascual Fontanilles, R. Sagarra Alamo..... 256
- 4.2. Predicción progresión: OCT y OCTA
R. Martin-Pinardel, J. Zarranz-Ventura 264
- 4.3. Predicción respuesta a tratamientos
R. Martin-Pinardel, J. Zarranz-Ventura 269

5. OCULÓMICA

- 5.1. Aplicaciones en neurología: enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple
C. Bernal-Morales, J. Zarranz-Ventura 276
- 5.2. Enfermedades cardiovasculares: *screening* de la población general
X. Múgica, S. Gómez Sánchez, R. Cilla, S. Banderas García, R. Muñoz, X. Gràcia Aloy, Ml. Martínez Segura, A. Sánchez-Fortún Sánchez, MÀ. Pouplana Sardà, P. Campos Figueroa, R. Bouchikh El Jarroudi, A. Garcés, A. Sabala Llopart, F. Ortuño, I. Besada, JA. de Frutos, O. Estrada Cuxart, E. Isusquiza, S. Ruiz Bilbao 280
- 5.3. Enfermedades cardiovasculares: diabetes *mellitus*
J. Rosinés-Fonoll, J. Zarranz-Ventura 289

6. MISCELÁNEA

- 6.1. *Deep learning* sin código
M. Olivera, C. Méndez Mangana, G. Santolària Rossell, Antón Barraquer Kargacin 302
- 6.2. Aspectos éticos y legales de la inteligencia artificial
M. Baget Bernaldiz, J. Téllez Vázquez, P. Romero Aroca 310

7. ÍNDICE DE AUTORES317

Prólogo

La inteligencia artificial (IA) es ya una realidad en la práctica clínica habitual de la medicina. El alto grado de precisión que la caracteriza permite disponer de un diagnóstico rápido, y con una tasa de fiabilidad en patologías convencionales muy satisfactoria. A su vez, la oftalmología, como especialidad, se ha posicionado como una de las pioneras en el uso de IA para el diagnóstico, prevención, pronóstico e, incluso, protocolizaciones terapéuticas de patologías oculares de diversa índole.

La posibilidad de capturar y analizar imágenes oculares, y la aplicación de algoritmos que definan la normalidad versus lo patológico, permite establecer líneas básicas de actuación, posicionando a la IA, aplicada en la imagen, como una herramienta muy útil en el screening/diagnóstico de diferentes alteraciones oculares, como, por ejemplo: la retinopatía diabética, degeneración macular, glaucoma, y cambios en el cristalino, las que han podido iniciarse más precozmente.

Asimismo, el uso de tecnología de alta precisión permite avanzar en predicciones pronósticas y terapéuticas con una eficacia considerable.

La Comunicación Digital Solicitada 2023 (CDS), basada en IA en oftalmología, nos va a permitir conocer y profundizar en amplios aspectos que tanto los autores de la obra, como de los diferentes capítulos, han tenido a bien actualizar. Todo ello, seguramente hará que se posicione como una guía de referencia dentro de la oftalmología, por lo que agradecemos el enorme esfuerzo y dedicación dispensada a todos cuantos han participado.

Sociedades científicas, como la Societat Catalana d'Oftalmologia (SCOFT), se enorgullecen de fomentar actividades formativas y de actualización, con lo cual solo nos cabe aplaudir, agradecer y animar, para que la línea científica y de rigor que caracteriza esta CDS siga siendo uno de los pilares fundamentales y de futuro de nuestra sociedad.

María Isabel Canut Jordana

Presidenta de la *Societat Catalana d'Oftalmologia* (SCOFT)

Introducción

Esta *Comunicación Digital Solicitada 2023* de la *Societat Catalana d'Oftalmologia* ha sido redactada con el fin de proporcionar a los socios un resumen actualizado de las distintas aplicaciones de la inteligencia artificial (IA) en Oftalmología, preparado por grupos locales que están trabajando en los temas asignados en Cataluña.

La obra está dividida en seis bloques, ordenados y agrupados según una temática determinada con el fin de dar consistencia y coherencia a los capítulos que conforman cada bloque.

El primer bloque está formado por tres capítulos introductorios, en los que se ofrece una perspectiva global de los distintos tipos de IA y se describen conceptos fundamentales como el aprendizaje automático (*machine learning*) o el aprendizaje profundo (*deep learning*). Así mismo, en ellos se pretende analizar, describir y resaltar la importancia de los conjuntos de datos clínicos o de imágenes (*datasets*) que serán el sustrato sobre el que se aplicarán posteriormente los algoritmos con fines determinados en cada área concreta de la Oftalmología, como veremos en los bloques siguientes.

El segundo bloque consta de dos capítulos, dirigidos a detallar la aplicación de los algoritmos de IA exclusivamente sobre conjuntos de datos clínicos, en dos escenarios concretos bien definidos como son: el cálculo biométrico para la selección de lente intraocular en cirugía de catarata, y el análisis de resultados clínicos de terapia intravítrea basados en las grandes bases de datos existentes en la actualidad a nivel internacional.

El tercer bloque profundiza en la aplicación de la IA sobre imágenes médicas, en dos grandes grupos. En primer lugar, dos capítulos detallan las distintas técnicas relativas al procesamiento de imágenes, con especial énfasis en la optimización de la calidad de los distintos tipos de imágenes retinianas, y los métodos de programación de sistemas de predicción en retina. En segundo lugar, cinco capítulos han sido dedicados a la aplicación de los algoritmos de IA en tareas de reconocimiento de imágenes en áreas específicas, bien en el contexto de sistemas de telemedicina, cribados en población sana o en población diabética, o en el diagnóstico específico de patologías concretas, como el glaucoma o la degeneración macular asociada a la edad (DMAE).

El cuarto bloque está dirigido a analizar la asociación de datos clínicos e imágenes médicas, con tres capítulos dedicados a potenciales aplicaciones predictivas en distintos tipos de imágenes retinianas. Por una parte, la predicción de progresión de enfermedad en imágenes de retinografías, y, por la otra, la predicción de progresión en Tomografía de coherencia óptica (OCT, en inglés) y angiografía por tomografía de coherencia óptica (OCTA, en inglés), y, por último, la predicción de respuesta a tratamientos, principalmente en el área de terapia intravítrea.

El quinto bloque está dedicado a la Oculómica, la ciencia que estudia la identificación de rasgos sistémicos a partir de imágenes retinianas. En este bloque, tres capítulos nos muestran la aplicación de algoritmos de IA en enfermedades sistémicas. En primer lugar, en enfermedades neurológicas como el Alzheimer o la Esclerosis Múltiple. En segundo

lugar, en la detección de factores de riesgo cardiovascular en población sana y, en tercer lugar, en enfermedades cardiovasculares como la diabetes *mellitus*.

Finalmente, el sexto bloque consta de dos capítulos independientes sobre temas específicos, entre ellos, un análisis más detallado del concepto de aprendizaje automático y un último capítulo sobre un tema de capital interés en IA, los aspectos éticos y legales relativos al uso de los algoritmos y el manejo de los *datasets* sobre los que se aplican estas técnicas.

Por último, los coordinadores queremos agradecer a la Sociedad Catalana de Oftalmología la oportunidad de preparar esta Comunicación, que esperamos sea de utilidad para todos los socios que quieran profundizar en este apasionante campo de creciente actualidad.

Javier Zarranz-Ventura

Pere Romero-Aroca

Miguel Ángel Zapata

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Inteligencia artificial en oftalmología	
<i>J. Zarranz-Ventura, P. Romero-Aroca, MA. Zapata</i>	166
1.2. Conceptos básicos utilizados en la inteligencia artificial	
<i>M. Baget Bernaldiz, P. Romero Aroca</i>	170
1.3. Introducción a la creación de un conjunto de datos para <i>machine learning</i>	
<i>G. Santolària Rossell^t, M. Olivera, C. Méndez Mangana, Antón Barraquer Kargacín</i>	177

Inteligencia artificial en oftalmología

Artificial intelligence in ophthalmology

J. Zarranz-Ventura, P. Romero-Aroca, MA. Zapata

Resumen

Los algoritmos de inteligencia artificial (IA) han demostrado ser una solución eficiente para la resolución de tareas concretas como las relacionadas con el procesamiento de datos clínicos, imágenes médicas o la combinación de ambos tipos de datos en las distintas subespecialidades oftalmológicas. Situaciones clínicas como el cálculo de la lente intraocular en cirugía de catarata, el diagnóstico de glaucoma mediante procesamiento de imagen de nervio óptico o el reconocimiento de imágenes de retina en el contexto de los cribados de retinopatía diabética, pueden verse facilitadas y mejoradas con la aplicación de los algoritmos de IA en un futuro próximo. Así mismo, los algoritmos pueden permitir establecer asociaciones con parámetros clínicos estableciendo predicciones de progresión de enfermedad, respuesta a tratamientos, predicciones que pueden ser de mucho interés en la toma de decisiones diagnósticas y terapéuticas de forma individualizada, con el potencial de mejorar los procesos asistenciales y permitiendo el desarrollo de una medicina personalizada.

Palabras clave: Inteligencia artificial. Algoritmo. Oftalmología. Aplicaciones clínicas. Datos.

Resum

Els algorismes d'intel·ligència artificial (IA) han demostrat ser una solució eficient per a la resolució de tasques concretes com les relacionades amb el processament de dades clíniques, imatges mèdiques o la combinació d'ambdós tipus de dades a les diferents subespecialitats oftalmològiques. Situacions clíniques com el càlcul de la lent intraocular en cirurgia de cataracta, el diagnòstic de glaucoma mitjançant processament d'imatge de nervi òptic o el reconeixement d'imatges de retina en el context dels cribratges de retinopatia diabètica, es poden veure facilitades i millorades amb l'aplicació dels algorismes d'IA en un futur proper. Així mateix, els algorismes poden permetre establir associacions amb paràmetres clínics establint prediccions de progressió de malaltia, resposta a tractaments, prediccions que poden ser de molt interès en la presa de decisions diagnòstiques i terapèutiques de forma individualitzada, amb el potencial de millorar els processos assistencials i permetent el desenvolupament d'una medicina personalitzada.

Paraules clau: Intel·ligència artificial. Algorisme. Oftalmologia. Aplicacions clíniques. Dades.

Abstract

The artificial intelligence (AI) algorithms have proven to be an efficient solution for solving specific tasks such as those related to the processing of clinical data, medical images or the combination of both types of data in the different ophthalmological subspecialties. Clinical situations such as the calculation of the intraocular lens in cataract surgery, the diagnosis of glaucoma through optic nerve image processing or the recognition of retinal images in the context of diabetic retinopathy screenings, can be facilitated and improved with the application of AI algorithms in the near future. Likewise, algorithms can make it possible to establish associations with clinical parameters, establishing predictions of disease progression, response to treatments, predictions that can be of great interest in making diagnostic and therapeutic decisions on an individual basis, with the potential to improve care processes and allowing the development of personalized medicine.

Key words: Artificial intelligence. Algorithm. Ophthalmology. Clinical applications. Data.

1.1. Inteligencia artificial en oftalmología

Artificial intelligence in ophthalmology

J. Zarranz-Ventura¹, P. Romero-Aroca², MA. Zapata³

¹Hospital Clínic de Barcelona. Fundació de Recerca Biomèdica Clínic-Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (FCRB-IDIBAPS). Universitat de Barcelona. ²Hospital Universitari Sant Joan de Reus. Universitat Rovira i Virgili. Tarragona. Institut d'Investigacions Sanitàries Pere Virgili (IISPV). Tarragona. ³Hospital Vall d'Hebrón. Universitat Autònoma de Barcelona. Barcelona.

Correspondencia:

Javier Zarranz-Ventura
E-mail: zarranz@clinic.cat

Inteligencia artificial en oftalmología

El término inteligencia artificial (IA) se utiliza para describir la combinación de algoritmos o sistemas informáticos que se utilizan para realizar una tarea determinada imitando la inteligencia humana, y que tienen la particularidad de poder mejorar conforme recopilan información¹. Los dos enfoques principales de la IA incluyen el aprendizaje automático o *machine learning* (ML) y el aprendizaje profundo o *deep learning* (DL).

El sistema de ML es un subconjunto de la IA que codifica y modifica los parámetros resultantes en respuesta a los datos introducidos al inicio, de forma que permite "aprender" y mejorar la capacidad de clasificación con la repetición del proceso. El objetivo de ML es usar un algoritmo generado por ordenador para hacer predicciones en base a los datos introducidos. Como ejemplo de ML, podemos hacer referencia a Arthur Samuel, un pionero de ML, que lo usó para entrenar un programa para jugar a las damas. Como resultado, el programa venció al campeón mundial de damas².

El sistema de DL es una forma específica de ML que se centra en el uso de múltiples algoritmos para procesar datos de entrada e identificar automáticamente patrones y estructuras dentro de un conjunto de datos determinado. Estas múltiples capas de algoritmos forman una red neuronal convolucional, que tiene como

objetivo replicar la conectividad neuronal del cerebro humano. Por ejemplo, un programa de DL puede identificar una imagen de un plátano de otras frutas, después de ser entrenado a través de un conjunto de redes neuronales que incluyen imágenes de plátanos³.

El desarrollo y el uso de la IA en medicina ha aumentado exponencialmente, al ser una profesión que utiliza gran número de datos clínicos e imágenes que deben ser analizadas con celeridad. En los últimos años, la digitalización de la medicina y, sobre todo, de los actos médicos, ha permitido un crecimiento de los registros médicos electrónicos, que acumulan una gran cantidad de información de los pacientes. Sin la IA, existe una barrera importante para filtrar toda esta información, que no es otra que el tiempo requerido para revisar adecuadamente cada elemento individual. Con el advenimiento de la IA, después de desarrollar algoritmos de análisis de datos clínicos, la recopilación y análisis de estos se puede completar en una fracción del tiempo que requeriría si se hiciera manualmente.

Dentro de las distintas especialidades médicas, la oftalmología es una especialidad muy adecuada para la integración de la IA, ya que en ella se utilizan gran cantidad de imágenes de distinta procedencia, como las de segmento anterior (topografía corneal, microscopia corneal, fotografías de segmento anterior, etc.) o las

de segmento posterior (retinografías, tomografía de coherencia óptica, angiografías), además de imágenes de otras pruebas complementarias (campo visual, electrorretinograma multifocal o *pattern*, etc.) y pruebas imprescindibles previas a la cirugía, como la biometría. La combinación de estos *datasets* (conjuntos de datos) de imágenes y la gran cantidad de datos clínicos, susceptibles de ser evaluados mediante técnicas de *big data* (macrodatos o análisis masivo de datos), generados en la práctica clínica habitual, hacen de la oftalmología una especialidad idónea para aplicar estos métodos de análisis de datos mediante IA.

Estas características específicas de la especialidad permiten que la telemedicina sea un instrumento importante para poder llegar al mayor número de pacientes potenciales, a los que se puede acceder sin realizar visitas presenciales. Pensemos en los pacientes con diabetes que deben ser evaluados una vez al año o los pacientes con glaucoma o degeneración macular asociada a la edad, enfermedades todas ellas de elevada prevalencia en la población, lo que dificulta el acceso a las visitas presenciales en los centros de oftalmología.

Todo lo comentado en el anterior párrafo ha permitido disponer de gran cantidad de datos clínicos informatizados y de imágenes digitales y pruebas diagnósticas, las cuales, recopiladas a lo largo del tiempo en todas las subespecialidades de la oftalmología, permiten brindar una gran oportunidad para la aplicación del aprendizaje automático.

Además, la oftalmología es una especialidad que es propicia para analizar grandes cantidades de datos, debido a su rápido acceso a imágenes y marcadores objetivos. Los algoritmos de IA aplicados en oftalmología han demostrado ser una solución eficiente para la resolución de tareas concretas, como las relacionadas con el procesamiento de datos clínicos, imágenes médicas o la combinación de ambos tipos de datos en las distintas subespecialidades oftalmológicas.

Situaciones clínicas como el cálculo de la lente intraocular en cirugía de catarata, el diagnóstico de glaucoma mediante procesamiento de imagen de nervio óptico, o el reconocimiento de imágenes de retina en el contexto de los cribados de retinopatía diabética, pueden verse facilitadas y mejoradas con la aplicación de los algoritmos de IA en un futuro próximo⁴.

Así mismo, más allá de la optimización de estos procesos, los algoritmos pueden permitir establecer asociaciones con parámetros

clínicos de interés, tanto oculares como sistémicos, en lo que se conoce como rendimiento sobrehumano, estableciendo predicciones de progresión de enfermedad, respuesta a tratamientos o identificación de datos, como la edad, el sexo, etc., a partir de imágenes médicas, más allá de lo perceptible por el clínico. Esta información puede ser de mucho interés a corto plazo en la toma de decisiones diagnósticas y terapéuticas en cada paciente individual, con el potencial de mejorar los procesos asistenciales y permitiendo el desarrollo de una medicina personalizada⁵.

Otra gran ventaja de la oftalmología es poder disponer de gran cantidad de imágenes diagnósticas de las distintas enfermedades que afectan a los ojos. Esto ha permitido generar bases de datos, muchas de ellas públicas, que se han utilizado para generar distintos algoritmos diagnósticos. Así, en imágenes de retina, tenemos la base de datos MESSIDOR⁶ y la EYEPACS⁷, ambas han sido extensamente utilizadas para desarrollar algoritmos de lectura de imágenes.

Otras bases de datos importantes son el *Intelligent Research in Sight registry* (IRIS) auspiciado por la Academia Americana de Oftalmología, que es uno de los conjuntos de datos clínicos más grandes que incluye datos demográficos, enfermedades y tratamientos en oftalmología⁸. La base de datos *Smart Eye Database*⁹ almacena registros médicos electrónicos de pacientes de oftalmología que están estratificados por afecciones oculares. Los conjuntos de datos como IRIS y *Smart Eye Database* nos permiten apreciar correlaciones sutiles, realizar estudios multicéntricos, incorporar análisis multimodales, identificar patrones de imágenes novedosos y aumentar el poder de los estudios, todo lo cual puede no ser posible con conjuntos de datos más pequeños. Como lo describen Joshi *et al.*¹⁰, esta gran colección de información médica, o *big data*, sirve como un sustrato perfecto para que la IA, el ML y el DL, desarrollen y ejecuten algoritmos a una escala que nunca hubiera sido posible con anterioridad¹¹. Además, la precisión requerida al realizar una cirugía oftálmica puede promover la aplicación de tecnologías robóticas para mejorar los resultados quirúrgicos y la seguridad del paciente.

La reciente pandemia de COVID-19 ha puesto de manifiesto la necesidad de disponer de técnicas de telemedicina con el soporte de la IA para poder llegar hasta los pacientes en aquellos casos de dificultad de realización de las visitas presenciales. Esta capacidad va ligada al desarrollo de dispositivos portátiles de bajo coste para la captura de imágenes, que posibilitan llegar a

zonas remotas, aumentando la cobertura de población evaluada con estos sistemas. Es pues un reto para la oftalmología de los próximos años implementar la telemedicina en nuevas áreas de actuación con el soporte de la IA.

Bibliografía

1. Zarranz-Ventura J, Bernal-Morales C, Saenz de Viteri M, Castro Alonso FJ, Urcola JA. Artificial intelligence and ophthalmology: Current status. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2021;96(8):399-400.
2. Wiederhold G, McCarthy J. Arthur Samuel: Pioneer in Machine Learning. *IBM J Res Dev*. 1992;36(3):329-31.
3. Srivastava O, Tennant M, Grewal P, Rubin U, Seamone M. Artificial intelligence and machine learning in ophthalmology: A review. *Indian J Ophthalmol*. 2023;71(1):11-7.
4. Chou YB, Kale AU, Lanzetta P, Aslam T, Barratt J, Danese C, *et al*. Current status and practical considerations of artificial intelligence use in screening and diagnosing retinal diseases: Vision Academy retinal expert consensus. *Curr Opin Ophthalmol*. 2023;2023.
5. Danese C, Kale AU, Aslam T, Chou YB, Eldem B, Eter N, *et al*. The impact of artificial intelligence on retinal disease management: Vision Academy retinal expert consensus. *Curr Opin Ophthalmol*. 2023.
6. Messidor. En: Adcis.net. ADCIS. [Fecha de acceso: 9 May 2023]. Disponible en: <https://www.adcis.net/en/third-party/messidor/>
7. Data Analysis. En: Eyepacs.com. EYEPACS Picture Archive Communications System. [Fecha de acceso: 9 May 2023]. Disponible en: <http://www.eyepacs.com/data-analysis>
8. Chiang MF, Sommer A, Rich WL, Lum F, Parke DW. The 2016 American Academy of Ophthalmology IRIS® Registry (Intelligent Research in Sight) Database: Characteristics and Methods. *Ophthalmology*. 2018;125(8):1143-8.
9. Kortüm KU, Müller M, Kern C, Babenko A, Mayer WJ, Kampik A, *et al*. Using Electronic Health Records to Build an Ophthalmologic Data Warehouse and Visualize Patients' Data. *Am J Ophthalmol*. 2017;178:84-93.
10. Joshi S, Vibhute G, Ayachit A, Ayachit G. Big data and artificial intelligence - Tools to be future ready? *Indian J Ophthalmol*. 2021;69(7):1652-3.
11. Lee CS, Brandt JD, Lee AY. Big Data and Artificial Intelligence in Ophthalmology: Where Are We Now? *Ophthalmol Sci*. 2021;1(2):100036.

Conceptos básicos utilizados en la inteligencia artificial

Basic concepts used in artificial intelligence

M. Baget Bernaldiz, P. Romero Aroca

Resumen

La inteligencia artificial (IA) generará cambios significativos en la manera de cribar, estudiar, diagnosticar y tratar las enfermedades oculares. Es por este motivo que los oftalmólogos debemos conocer estas nuevas herramientas que en breve vamos a utilizar.

Palabras clave: *Machine Learning. Deep Learning. Algoritmo. Red neuronal. Big Data.*

Resum

La intel·ligència artificial provocarà canvis significatius en la manera que tenim de fer el cribratge, estudiar, diagnosticar i tractar les malalties oculars. És per això, que els oftalmòlegs hem de conèixer de primera mà aquestes noves eines que ben aviat estaran al nostre abast.

Paraules clau: *Machine Learning. Deep Learning. Algorisme. Xarxa neuronal. Big Data.*

Abstract

Artificial intelligence will significantly change the way eye diseases are screened, studied, diagnosed, and treated. Consequently, ophthalmologists must learn first-hand about these new tools, since sooner rather than later we will use them in our daily practice.

Key words: *Machine Learning. Deep Learning. Algorithm. Neural Network. Big Data.*

1.2. Conceptos básicos utilizados en la inteligencia artificial

Basic concepts used in artificial intelligence

M. Baget Bernaldiz¹, P. Romero Aroca²

¹Médico adjunto. Servicio de Oftalmología. Hospital Universitari Sant Joan. Reus. Universitat Rovira i Virgili. Reus. Institut d'Investigació Sanitària Pere Virgili (IISPV). Reus. Tarragona. ²Jefe de Servicio. Servicio de Oftalmología. Hospital Universitari Sant Joan. Reus. Universitat Rovira i Virgili. Reus. Institut d'Investigació Sanitària Pere Virgili (IISPV). Reus. Tarragona.

Correspondencia:

Marc Baget Bernaldiz

E-mail: mbaget@gmail.com

Origen del término inteligencia artificial

Aunque el término IA parece muy moderno, tiene ya casi 70 años. Fue John McCarthy (Figura 1), considerado uno de los padres de la IA, quien lo acuñó en el año 1956. McCarthy, que era ingeniero informático, estaba muy interesado por entonces en desarrollar máquinas que hicieran tareas complejas. Con este objetivo, se propuso reunir a los ingenieros informáticos mundiales más relevantes del momento en una escuela de verano en la Universidad de Dartmouth (Hanover, New Hampshire, Estados Unidos). Y como necesitaba recursos para organizar el evento, fue a pedir dinero al Instituto Rockefeller, que finalmente accedió a subvencionarlo. Cuando le preguntaron qué título iba a llevar el evento, McCarthy, sin pensarlo mucho, respondió que escuela de verano sobre la IA¹. En aquel momento, el término no estuvo exento de críticas ya que, a unos cuantos colegas no les pareció acertado el adjetivo de artificial, por transmitir falta de autenticidad. A pesar de ello, el término acabó cuajando, y se ha mantenido hasta nuestros días con más fuerza que nunca.

El boom de la inteligencia artificial

Podemos situar en el año 2014 el origen del interés global por la IA. En enero de este año, Google adquiere DeepMind, una pequeña *start-up* (empresa emergente) dedicada a la IA por un valor de 650 millones de dólares. Se generan grandes titulares

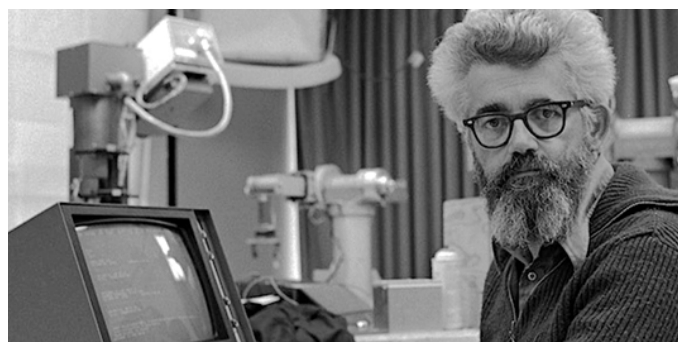


Figura 1. John McCarthy fue un ingeniero informático muy relevante, creador de lenguajes de programación que todavía se utilizan en la actualidad. Se le atribuye el origen del término inteligencia artificial en el año 1956. (Imagen cedida por el autor).

intentando comprender cómo una compañía que tan solo cuenta con 20 empleados puede tener un valor tan alto en el mercado. Las empresas tecnológicas empiezan a invertir grandes cantidades de dinero para no quedarse atrás, y los diferentes gobiernos de los países desarrollados se preguntan cómo responder a este desafío. DeepMind había logrado crear una máquina capaz de jugar al videojuego Atari mucho mejor y de manera más creativa que los jugadores más expertos. Pero lo relevante de esta historia es que la máquina había aprendido a jugar sin que nadie le hubiera enseñado cómo hacerlo: ¡lo había aprendido por sí misma! DeepMind acababa de mostrar el enorme potencial de las redes neuronales o *neural networks*.

La inteligencia artificial

La IA es la ciencia computacional que tiene como objetivo construir máquinas inteligentes. El primer problema que se plantea entonces es definir qué se considera una máquina inteligente. Por suerte, Alan Turing (Figura 2), considerado por muchos como el verdadero padre de la IA, diseñó ya en el año 1950 un sistema sencillo y elegante, con el objeto de diferenciar claramente una máquina inteligente de la que no lo es.

Alan Turing se inspiró en *The imitation game*, un juego de la época victoriana. En este, un jugador debe adivinar si un determinado personaje es hombre o mujer, a través de la realización de una serie de preguntas a otro jugador. De manera similar, Turing propuso un test en el cual la persona interroga a través de un teclado y una pantalla a un sujeto, que puede ser una persona o una

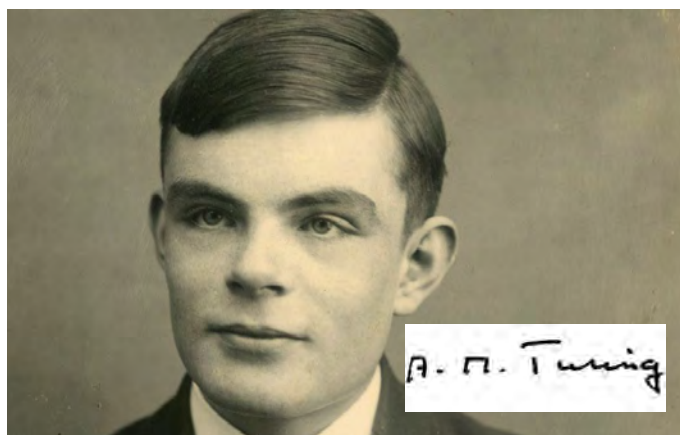


Figura 2. Alan Turing es el autor de la primera publicación mundial sobre inteligencia artificial, en la revista *Mind*, en el año 1950, donde explica cuándo se debe considerar a una máquina como inteligente. (Imagen cedida por el autor).

computadora (el interrogador desconoce de antemano si realiza las preguntas a una persona o a un programa). La interacción es en forma de preguntas y respuestas de texto: el interrogador plantea preguntas y las respuestas son mostradas en la pantalla. La tarea del interrogador es adivinar si el objeto interrogado es una persona o una máquina. En el caso de que las respuestas sean tan creativas que el interrogador crea que está interrogando a una persona, cuando en realidad se trata de una máquina, se considera que se ha alcanzado el umbral de la IA. Turing publicó su test en el artículo *Computing Machinery and Intelligence*, en la prestigiosa revista *Mind*, en el año 1950, siendo considerada la primera publicación mundial sobre IA. En la actualidad y en su honor, a esta prueba se la denomina test de Turing².

A partir del test de Turing se consideran máquinas inteligentes a aquellas con capacidad de sustituir a los cuerpos y/o cerebros humanos. En la actualidad, ya disponemos de algunos ejemplos de máquinas que se encuentran en el camino de ser realmente inteligentes. Recientemente todos nos hemos sorprendido ante *chatbots* que ya no ofrecen respuestas enlatadas, sino conversaciones creativas, fruto de la mejora en el procesamiento del lenguaje natural. O la existencia de redes neuronales que pueden clasificar las retinografías de pacientes diabéticos en los diferentes tipos de retinopatía diabética (RD) con gran precisión.

La mayoría de las empresas tecnológicas dedicadas a la IA están centradas en desarrollar tareas concretas, como por ejemplo, aprovechar la información recogida por los *Smart watches* o relojes inteligentes respecto diferentes parámetros vitales, con el objeto de predecir y anticiparse a determinadas enfermedades, como el infarto de miocardio o las demencias. Por el contrario, los escenarios distópicos alarmistas que proclaman que los humanos acabarán supeditados a los robots inteligentes forman parte del juego de ciertos medios sensacionalistas, pero que, hasta este momento, nada tienen que ver con la realidad.

Machine learning

El *machine learning* (aprendizaje automático) es la ciencia computacional dentro de la IA centrada en crear máquinas que realicen tareas complejas con la capacidad de aprender y mejorar por ellas mismas, sin que nadie las haya previamente programado de manera explícita. Imaginemos que una empresa quisiera desarrollar un lector inteligente para venderlo en farmacias con el objeto de

descifrar las recetas escritas a mano por cualquier médico. Nadie sabría cómo afrontar esta tarea mediante un sistema clásico de programación porque, sencillamente, sería imposible. Necesitamos algo diferente y esto se llama *machine learning*.

Deep learning

El *deep learning* (aprendizaje profundo) es el área dentro del *machine learning* dedicada al estudio de las *neural networks* o redes neuronales, que fueron conceptualizadas por McCulloch y Pitts en el año 1940, y una década más tarde, Rosenblatt diseñó el primer modelo de red neuronal basado en una única neurona, llamado perceptrón. Este modelo tan sencillo demostró tener una capacidad limitada respecto a las tareas que podía llevar a cabo, por lo que se fue perdiendo poco a poco el interés por las redes neuronales. Ya en 1980, el desarrollo tecnológico y la aparición de ciertos algoritmos permitió la creación de redes neuronales, formadas por varias capas de neuronas, que eran capaces de realizar tareas de cierta complejidad³. Por último, en el año 2005,

se produce el impulso definitivo en el estudio y desarrollo de las redes neuronales, bajo el nombre de *deep learning*⁴.

Si el objeto de la IA es desarrollar máquinas sustitutivas del cerebro humano, qué mejor que construir un modelo de IA basado en la anatomía y función del cerebro humano. Si este consta de 100 billones de neuronas, las redes neuronales actuales más potentes ya tienen más de 1 millón de neuronas, con un número de interconexiones neuronales similar al cerebro de un gato, lo que explica el salto de gigante en las tareas que están llevando a cabo. Desde un punto de vista funcional, si la neurona del ser vivo se despolariza cuando sobrepasa cierto umbral de estimulación, en la neurona artificial, se desencadena una función matemática denominada de activación, transmitiendo el "impulso matemático" a las neuronas subsiguientes con las que se relaciona.

En una red neuronal artificial se pueden distinguir tres tipos de *neural layers* o capas neuronales (Figura 3). Una primera capa, denominada *input layer*, que se relaciona con el exterior, a través de las variables independientes o explicativas asociadas a un de-

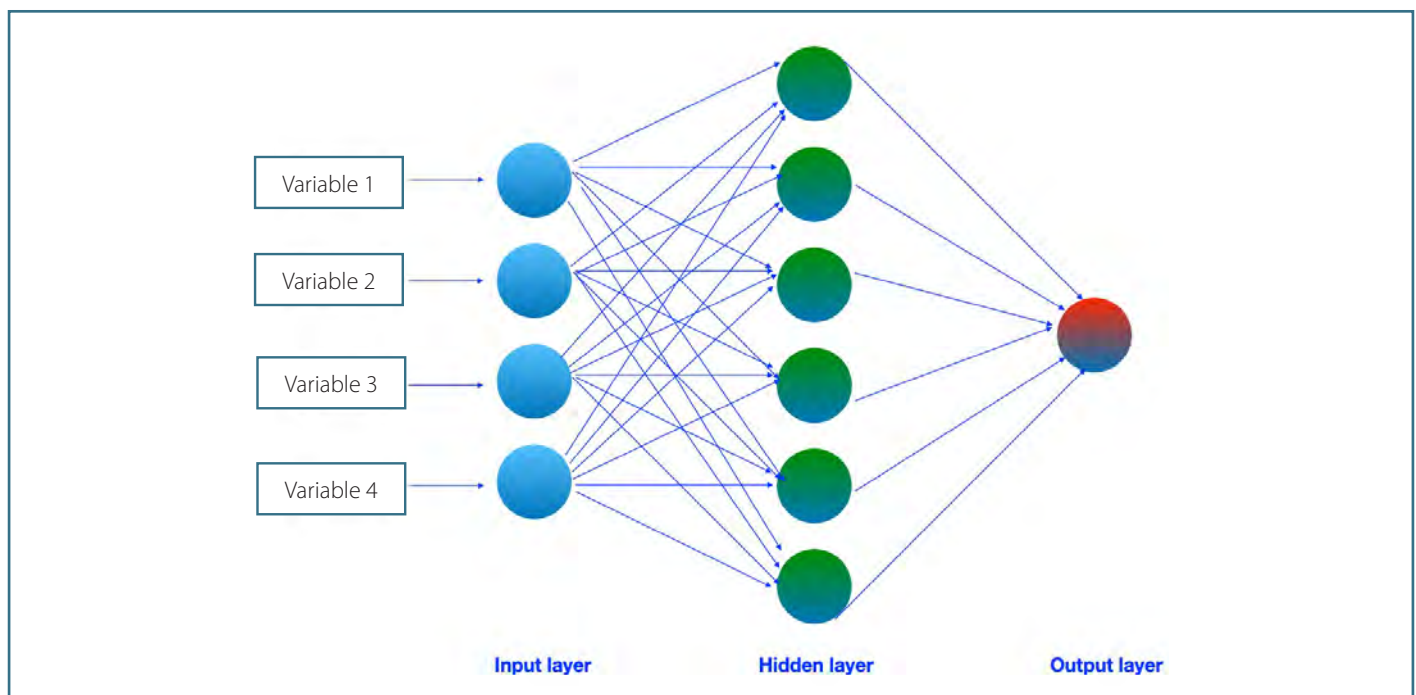


Figura 3. Esquema de una red neuronal simple. Una red neuronal consta de tres grupos de neuronas dispuestas en columnas. La *input layer* (primera capa) mantiene contacto con el exterior y se relaciona con las variables independientes. Las *hidden layers* (capas que están en medio) no mantienen contacto con el exterior, y es donde ocurre el aprendizaje de la red neuronal, razón por la cual se denomina *deep learning* (aprendizaje profundo) a la ciencia que investiga las redes neuronales. Por último, la *output layer* (última capa) es responsable de generar el resultado de la red. (Imagen cedida por el autor).

terminado resultado, que se encargaran de activarlas. Una última capa llamada *output layer*, que es la responsable de generar el resultado de la red neuronal. Y en medio, y por lo tanto, sin contacto con el exterior, se encuentran las *hidden layers*, que reciben los impulsos matemáticos de la *input layer*, para ser procesados y transmitidos finalmente a la *output layer*. Las *hidden layers* son el grupo de neuronas más importantes, ya que en ellas se produce el aprendizaje de la red neuronal, motivo por el cual a las redes neuronales actuales se las conoce con el nombre de *deep learning*.

El principal objetivo que se persigue con la construcción de las redes neuronales es la predicción de algún tipo de evento. Pronosticar si un determinado paciente desarrollará RD o un paciente con COVID-19 acabará ingresando en la UCI, por ejemplo. Para que una red neuronal o cualquier otro modelo de IA sea buen predictor, se necesitan muchos datos (*big data*) y de alta calidad, con el objeto de entrenar el modelo.

Imaginemos que queremos desarrollar una red neuronal para que lea y clasifique las retinografías de los pacientes diabéticos en los diferentes tipos de RD. El primer paso consiste en subministrar a la red miles de retinografías con las lesiones convenientemente etiquetadas, para que pueda entrenarse y acabe por “entender” qué es un microaneurisma, qué es una hemorragia, qué es un exudado duro y qué es un neovaso retiniano. Cada retinografía se descompone en píxeles, y estos, en números enteros, que es el tipo de lenguaje que lee una red neuronal. Por lo tanto, la red deberá aprender que un microaneurisma o una hemorragia se puede presentar de muchísimas maneras (mediante una infinidad de números diferentes). Este modelo planteado sería un ejemplo de *supervised learning* o aprendizaje supervisado, ya que hemos ayudado al modelo a que aprenda a identificar las lesiones mediante su etiquetado previo.

Siguiendo con este mismo ejemplo, en el inicio de la fase de entrenamiento, observaríamos que la red comete muchos errores, porque todavía no se le han presentado suficientes retinografías para desempeñar su tarea de manera precisa. Posiblemente identificaría como normales retinografías con RD moderada o severa. Entonces, ¿cómo aprende? La red neuronal aprende aprovechando los errores que comete, computándolos. En cada set de retinografías que lee, se mide la distancia entre el valor dado por la red neuronal respecto el valor que se espera que dé (diferencia entre el valor real dado y el valor ideal esperado). Posteriormente y gracias a la función del algoritmo de *backpropagation* (propaga-

ción hacia atrás de errores o retropropagación), se van ajustando los parámetros o pesos de cada una de las neuronas de la red para que, al final, la lectura de las retinografías sea correcta. Por lo tanto y de manera general, un algoritmo de IA es una formulación matemática compleja cuya función es encontrar los pesos de cada una de las neuronas de la red. Dicho en otras palabras, la función del algoritmo es averiguar la importancia relativa o el peso de cada variable independiente en el resultado final.

Las redes neuronales son tan efectivas porque son capaces de encontrar cualquier relación existente, por compleja que sea, entre las variables independientes o explicativas y la variable dependiente o el resultado. Esta propiedad de aproximación universal permite a las redes neuronales ser buenas predictoras, siempre y cuando exista relación entre las variables independientes y el resultado, y la base de datos que se ha utilizado para su entrenamiento sea representativa de la población a la cual se pretenda utilizar.

Imaginemos ahora que nos proponemos averiguar cuáles de los 5.000 pacientes con degeneración macular asociada a la edad exudativa, que han entrado en un ensayo clínico, han respondido mejor a un nuevo fármaco antiangiogénico. Disponemos de los datos clínicos, las retinografías, las AGF, los OCT y los OCT-A de todos ellos. Si quisiéramos realizar un análisis pormenorizado de cada paciente de manera manual, midiendo las áreas de los neovasos coroideos, la presencia y cuantificación de fluido en cada compartimiento y la integridad anatómica de las capas neurosensoriales de la retina, sería una tarea casi imposible de realizar. Una aproximación más realista a este problema sería diseñar un modelo de aprendizaje no supervisado o *unsupervised learning* que aprendiera por él mismo a reconocer similitudes y diferencias en el comportamiento anatómico y funcional de los pacientes, con el objeto de encontrar diferentes patrones de pacientes o *clustering*.

Existen muchos tipos de redes neuronales. A los oftalmólogos, nos interesa particularmente las *convolutional neural networks* (CNN) o redes neuronales convolucionales, que son aquellas redes neuronales especialmente construidas para analizar imágenes como las del ojo (Figura 4). Las CNN no procesan las imágenes, sino los números enteros que resultan de la descomposición de los píxeles que contienen. De este modo, la imagen inicial se ha convertido ahora en una matriz de números enteros, pero que continúa albergando todas sus características de base. A esta

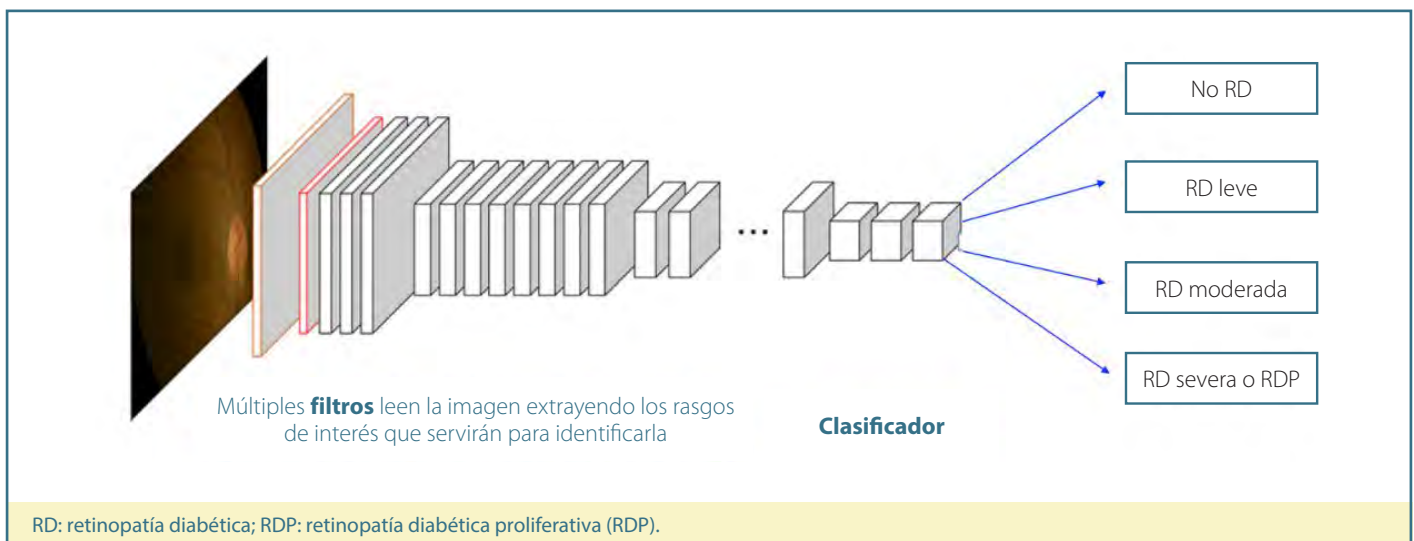


Figura 4. *Convolutional neural networks* o redes neuronales convolucionales. Son las redes neuronales diseñadas para la interpretación de imágenes. Constan de dos partes: una primera, donde unos filtros leen la imagen extrayendo los rasgos de interés mediante una operación matemática denominada convolución; y una segunda, en la que una vez creado el mapa de rasgos, clasifica la imagen en una de las categorías posibles. (Imagen cedida por el autor).

matriz numérica, se le aplican unos filtros (también numéricos), con el objeto de extraer las características de la imagen a través de una operación matemática llamada convolución, de ahí el nombre de este tipo de red neuronal. Por último, la matriz resultante, después de haber aplicado todos los filtros, que contiene todas las características de la imagen inicial (denominada mapa de rasgos o *feature map*), se someterá al clasificador de la red que decidirá de qué tipo de imagen se trata. Las CNN se utilizan, por ejemplo, para clasificar las retinografías de los pacientes diabéticos en los distintos tipos de RD.

Big data

Para construir un modelo de IA, se necesitan muchos datos con el objeto de entrenarlo, validarlo y, finalmente, testarlo. No obstante, al igual que para lograr un plato de alta cocina se necesitan los mejores ingredientes, para construir un modelo de IA se necesitan datos muy fiables. De lo contrario, se obtendrá un modelo con nula capacidad predictiva.

La primera dificultad que encontramos respecto a los datos de interés es que están compartimentados. Los datos clínicos se encuentran en la historia clínica; los parámetros clínicos, en medio de los análisis; y los datos radiológicos, en diferentes

pruebas de imagen. Se encuentran desestructurados, al no poder ser utilizados directamente por los modelos algorítmicos de IA. Deben estructurarse previamente, lo que significa que ha de convertirse toda la información de interés en datos numéricos, que es el lenguaje que entienden los modelos de IA. Este proceso se denomina *feature engineering* (procesamiento de las variables independientes o atributos), y es la parte más costosa en la construcción de un modelo de IA.

El segundo aspecto a tener en cuenta es que las diferentes subpoblaciones de la base de datos deben estar balanceadas, de lo contrario se pueden generar sesgos. Si quisiéramos entrenar un modelo de IA a leer retinografías de pacientes diabéticos, en la fase de entrenamiento, deberíamos suministrarle aproximadamente el mismo número de retinografías de cada clase de RD. Además, procuraríamos que existiera un equilibrio en cuanto a sexo y grupo étnico de los pacientes. No obstante, puede ocurrir que no sea posible obtener subpoblaciones balanceadas. Delante de este escenario, cabe decir que existen técnicas de IA para equilibrar subpoblaciones mediante técnicas de aumentación o de reducción de los subgrupos minoritarios o dominantes, respectivamente.

Aspectos no resueltos de la inteligencia artificial

Algoritmos sesgados

Siempre que se trabaja con muestras poblacionales, se cometen sesgos, porque la muestra escogida, aunque sea al azar, no es del todo representativa de la población de la cual procede. Este tipo de sesgos son involuntarios e inherentes al muestreo. Por lo tanto, no son evitables. El segundo tipo de sesgos que sufren los algoritmos proceden de los datos que se utilizan para entrenarlos. Si los datos son sexistas o racistas, los algoritmos también lo serán. Existen varios ejemplos notorios de ello.

Falta de explicabilidad del resultado

En muchas situaciones, sabemos que el modelo de IA funciona, pero no es posible justificar el resultado para un caso concreto. Imaginemos que tenemos un *fuzzy random forest* (árboles de decisión *fuzzy*), que es un modelo de IA apto para estimar el riesgo de una persona diabética a desarrollar RD basado en sus factores de riesgo. Si dicho modelo considera que el riesgo de desarrollar RD para un determinado paciente es bajo, propondrá incrementar el intervalo de tiempo para el siguiente chequeo, pero no será posible explicarle al paciente exactamente el porqué de la decisión del modelo.

Nadie sabe muy bien qué ocurre en las *hidden layers* de las redes neuronales y, en consecuencia, nadie sabe cómo toma el algoritmo sus decisiones; es lo que viene llamándose el *black box* (caja negra). Este punto puede llegar a incomodarnos como oftalmólogos cuando tengamos que tomar decisiones importantes basándonos en algoritmos de IA. Del mismo modo, los pacientes pueden mostrarse reticentes a poner su salud en manos de algoritmos que no expliquen sus decisiones de manera entendible.

Siendo conscientes de la importancia de poder explicarnos y explicar a nuestros pacientes en qué se basan los algoritmos para tomar las decisiones, las empresas desarrolladoras de modelos de IA están destinando muchos recursos a investigar esta cuestión tan crucial con el objeto de entender las recomendaciones de los algoritmos para cada caso concreto y, por lo tanto, poder aceptar mejor sus recomendaciones en un futuro próximo.

No es suficientemente robusta

La mayoría de los modelos de IA que están operativos en el mercado son bastante fiables, pero no lo suficiente como para que funcionen de manera completamente autónoma. Todavía se exige su control por parte de los seres humanos.

Responsabilidad del funcionamiento de los modelos algorítmicos

No existe por el momento una legislación específica que regule aspectos legales relacionados con la IA. Y este es un aspecto crucial, ya que pronto los modelos algorítmicos estarán presentes en todas nuestras facetas cotidianas. Establecer el marco de responsabilidad es básico si queremos confiar en ellos. Y tan importante como este punto es definir los procesos de monitorización que se van a exigir a los modelos para detectar cualquier anomalía, y de este modo, evitar perjudicar a nuestros pacientes.

Conclusiones

Desde el año 2014, existe un interés exponencial por la IA, al descubrir el potencial de las redes neuronales. La oftalmología es la primera especialidad médica en beneficiarse de la IA. En un breve plazo de tiempo, habrá algoritmos que nos ayudarán a diagnosticar, monitorizar y tratar a los pacientes de una manera más individualizada. No obstante, es necesario asegurar su eficacia y seguridad, su transparencia e imparcialidad, antes de ser implementados de manera global.

Bibliografía

1. McCarthy J, Minsky ML, Rochester N, Shannon CE. A proposal for the Dartmouth summer research project on artificial intelligence. *AI Mag.* 2006;27(4).
2. Turing AM. Computing Machinery and Intelligence. *Mind.* 1950;49:433-60.
3. Rumelhart DE, Hinton GE, Williams RJ. Learning representations by back-propagating errors. *Nature.* 1986;323:533-6.
4. Goodfellow I, Bengio Y, Courville A. Deep Learning. *Google Books.* London: MIT Press; 2016.

Introducción a la creación de un conjunto de datos para *machine learning*

Introduction to constructing a dataset for machine learning

G. Santolària Rossell[†], M. Olivera, C. Méndez Mangana, Antón Barraquer Kargacin

Resumen

Cualquier proyecto de *data science* (ciencia de los datos) necesita de un conjunto de datos o *dataset*. Por eso se dice que la piedra angular de todo proyecto de *machine learning* (aprendizaje automático) y *deep learning* (aprendizaje profundo) es el conjunto de datos. Su desarrollo ocupa aproximadamente el 70% del tiempo total que se dedica a todo un proyecto. Esto se debe a que una mala generación del conjunto de datos puede resultar en modelos ineficaces o sesgados. A través del ejemplo de nuestro grupo de investigación, se detalla la generación de un *dataset* oftalmológico con imágenes para el entrenamiento de un modelo de *machine learning* de clasificación. Finalmente, se presentan casos de la literatura a modo de ejemplo, para que el lector pueda extender su conocimiento con casos de éxito.

Palabras clave: *Dataset*. Conjunto de datos. *Deep learning*. *Machine learning*.

Resum

Tot projecte de *data science* necessita un conjunt de dades o *dataset*. Per això es diu que la pedra angular de tot projecte de *machine learning* i *deep learning* és el conjunt de dades. El seu desenvolupament ocupa aproximadament el 70% del temps total que es dedica a tot un projecte. Això es deu al fet que una mala generació del conjunt de dades pot resultar en models ineficaços o esbiaixats. A través de l'exemple del nostre grup de recerca es detalla la generació d'un *dataset* oftalmològic amb imatges per a l'entrenament d'un model de *machine learning* de classificació. Finalment, es presenten casos de la literatura a tall d'exemple, perquè el lector pugui estendre el seu coneixement amb casos d'èxit.

Paraules clau: *Dataset*. Conjunt de dades. *Deep learning*. *Machine learning*.

Abstract

Any data science project relies on its dataset. That is why it is said that the backbone of any machine learning/deep learning project is its dataset. Its development takes up approximately 70% of the total time spent on a data science project. Poor dataset generation can result in an inefficient or biased model. Through this example from our research team, we provide the generation of an ophthalmological dataset with classification images to train a machine learning model. To finish, we provide examples from literature so that the reader can extend their knowledge of the subject in question.

Key words: *Dataset*. Data set. *Deep learning*. *Machine learning*. Keratoplasty.

1.3. Introducción a la creación de un conjunto de datos para *machine learning*

Introduction to constructing a dataset for machine learning

G. Santolària Rossell[†], M. Olivera¹, C. Méndez Mangana², Antón Barraquer Kargacin³

¹Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil. Instituto Canario de la Retina. Las Palmas de Gran Canaria. ²Centro de Ojos de La Coruña. ³Centro de Oftalmología Barraquer. Barcelona.

Correspondencia:

Maximiliano Olivera

E-mail: mxolivera@gmail.com



En memoria del Ing. Gil Santolària Rossell (1993-2023), especialista en Inteligencia Artificial. Coautor de capítulos de la presente ponencia, publicaciones científicas y congresos internacionales del grupo de investigación en IA del Centro de Oftalmología Barraquer. Además de sus logros profesionales, y siempre dispuesto a ayudar a los demás, Gil era una persona maravillosa con quien tendremos imborrables recuerdos y viajes compartidos. Tu legado perdurará en cada uno de nosotros. Descansa en paz amigo.

El conjunto de datos

En cualquier proyecto de *machine learning*, el recurso más importante es el *dataset*. En este capítulo, introduciremos este concepto, su estructura, y analizaremos varios ejemplos de generación y uso de diferentes conjuntos de datos en casos reales (literatura).

¿Qué se entiende por conjunto de datos?

Definición

El concepto de conjunto de datos se refiere a la agrupación de datos vinculados a una temática común. Podemos observar la implementación de esta definición por parte de la Unión Europea en la descripción de los *high-value datasets* (conjuntos de datos de valor elevado)¹, que son datasets de interés público. Para comprender mejor la idea de conjunto de datos, vamos a definir el concepto de dato y el de su complementario, el metadato.

Un dato es una representación simbólica de la información en lenguaje de ordenador^{2,3}. Por otro lado, los metadatos son datos

que forman una descripción estandarizada de las características de un conjunto de datos⁴, que comúnmente se describen como datos que definen otros datos. Para dar un ejemplo, una imagen en formato “jpeg”, “.jpg”, “.png”, etc., sería un dato, y sus metadatos serían la geolocalización, el tamaño, sus dimensiones, etc. (Figura 1).



Fuente: Dataedo⁵.

Figura 1. Dato y metadato.

La correcta generación de un conjunto de datos puede suponer el éxito o el fracaso de un proyecto de *machine learning*, de ahí que se considere el pilar de todo proyecto de *data science*⁶.

El ciclo de vida de los datos

Para entender un conjunto de datos, primero debemos introducir y analizar el concepto de “ciclo de vida de los datos”, que hace referencia a las diferentes etapas que atraviesan los datos, desde su generación y captura hasta el archivado o destrucción⁷. Poder entender y analizar las fases que han permitido la generación de un conjunto de datos puede aportar información/pistas sobre posibles sesgos y/o características intrínsecas en los datos. Por esta razón, documentar este proceso, ya sea generando una memoria del *dataset* o un simple diario, es una práctica muy recomendable. En la literatura, se hallan variaciones en el número o en la denominación de dichas fases, la representación más común⁷ es la siguiente (Figura 2):

1. Captura.
2. Preprocesado.
3. Almacenamiento.
4. Análisis.
5. Visualización.
6. Publicación.
7. Archivado o destrucción.

En este apartado, nos centraremos en las tres primeras fases que modelan la generación de un conjunto de datos, mientras que en apartados posteriores, introduciremos las fases restantes del proceso:

- La fase de captura se caracteriza por la recopilación de todos los datos de interés. Esta puede darse por dos eventos:

por la propia creación de los datos (integrando los datos, en la misma fuente de generación) o bien por extracción. Esto último acontece cuando no se tiene acceso a la fuente y debemos realizar una búsqueda manual de los datos (en el registro, historia clínica, banco de imágenes, etc.).

- La fase de preprocesado es la fase más importante en cuanto a la generación de un conjunto de datos. Trata de homogeneizar los datos tanto en estructura como en tipo. De su buena ejecución depende el correcto desempeño del modelo.
- La fase de almacenamiento, como su nombre indica, define el formato de almacenamiento de los datos. Se va a tener en cuenta la tipología de los datos y el uso posterior que se va a hacer de estos. Es importante recordar que el formato elegido debe facilitar su manipulación posterior.

El proceso descrito anteriormente se conoce como extraer-transformar-cargar (ETL, *extract-transform-load*).

Calidad de los datos

Un aprovechamiento óptimo de los datos recae en su calidad, siendo fundamental para que el desarrollo del proyecto sea fiable e imparcial. La causa más frecuente de desconfianza en un estudio de este tipo es la mala calidad de los datos⁷. El término “calidad de los datos” es comúnmente empleado por organizaciones para referirse al grado de confianza que debemos depositar sobre ellos. Así mismo, desde el ámbito empresarial, se percibe una tendencia en considerar los datos como activos de valor para la empresa. Tres características o dimensiones son los principales determinantes de la calidad de los datos⁷: precisión (*accuracy*), completitud (*completeness*) y atemporalidad (*timeliness*):



Figura 2. Ciclo de vida de los datos: generación del dataset. (Fuente: propia).

- Por precisión nos referimos a si la información recogida es o no correcta. Es decir, a modo de ejemplo, que no haya ninguna incongruencia en el uso del punto o la coma como marca decimal (en caso de datos numéricos), calidad o representatividad de la imagen, etc. De igual importancia es que los datos no contengan entradas repetidas. Así mismo, en el caso de imágenes, su etiquetado (asignación de categoría) ha de ser congruente en la totalidad del conjunto de datos.
- La completitud de los datos hace referencia a que no falta información. En otras palabras, debemos asegurar que todos los registros capturados estén completos. La escasez de información, de forma generalizada para una característica o atributo del conjunto de datos, suele traducirse en la imposibilidad de usar dicha característica en el desarrollo futuro de un modelo.
- Finalmente, la atemporalidad hace alusión al grado en que los datos representan la realidad en un momento preciso/específico y, también, que algunos de estos datos pueden quedar obsoletos. Pese a que esta característica no se aplica en la mayoría de los datos capturados en el sector médico (en el caso de imágenes), debemos ser conscientes de que los datos tienen una componente temporal. Por ejemplo, sin este componente temporal los datos relacionados con transacciones pierden su sentido.

Caso real: cómo constituir un conjunto de datos

En este apartado, se describen los pasos de la generación de un *dataset* para el entrenamiento de un modelo (supervisado) de *machine learning* para la clasificación binaria de imágenes, en base a nuestra experiencia con el conjunto de datos generado para el estudio: “*Detection of graft failure in post-keratoplasty patients by Automated Deep Learning*”⁸.

Captura de los datos

La captura de los datos se hizo por extracción de dos fuentes distintas. Ambas utilizadas en la creación de un capítulo sobre seguimiento a largo plazo de los trasplantes corneales, incluido en la ponencia de la Sociedad Española de Oftalmología “Queratoplastias: nuevas técnicas para el siglo XXI”⁹. La generación del

dataset requiere la unión de la información del paciente con imágenes del segmento anterior. La primera fuente de información son datos tabulares (presentados como tablas), donde cada fila representa una intervención de queratoplastia total y las columnas representan los atributos o características de dicha intervención (causa, injertos previos, edad, presencia de vascularización, etc.).

Por otra parte, la totalidad de las imágenes extraídas de la segunda fuente de información, el banco de imágenes del Centro de Oftalmología Barraquer, estaban en formato digital “.jpeg”. En el hipotético caso de que algunas imágenes estuvieran en formato físico, estas deberán ser digitalizadas acorde con la resolución de las imágenes digitales disponibles. Siendo el objetivo del estudio la detección del fracaso del injerto (problema de clasificación), se utilizaron las notas clínicas para la determinación del estado final (etiqueta), siendo en este caso: fallo del injerto/injerto sano.

Los datos en formato de tabla fueron extraídos con facilidad (solitud y recepción del archivo). Por lo que respecta a la extracción de las imágenes, se organizó por fases, debido a la presencia de pacientes con múltiples intervenciones. Las fases se organizaron según el orden de intervención, hasta recolectar todos los registros (imágenes) presentes en el archivo en formato tabular. Finalmente, las imágenes se almacenaron en carpetas según la fase y fueron comprobadas por dos oftalmólogos de segmento anterior.

Al final del proceso, se obtuvieron un total de 593 imágenes, que representan 593 registros, con 42 atributos cada uno del archivo de datos tabulares.

Preprocesado de los datos

Unificación de los datos

Hasta este momento, no se ha hecho uso del concepto “conjunto de datos” para referirnos a los datos mencionados en el apartado anterior. La razón es que aún no se han unificado los datos y, por lo tanto, no se han relacionado las imágenes obtenidas con los registros presentes en el archivo de datos tabulares. El proceso de unificación se ha automatizado mediante un *script* (instrucciones escritas en lenguaje de programación) Python (lenguaje de programación); generando el *dataset* de queratoplastias penetrantes que contiene datos tabulares e imágenes. Cabe señalar que el proceso de unificación puede realizarse de manera manual, sin embargo, puede resultar un proceso largo y tedioso, incluso con pocos datos.

El paso siguiente a la unificación, dejando de lado las imágenes, es el análisis de los 42 atributos presentes en el dataset generado. Se observó que la mayoría de los atributos no aportaban información, porque consistían en agrupaciones de otros atributos. Vamos a ejemplificar el concepto de agrupaciones a partir de las agrupaciones halladas con respecto al atributo "edad":

- Se observa una agrupación por rangos de años (11-30, 31-50, 51-70, más de 70).
- Se observa una agrupación que elimina las edades menores a 10 años.

Estas agrupaciones, aunque pueden ser muy útiles en estudios futuros, dificultan la comprensión del conjunto de datos. De modo que debemos centrarnos en obtener un resultado lo más limpio y accesible posible, sin perder información. Con esta limpieza, obtuvimos un total de 593 registros con 22 atributos, reduciendo casi a la mitad las características sin perder información.

Anonimización de los datos

Este procedimiento puede permitir la publicación del *dataset* para uso público, aunque en este caso aún no se ha llevado a cabo. La finalidad del proceso de anonimización es reducir al mínimo la posibilidad de reidentificación de los datos anonimizados y, a su vez, mantener la veracidad de los resultados del análisis^{10,11}.

El proceso se inicia con la detección de esas variables que permiten una identificación, directa o indirecta, del individuo. Según la Agencia Española de Protección de Datos, en un conjunto de datos, se pueden hallar¹⁰:

- Identificadores directos: todas aquellas características que, por sí mismas, permiten la identificación del individuo.
- Identificadores indirectos: aunque por sí solos no identifican una persona, el cruce de varios identificadores podría permitir su identificación.
- Datos especialmente sensibles: tal como datos financieros, infracciones, etc.

La Figura 3, que se presenta a continuación, ilustra un caso habitual de anonimización de datos médicos.

Con lo que respecta a las imágenes, estas también deben ser anonimizadas. Para ello, se ha desarrollado un *script* Python automatizado. El proceso renombra todas las imágenes disponibles asignando un nombre aleatorio distinto a cada una de ellas. El formato del nombre que se ha seleccionado es el siguiente:

P-XXXX.jpg

Donde XXXX es un número entero mayor que cero y menor a 10.000.

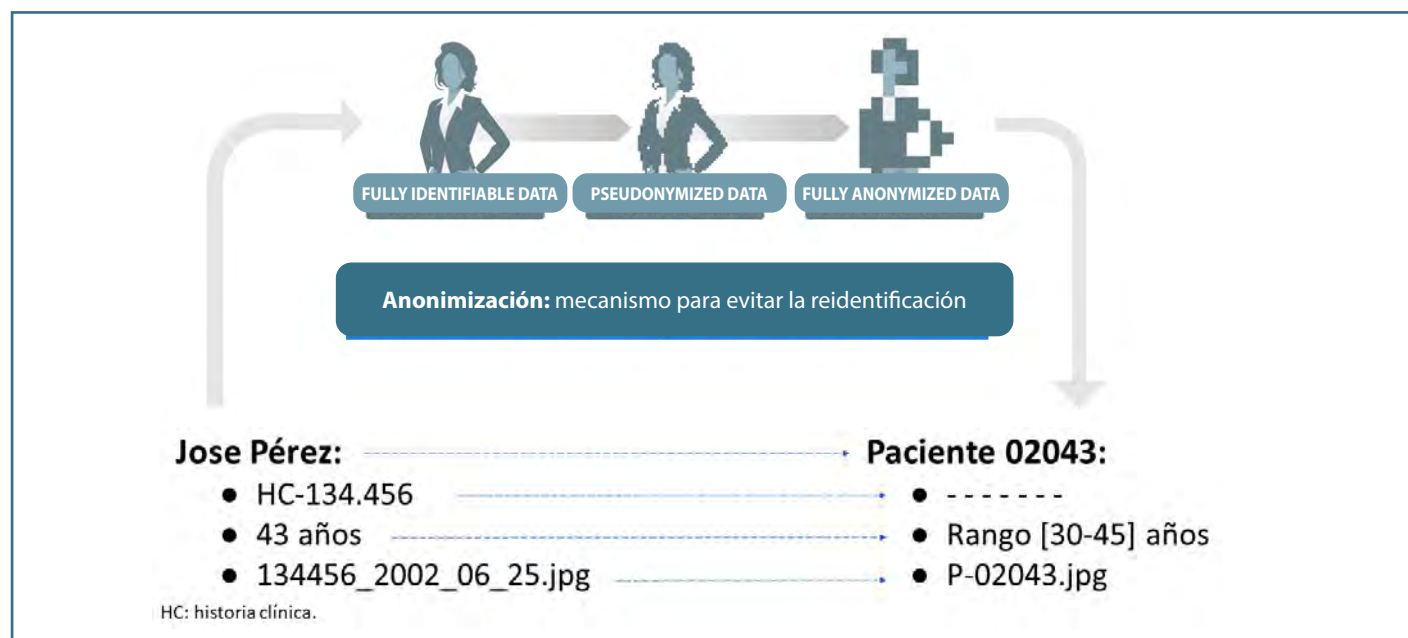


Figura 3. Esquema de la anonimización de los datos. (Fuente: Kisić12, con modificaciones).

Del dataset al análisis exploratorio de datos, una introducción al análisis exploratorio de datos

El análisis exploratorio de datos (AED), comprende el análisis y el desarrollo de visualizaciones de los datos. El AED se realiza a *posteriori* de la generación del conjunto de datos, siendo un paso imprescindible previo a la generación de cualquier modelo de *machine learning* (Figura 4).

El AED recoge un conjunto de técnicas estadísticas que permiten explorar, describir y resumir la naturaleza de los datos, con el objetivo de garantizar resultados posteriores objetivos y un intercambio de información veraz¹³ (Figura 5).

La aplicación de este conjunto de técnicas permite:

- Detectar valores atípicos (*outliers*).
- Normalizar atributos.
- Revelar posibles errores.
- Estudiar las correlaciones (la relación entre variables).
- Realizar representaciones gráficas para facilitar el análisis descriptivo.
- Resumir los aspectos más relevantes del conjunto de datos.

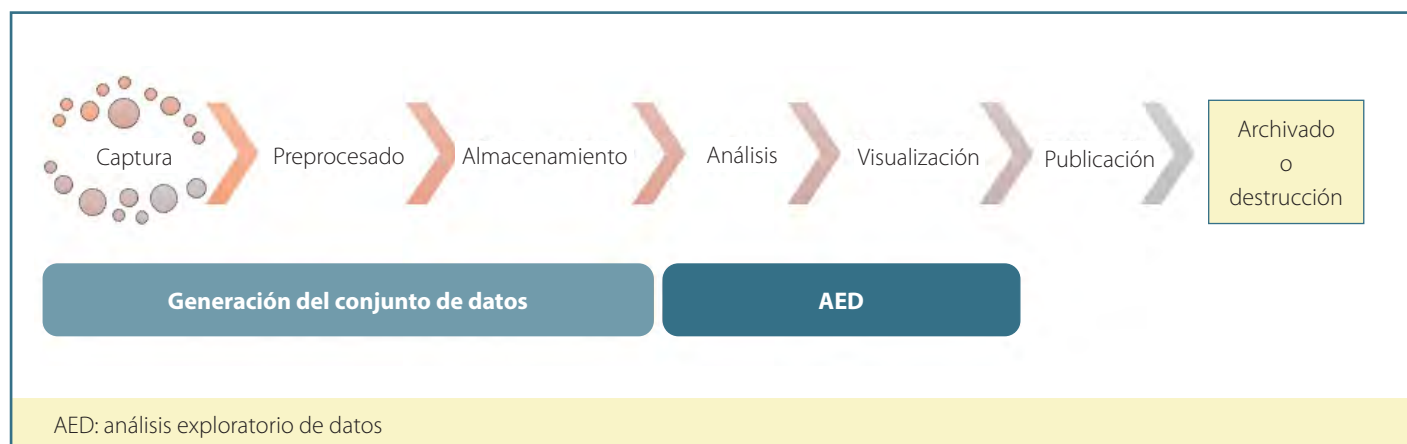


Figura 4. Ciclo de vida de los datos: análisis exploratorio de datos. (Fuente: propia).

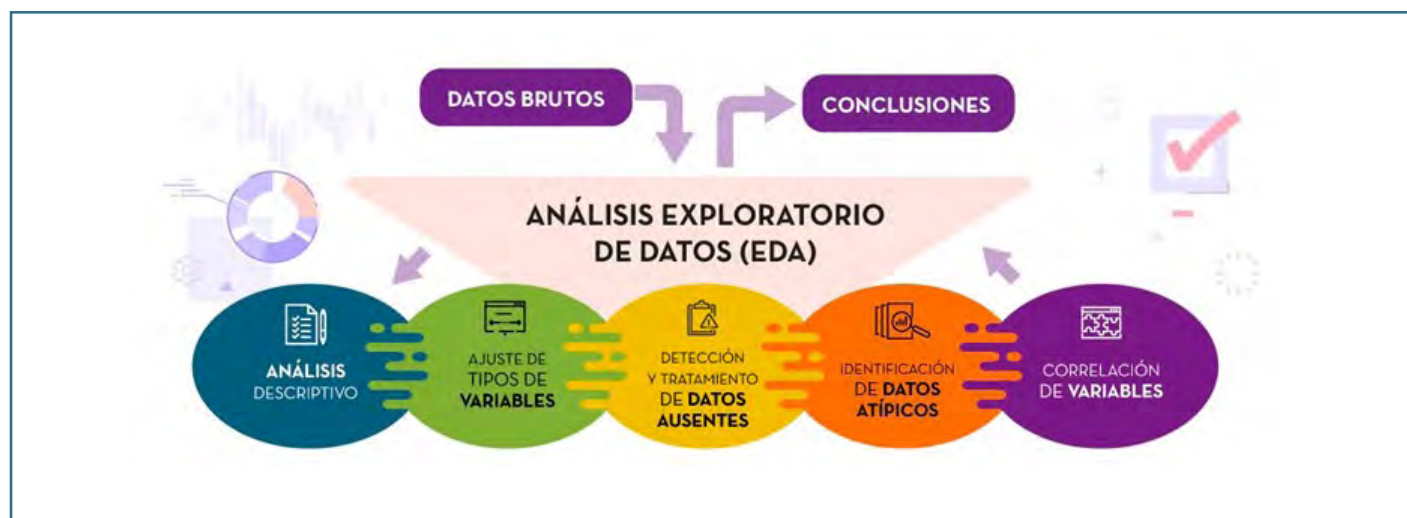


Figura 5. Esquema del análisis exploratorio de datos. (Fuente: *Guía Práctica de Introducción al Análisis Exploratorio de Datos*¹³).

Tendencias en el campo de la salud

Federated Learning

El mercado mundial de *big data* (macrodatos o análisis masivo de datos) relacionado con la sanidad se calcula que alcanzará los 70.000 millones de dólares estadounidenses en 2025, lo cual representa un crecimiento del 508,7% respecto al año 2016¹⁴. Este crecimiento esperado se debe, en parte, al desarrollo de tecnologías como el *federated learning* (aprendizaje federado). Dicha tecnología permite la generación de visualizaciones y el entrenamiento de herramientas de *machine learning* de forma remota. Su principal ventaja es que permite usar datos entre localizaciones remotas sin una transferencia manual de datos entre instituciones. Posibilita la colaboración directa entre investigadores pertenecientes a distintas instituciones, sin comprometer la anonimidad de los datos y evitando los costes asociados de computación¹⁵.

Literatura: creación de un dataset al detalle

A continuación, se van a presentar diferentes proyectos de creación de conjuntos de datos que podemos hallar en la literatura que engloban diferentes tipos de datos: datos en formato tabular, imagen y vídeo. Los procesos se describen con detalle, desde la captura de los datos hasta la publicación del *dataset*.

Estudio “A novel dataset and deep learning-based approach for marker-less motion capture during gait”

El estudio¹⁶ presenta una visión novedosa en la generación de un *dataset* de secuencias de vídeo, con el fin de aplicar el aprendizaje profundo. Tiene como objetivo el desarrollo de métodos de estimación de la postura humana. Aunque se utilice un número reducido de sujetos (19 hombres y 12 mujeres), la metodología de generación del *dataset* se describe de forma clara, precisa y extensa.

Los datos se han capturado en formato vídeo a través de cuatro cámaras de acción (GoPro Hero 7 Black), obteniendo vídeos con una resolución de 1.920 × 1.080 pixels y 100 *frames* por segundo. También se ha utilizado un sistema basado en marcadores, en concreto, 12 cámaras VICON System, que han permitido registrar las posiciones del sujeto.

Trabajo “Toward a Comprehensive Domestic Dirt Dataset Curation for Cleaning Auditing Applications”

El trabajo¹⁷ expone un conjunto de datos de imágenes de suciedad doméstica, con el objetivo de usarlo como auditoría de limpieza, incluyendo el análisis de la suciedad basado en inteligencia artificial y la inspección de limpieza asistida por robots.

Se presenta desde la creación del sistema robótico, que permite la adquisición de las imágenes, hasta el proceso de etiquetado de estas, con el objetivo final de entrenar un modelo de *machine learning* que permita revelar la composición de la suciedad presente en las imágenes. Dicho modelo consigue distinguir entre nueve tipos de suciedad. El *dataset* generado contiene 3.000 imágenes capturadas con un microscopio.

Conjunto de datos “Data Resource Profile: National Cancer Registration Dataset in England”

El *dataset* presentado¹⁸ agrupa datos desde 1971, concretamente, sobre todas las personas residentes en Inglaterra diagnosticadas de neoplasias malignas y premalignas. Este conjunto de datos ha sido realizado por el *National Cancer Registration and Analysis Service* (NCRAS), que forma parte del *Public Health England* (PHE).

En este conjunto de datos, se agregan datos en formato tabular. Por otra parte, se asegura la calidad y el análisis de los datos mediante un enfoque poblacional. Además, se detallan las fases del “ciclo de vida de los datos”, desde la captura hasta su publicación, y se tratan de forma extensiva los conceptos derivados de calidad de los datos, aportando información única al *dataset*.

Conjunto de datos “Data Resource Profile: The Systemic Anti-Cancer Therapy (SACT) dataset”

Nos encontramos con un segundo conjunto de datos poblacionales¹⁹. Se recoge la actividad de la terapia sistémica contra el cáncer reportada por el *National Health Service* (NHS) en Inglaterra, con el objetivo de proporcionar datos para apoyar y mejorar la toma de decisiones clínicas.

El estudio presenta un ejemplo de recolección de datos, detallando su estructura, y se enfoca en la realización del AED.

Conclusiones

Como se ha intentado exponer anteriormente, la creación de un conjunto de datos es un proceso largo y meticuloso que engloba

muchos procedimientos, desde la captura inicial de los datos hasta su momento de uso real. El éxito del proyecto de inteligencia artificial no solo radica en la forma en la que empleamos los datos de los que disponemos (historias clínicas y resultados de pruebas diagnósticas-terapéuticas), sino también en la planificación y razonamientos previos que llevan a la creación del conjunto de datos.

Bibliografía

- Unión Europea. EUR-Lex Document 32023R0138: Commission Implementing Regulation (EU) 2023/138 of 21 December 2022 laying down a list of specific high-value datasets and the arrangements for their publication and re-use (Text with EEA relevance). [Internet]. *DOUE*. 2023;19:43-75. [Citado 31 May 2023]. Disponible en: http://data.europa.eu/eli/reg_impl/2023/138/oj
- Real Academia Española. Dato. En: [Internet]. *Diccionario de la lengua española*. 23ª ed. Espasa Calpe; 2014. [Citado 6 Jun 2023]. Disponible en: <https://dle.rae.es/dato>
- Wikipedia contributors. Dato (informática) [Internet]. En: Wikipedia, The Free Encyclopedia. [Citado 6 Jun 2023]. Disponible en: [https://es.wikipedia.org/wiki/Dato_\(informática\)](https://es.wikipedia.org/wiki/Dato_(informática))
- Ministerio de la Presidencia. Real Decreto 1708/2011, de 18 de noviembre, por el que se establece el Sistema Español de Archivos y se regula el Sistema de Archivos de la Administración General del Estado y de sus Organismos Públicos y su régimen de acceso. [Internet]. *BOE*. 2011;284. [Actualizado 16 Feb 2022]. [Citado 31 May 2023]. Disponible en: <https://www.boe.es/eli/es/rd/2011/11/18/1708/con>
- What is Metadata (with examples) - Data terminology. [Internet]. En: Dataedo.com. Dataedo. [Citado 6 Jun 2023]. Disponible en: <https://dataedo.com/kb/data-glossary/what-is-metadata>
- State of Data Science 2022: Paving the Way for Innovation. [Internet]. Anaconda; 2022. [Citado 31 May 2023]. Disponible en: https://know.anaconda.com/rs/387-XNW-688/images/ANA_2022SODSReport.pdf?mkt_tok=Mzg3LVhOVy02ODgAAAGK5xO1gHPiVLxSNz2R_BSRTV5F-OxSDZ0O6X3rLbt_4dTSYfP4NPZI7TKFABd8FDQReOISBFSgU6VqNVatNCGyLGztbm6X7S7G0K4EUSe9DDHl
- Eryurek E, Gilad U, Lakshmanan V, Kibunguchy A, Ashdown J. *Data Governance: The Definitive Guide: People, Processes, and Tools to Operationalize Data Trustworthiness*. O'Reilly Media, Inc.; 2021. pp. 251.
- Méndez Mangana C, Barraquer Kargacin A, Fernández-Engroba J, Taña P, Santolaria G, Olivera M, et al. Detection of graft failure in post-keratoplasty patients by Automated Deep Learning. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2022;63(7):2330.
- Barraquer R, De Toledo J. Queratoplastias: nuevas técnicas para el siglo XXI: 92 ponencia oficial de la Sociedad Española de Oftalmología de 2009. SEO; 2016. pp. 623.
- ¿Cómo afecta GDPR a los datos personales abiertos? [Internet]. En: Datos.gob.es. Ministerio de Asuntos Económicos y Transformación Digital. 11 Abr 2018. [Citado 7 Jun 2023]. Disponible en: <https://datos.gob.es/ca/noticia/como-afecta-gdpr-los-datos-personales-abiertos>
- Agencia Española de Protección de Datos. [Internet]. [Citado 7 Jun 2023]. Disponible en: <https://www.aepd.es/es>
- Kisić M. Imamo li pravo na (pseudo)anonimnost? [Internet]. En: Securitysee.com. Security SEE - Magazin za bezbednost; 2022. [Citado 7 Jun 2023]. Disponible en: <https://www.securitysee.com/2022/08/imamo-li-pravo-na-pseudoanonimnost/>
- Guía Práctica de Introducción al Análisis Exploratorio de Datos*. [Internet]. En: Datos.gob.es. Ministerio de Asuntos Económicos y Transformación Digital. 22 Sep 2021. [Citado 7 Jun 2023]. <https://datos.gob.es/es/documentacion/guia-practica-de-introduccion-al-analisis-exploratorio-de-datos>
- Global healthcare big data market size in 2016 and a forecast for 2025. [Internet]. En: Statista.com. *Statista*. [Citado 6 Jun 2023]. Disponible en: <https://www.statista.com/statistics/909654/global-big-data-in-healthcare-market-size/>
- Nguyen A. *Hands-On Healthcare Data: Taming the Complexity of Real-World Data*. O'Reilly Media, Inc; 2022. pp. 242.
- Vafadar S, Skalli W, Bonnet-Lebrun A, Khalifé M, Renaudin M, Hamza A, et al. A novel dataset and deep learning-based approach for markerless motion capture during gait. *Gait Posture*. 2021;86:70-6. [Citado 31 May 2023].
- Pathmakumar T, Elara MR, Soundararajan SV, Ramalingam B. Toward a Comprehensive Domestic Dirt Dataset Curation for Cleaning Auditing Applications. *Sensors*. 2022;22(14):5201.
- Henson KE, Ellis-Brookes L, Coupland VH, Payne E, Vernon S, Rous B, et al. Data Resource Profile: National Cancer Registration Dataset in England. *Int J Epidemiol*. 2020;49(1):16.
- Bright CJ, Lawton S, Benson S, Bomb M, Dodwell D, Henson KE, et al. Data Resource Profile: The Systemic Anti-Cancer Therapy (SACT) dataset. *Int J Epidemiol*. 2020;49(1):15.

2. INTELIGENCIA ARTIFICIAL Y DATOS CLÍNICOS

2.1. Inteligencia artificial en biometría ocular

M. Chang-Sotomayor, X. Corretger-Ruhí..... 186

2.2. *Big data* en oftalmología

*C. Bernal-Morales, A. Parrado-Carrillo, R. Martin-Pinardel,
J. Zarranz-Ventura..... 190*

Inteligencia artificial en biometría ocular

Artificial intelligence in ocular biometry

M. Chang- Sotomayor, X. Corretger-Ruhí

Resumen

La inteligencia artificial (IA) ha revolucionado el cálculo de la potencia de las lentes intraoculares (LIO) al aprovechar grandes conjuntos de datos, aplicar técnicas de aprendizaje automático, integrar tecnologías de imagen avanzadas, proporcionar predicciones personalizadas e incorporar bucles de retroalimentación. Estos avances tienen el potencial de mejorar la precisión de la selección de potencia de LIO, mejorar los resultados visuales y aumentar la satisfacción del paciente en la cirugía de cataratas.

Palabras clave: Biometría óptica. Fórmula. Lente intraocular. Cálculo.

Resum

La IA ha revolucionat el càlcul de la potència de les LIO en aprofitar grans conjunts de dades, aplicar tècniques d'aprenentatge automàtic, integrar tecnologies d'imatge avançades, proporcionar prediccions personalitzades i incorporar bucles de retroalimentació. Aquests avenços tenen el potencial de millorar la precisió de la selecció de potència de LIO, millorar els resultats visuals i augmentar la satisfacció del pacient a la cirurgia de cataractes.

Paraules clau: Biometria òptica. Fórmula. Lent intraocular. Càlcul.

Abstract

Artificial intelligence has revolutionized the calculation of intraocular lenses (IOL) power by leveraging large data sets, applying machine learning techniques, integrating advanced imaging technologies, providing personalized predictions, and incorporating feedback loops. These advances have the potential to improve the accuracy of IOL power selection, improve visual outcomes, and increase patient satisfaction in cataract surgery.

Key words: Optical biometry. Formula. Intraocular lens. Calculation.

2.1. Inteligencia artificial en biometría ocular

Artificial intelligence in ocular biometry

M. Chang-Sotomayor, X. Corretger-Ruhí

Institut Clínic de Oftalmologia (ICOF). Hospital Clínic de Barcelona. Universitat de Barcelona. Barcelona.

Correspondencia:

Meilin Chang

E-mail: CHANG@clinic.cat

Introducción

Al planificar la cirugía de cataratas, existen muchas fórmulas y métodos disponibles para calcular el poder refractivo de una LIO. Estos métodos de cálculo se pueden dividir en tres grandes grupos, basados en la óptica de haz gaussiano, el trazado de rayos o los algoritmos de IA.

Según las proyecciones la Organización Mundial de la Salud, aproximadamente 32 millones de cirugías de cataratas se realizarán anualmente a partir del año 2020, lo que la convierte en la cirugía más común en el campo de la oftalmología¹. Si bien el objetivo de la cirugía de cataratas es mejorar la función visual general del paciente, una adecuada selección de LIO nos permite realizar una cirugía refractiva, en el caso de lograrse el resultado refractivo deseado.

La cirugía de cataratas y los cálculos de LIO son ideales para la aplicación de IA y el aprendizaje profundo. El procedimiento es preciso, sistematizable, y el resultado es matemático, además de arrojar resultados muy precisos tras solo varias semanas después de la implantación de la prótesis elegida.

Métodos propuestos, áreas de aplicación y ejemplos

Las fórmulas de cálculo de LIO que actualmente disponemos que utilizan como método de cálculo la IA son las siguientes: Hill-RBF,

Método de Kane, Método Pearl-DGS, FullMonte IOL software system y Ladas Super Formula AI.

El método Hill-RBF se introdujo en junio de 2016 (v. 1.0) y después de un aumento significativo en la base de datos de hasta 12.400 casos para la versión 2, se actualizó a la versión 3.0 en diciembre del 2020. El método Hill-RBF utiliza la función de base radial como modelo de aprendizaje. Fundamentalmente, esta es una fórmula de "regresión" que utiliza el aprendizaje profundo para "calcular de nuevo" un resultado previsto a partir de un conjunto de datos conocido. También hay una función que describe un cálculo como "dentro de los límites" o "fuera de los límites".

El método de Kane ha estado disponible desde septiembre de 2017 (utilizando datos de aproximadamente 30.000 pacientes) con base en óptica teórica, análisis de regresión e IA. En su versión online, además de los datos biométricos convencionales, también permite introducir el grosor de la córnea (dato opcional), el grosor del cristalino (dato opcional) y el sexo del paciente (dato obligatorio).

El método Pearl-DGS se basa en IA y cálculos ópticos. Según los autores, "mejora de la precisión mediante IA y alineamiento de los resultados". Esto aplica un modelo de aprendizaje automático, que depende de los datos de entrada. Este método también es capaz de modificar la potencia de la LIO del segundo ojo operado, basándose en el error de refracción postoperatorio del primer ojo.

Ladas Super Formula AI trabaja sobre un algoritmo que funciona con cualquier fórmula, y la ajusta en función de los algoritmos de aprendizaje supervisado por máquina que se desarrollaron para predecir el error entre el resultado previsto de cualquier fórmula y el resultado real.

La Tabla 1, publicada en el estudio Nemeth *et al.*² muestra todos los artículos revisados por pares con algunos datos sobre la precisión de la predicción, en los que se evaluaron al menos dos tipos de métodos de cálculo de potencia de LIO por fórmulas de IA. En cinco de estos nueve artículos, el resultado más preciso se logró con el método de Kane. Sin embargo, esta ventaja fue clínicamente mínima (entre el 0,8 y el 2,6%) en comparación con el segundo y el tercero más precisos, que fueron los métodos BUII y Hill-RBF, respectivamente, en población de pacientes con un amplio rango de LA. En la población hipermetrope, el método de Kane funcionó mejor. Solo un artículo mostró una ventaja clínica mínima del método Hill-RBF y otro artículo mostró los datos más precisos de la fórmula BUII² en tal comparación. La diferente población, el dispositivo biométrico distinto y otros factores desconocidos pueden explicar la superioridad de Hill-RBF 2.0.

Con el advenimiento del poder de las computadoras y los grandes bancos de datos, surgió un mayor interés en usar IA en los cálculos biométricos. Desde un punto de vista teórico, hay dos formas de

abordar este problema. Usar un conjunto fijo de datos y luego construir un algoritmo directamente a partir de estos datos, o utilizar datos para ajustar un algoritmo existente.

Machine learning (aprendizaje automático)

Hay dos categorías de aprendizaje automático, y ambas podrían aplicarse a la cirugía de cataratas y los cálculos de LIO. Estos incluyen el aprendizaje supervisado y no supervisado.

El aprendizaje no supervisado utiliza datos de entrada para descubrir similitudes entre conjuntos de datos. Por ejemplo, con suficientes datos, uno podría intentar encontrar las características específicas de los ojos con parámetros en riesgo de obtener un resultado refractivo subóptimo.

El aprendizaje supervisado es la otra rama del aprendizaje automático que utiliza datos de resultados, además de las variables de entrada, para desarrollar un modelo predictivo. Se puede subdividir en clasificación y regresión. El aprendizaje supervisado basado en regresión utiliza algoritmos específicos para establecer la relación entre las variables de entrada y el resultado. Langenbucher *et al.*³ describió un modelo que utilizó este tipo de aprendizaje para predecir la posición efectiva de la LIO basada

	n	Barret Universal II formula %	Hill-RBF method %	Kane method %	Pearl-DGS method %	FullMonte method %	Ladas Super Formula AI %	AL
Kane <i>et al.</i> ²	3.122	72,8	(v.1.0) 69,6			66,6		Broad AL range
Cornell and Kane ⁶	846	75,2	(v. 2.0) 75,3	77,9				Broad AL range
Melles <i>et al.</i> ⁷	18.501	80,8	(v.2.0) ~78	83,1				Broad AL range
Darcy <i>et al.</i> ³	10.930	70,7	(v.2.0) 71,2	72				Broad AL range
Savini <i>et al.</i> ⁵	150	88	(v. 2.0) 90,67	90				Broad AL range
Kane y Melles ⁸	182	36,8	(v. 2.0) 43,9	58,8				IOL >30,0D, AL range: 18,86-22,45 mm
Savini <i>et al.</i> ⁴	200	85,5	85	86,5	84,5			Broad AL range
Taroni <i>et al.</i> ¹²	91	86,81	85,71	85,71	86,81		85,71	Broad AL range
Carmona-González <i>et al.</i> ¹³	481	85,03	76,09	80,04			78,83	Broad AL range
Present study	114	80,11	85,22	79,97	80,11			Broad AL range

AL: axial length; IOL: intraocular lens; n: case number.
Percentage of eyes within +/- 0,5 D prediction errors are presented. Bold numbers indicate the best accuracy results in the selected paper.
Tabla extraída de Nemeth *et al.*².

Tabla 1. Datos de la literatura en orden cronológico, en los que se evaluaron las predicciones de potencia de la lente intraocular con el uso de al menos dos métodos disponibles libremente utilizando inteligencia artificial.

en las medidas biométricas preoperatorias, comprobando los resultados postoperatorios con un OCT de segmento anterior de alta resolución. Este estudio se encontró limitado por utilizar una base de datos de solo 249 pacientes, sin embargo, esto será una limitación cada vez menos frecuente en la era de los grandes bancos de datos.

Hay algunos principios que regirán la velocidad de adopción de nuevas fórmulas de lentes: la precisión, la cantidad de datos y la confiabilidad de estos. Primero, los conjuntos de datos más grandes pueden permitir que un algoritmo tenga en cuenta los valores atípicos que están mal representados en conjuntos de datos más pequeños. Los algoritmos de aprendizaje automático existentes se entrenan en decenas de miles de ojos. La creación potencial de un conjunto de datos públicos de mayor magnitud podría ayudarnos a diseñar mejores fórmulas. Este enfoque podría evolucionar con el tiempo y convertirse en una "fórmula viva" que mejora continuamente a medida que se agregan nuevos datos.

Otra forma de lograr el objetivo de obtener grandes cantidades de datos precisos es automatizar el proceso. De hecho, los datos de resultados en los que se basa la IA, la refracción manifiesta, a menudo son subóptimos, debido a la variabilidad de la técnica, la longitud de la sala, la participación subjetiva del paciente y el tiempo necesario para realizar las mediciones. El uso de datos de frente de onda o autorrefracción postoperatoria puede ayudar potencialmente a eliminar la mayoría de estos problemas.

Además, con "grandes datos" almacenados dentro de un refractor automatizado, uno podría caracterizar un ojo como uno con parámetros "estándar" o uno con parámetros "inusuales". Por lo tanto, la IA podría detectar ojos con medidas fuera de los rangos normales preoperatoriamente, con lo cual, tras la personalización necesaria, se podrían obtener cálculos más precisos en estos casos.

Conclusión

Los avances propuestos de IA en los cálculos de LIO seguirá creciendo, y la capacidad de acumular datos de resultados fiables aumentará exponencialmente en los próximos años, optimizando las estrategias de elección de la lente basadas en mediciones biométricas precisas y personalizadas.

El efecto de comparar fórmulas en red cambiará la forma en que estas se desarrollan, alimentan y evolucionan.

Bibliografía

1. World Health Organization. Blindness: vision 2020— control of major blinding diseases and disorders. WHO. [Acceso Ene 2020]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs214/en/>
2. Nemeth G, Kemeny-Beke A, Modis L Jr. Comparison of accuracy of different intraocular lens power calculation methods using artificial intelligence. *Eur J Ophthalmol.* 2022;32(1):235-241. doi:10.1177/1120672121994720.
3. Langenbucher A, Szentmáry N, Wendelstein J, Hoffmann P. Artificial Intelligence, Machine Learning and Calculation of Intraocular Lens Power. Künstliche Intelligenz, maschinelles Lernen und Intraokularlinsenberechnung. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2020;237(12):1430-7.

Big data en oftalmología

Big data in ophthalmology

C. Bernal-Morales, A. Parrado-Carrillo, R. Martin-Pinardel, J. Zarranz-Ventura

Resumen

La generación de grandes bases de datos clínicos en oftalmología posibilita la aplicación de los algoritmos de inteligencia artificial para establecer perfiles de pacientes, evaluar tratamientos e incluso predecir resultados en salud. El conjunto de técnicas que nos permiten explotar estas grandes bases de datos es lo que se conoce como *big data*. En los últimos años, el uso de grandes volúmenes de datos y análisis avanzados ha abierto nuevas oportunidades en la investigación y el diagnóstico de enfermedades oculares. Desde la detección temprana de enfermedades hasta el desarrollo de tratamientos personalizados, el *big data* está transformando la forma en que los oftalmólogos abordan los problemas de salud visual.

Palabras clave: *Big data*. Historia clínica electrónica. Bases de datos. *Dataset*. FRB.

Resum

La generació de grans bases de dades clíniques en oftalmologia possibilita l'aplicació dels algoritmes d'intel·ligència artificial per establir perfils de pacients, avaluar tractaments i fins i tot predir resultats en salut. El conjunt de tècniques que ens permeten explotar aquestes grans bases de dades és el que es coneix com a *big data*. En els darrers anys, l'ús de grans volums de dades i anàlisis avançades han obert noves oportunitats en la investigació i el diagnòstic de malalties oculars. Des de la detecció precoç de malalties fins al desenvolupament de tractaments personalitzats, el *big data* està transformant la forma en la que els oftalmòlegs aborden els problemes de salut visual.

Paraules clau: *Big data*. Història clínica electrònica. Bases de dades. *Dataset*. FRB.

Abstract

The generation of large clinical datasets in ophthalmology makes it possible to apply artificial intelligence algorithms to establish patient profiles, evaluate treatments and even predict health outcomes. The set of techniques that allow us to exploit these large databases is what is known as big data. Recently, the use of large volumes of data and advanced analytics has opened new opportunities in the research and diagnosis of eye diseases. From the early detection of diseases to the development of personalized treatments, big data is transforming the way ophthalmologists approach eye health problems.

Key words: Big data. Electronic medical records. Databases. *Dataset*. FRB.

2.2. Big data en oftalmología

Big data in ophthalmology

C. Bernal-Morales^{1,2}, A. Parrado-Carrillo³, R. Martin-Pinardel², J. Zarranz-Ventura^{1,2}

¹Hospital Clínic de Barcelona. Universitat de Barcelona. Barcelona. ²Fundació de Recerca Biomedica Clínic-Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (FCRB-IDIBAPS). Barcelona. ³Hospital del Mar. Barcelona.

Correspondencia:

Javier Zarranz-Ventura

E-mail: zarranz@clinic.cat

Introducción

Existen múltiples sistemas informáticos para la digitalización de datos de pacientes en oftalmología, algunos de los cuales han posibilitado la creación de grandes *datasets* (conjunto de datos) en patología ocular en varios sistemas de salud a nivel global.

En la actualidad, existen tres grandes sistemas de recogida de datos electrónicos en oftalmología: el sistema IRIS® (*Intelligent Research in Sight*), auspiciado por la Academia Americana de Oftalmología (AAO); las bases de datos nacionales de Reino Unido, basadas en el programa Medisoft® (*United Kingdom National Ophthalmology Database*); y la plataforma online Fight Retinal Blindness, con carácter internacional, coordinada desde el Save Sight Institute de Sydney en Australia. Estos sistemas permiten la recolección de un gran número de datos que permiten la posterior aplicación de técnicas de *big data* para auditar y conocer resultados de salud en condiciones de práctica clínica real, así como en investigación, facilitando el diseño de estudios a partir del análisis de bases de datos estructuradas.

Desde el punto de vista de la investigación, esto permite variar el modelo científico convencional, pues con estos registros, es posible generar una hipótesis a partir de una idea y, mediante los datos recolectados electrónicamente, realizar los análisis co-

rrespondientes para poder extraer conclusiones en condiciones de vida real.

Estos estudios presentan ventajas e inconvenientes sobre los ensayos clínicos convencionales. Las ventajas vienen dadas por la posibilidad de recoger datos de carácter multicéntrico, tanto nacional como internacional, de manera prácticamente inmediata (casi en tiempo real) y poco costosa, al no necesitar poner los medios para una recogida de datos convencional.

Respecto a los inconvenientes, al tratarse de datos de práctica clínica real, no es raro que haya pérdidas de seguimiento, falta de datos (*missing data*) o adherencias subóptimas a pautas de tratamiento, como es inevitable en estudios en condiciones de vida real, así como un inevitable sesgo de selección, porque los centros participantes en este tipo de registros, normalmente son centros de referencia de alta especialidad, a menudo, no representativos de la práctica común más extendida en el país o continente evaluado.

La aplicación de estas técnicas permite conocer mejor qué características demográficas y clínicas tienen los ojos tratados en varios centros agrupados a nivel nacional o internacional, así como evaluar los resultados obtenidos con las terapias disponibles en condiciones de práctica clínica real.

Métodos propuestos, áreas de aplicación y ejemplos

A continuación, en este apartado, se detallan los principales sistemas de recogida de datos en oftalmología más extendidos a nivel global, con un breve resumen de los principales hallazgos en cada caso particular.

Registro Medisoft®: United Kingdom National Ophthalmology Database

Medisoft® es un proveedor de registros médicos electrónicos fundado en 1997. Este *software*, utilizado en 150 hospitales de la red pública en el Reino Unido (aproximadamente el 75% de los hospitales del *National Health Service*), ha permitido digitalizar los datos de una gran cantidad de pacientes, siendo uno de los primeros *softwares* específicos en oftalmología que sustituyeron al registro de los mismos en papel, comprendiendo todos los aspectos del seguimiento y del tratamiento.

La ventaja principal de este programa es que es el mismo que se usa para registrar la historia clínica electrónica en los hospitales (que a través de interfaces vuelca los datos en los sistemas del hospital), por lo que la recogida de datos es automática y refleja la práctica clínica real, excluyendo la posibilidad de sesgos de publicación y limitando la necesidad de duplicar el esfuerzo para anotar los datos relevantes en la historia clínica y en plataformas de registro adicionales.

Al extenderse su uso a múltiples centros, este programa permitió la creación de las bases de datos nacionales de Reino Unido (United Kingdom National Ophthalmology Databases [UK-NOD]), con las que se han realizado y se realizan diversas auditorías, en las que se pretende estandarizar y analizar los datos a nivel nacional en varias subespecialidades y patologías, como la degeneración macular asociada a la edad (DMAE), el edema macular diabético, las cataratas o los desprendimientos de retina, entre muchas otras patologías oculares.

A modo ilustrativo, en el caso de la DMAE, se ha empleado la base de datos nacional inglesa (*Age-Related Macular Degeneration National Electronic Medical Record -EMR- System*)¹ para realizar una gran cantidad de estudios que permiten extraer conclusiones acerca del pronóstico y de los resultados obtenidos con el tratamiento de la enfermedad en condiciones de vida real¹⁻⁶.

En el primero de los estudios realizados¹, estos autores demostraron que el pronóstico visual en vida real de 92.976 inyecciones, realizadas en ojos de pacientes con DMAE tratados con ranibizumab (recogiendo casi 3 millones de campos de datos), era peor que la mayoría de ensayos clínicos publicados, concluyendo que los resultados de agudeza visual (AV) reportados en los estudios ANCHOR y MARINA no se traducían en la práctica clínica habitual, resultados que podrían ser explicados por la no exclusión de ojos con comorbilidades (no criterios de exclusión) y un menor número de inyecciones de las aplicadas en los ensayos clínicos.

En el segundo artículo², se describieron resultados de la frecuencia de afectación del ojo contralateral y se evaluaron los resultados clínicos obtenidos en estos ojos respecto a los primeros ojos afectados, encontrando que prácticamente la mitad de ojos a riesgo requieren tratamiento bilateral a los tres años de seguimiento. Así mismo, se describió que los ojos contralaterales comienzan tratamiento con mejores visiones basales, y que las mantienen durante al menos tres años de seguimiento.

El tercer *report* (informe) demostró que existe también una leve diferencia en el pronóstico visual, dependiendo del centro en el que los pacientes hayan sido tratados, siendo la mayor diferencia entre dos centros una ganancia de 7,5 letras a los 12 meses de tratamiento con una pauta a demanda o pro re nata (PRN) de ranibizumab³.

Así mismo, se observó que la principal fuente de variación de AV se produce después de la dosis de carga, por lo que se planteó que una mejor medida de calidad de la asistencia dispensada en cada centro podría ser este cambio de agudeza visual a partir de la tercera inyección.

El cuarto *report* exploró cómo la introducción de la terapia intravítrea disminuyó la incidencia de ceguera y discapacidad visual en pacientes con DMAE incluso en condiciones de vida real⁵.

En el quinto *report*, se resaltó que el hecho de tratar ojos con mejor AV basal (AV >6/12) supone un mejor pronóstico visual que el esperable en ojos tratados con menor AV basal (AV de 6/12 o >6/24), por lo que podría ser interesante revalorar los criterios de inicio de tratamiento⁴.

En el sexto *report*, se observaron datos muy interesantes relativos a la probabilidad de recidivas tras pausas en el tratamiento con pauta PRN, siendo posible predecir el tiempo hasta la próxima

recidiva en función del periodo libre de inyecciones durante el seguimiento de estos pacientes⁶.

Además de la DMAE, en la actualidad, las bases de datos nacionales de Reino Unido de cataratas⁷, cirugía de vítreo-retina como desprendimiento de retina o agujero macular^{8,9}, son las mayores de la literatura y han servido para ofrecer estimadores fiables de resultados en condiciones de vida real.

Registro IRIS®

IRIS® es una base de datos clínicos de enfermedades oculares en Estados Unidos, creada por la AAO, cuyo funcionamiento oficial comenzó en marzo de 2014¹⁰.

Sus objetivos principales son: identificar procesos y procedimientos que mejoren los resultados y la calidad de atención, promover la salud de la población mejorando la atención individual e identificando brechas de cobertura, y generar nuevo conocimiento científico basado en la experiencia del mundo real. Actualmente es utilizada por más de 10.000 oftalmólogos, registrándose alrededor de 100 millones de visitas médicas¹¹.

Este rápido éxito proviene de distintos factores, entre los que destacan: no hay coste inicial para el médico, beneficio económico a través del reembolso de los seguros, extracción automática de datos, confidencialidad de los procesos y resultados de calidad, y utilización científica de datos¹².

Hasta la fecha, ya han sido publicados distintos estudios basados en evidencia del mundo real de las siguientes patologías: neovascularización coroidea miópica¹³, agujero macular y membrana epirretiniana¹⁴, estrabismos¹⁵ y DMAE¹⁶.

De la generalización del uso de esta plataforma en los próximos años dependerá la obtención de resultados acerca de la calidad del tratamiento dispensado en los hospitales estadounidenses.

Proyecto Fight Retinal Blindness

El *Fight Retinal Blindness* (FRB) es un proyecto de recogida de datos de práctica clínica real mediante una herramienta *online* desarrollada por el *Save Sight Institute* (Australia), principalmente de pacientes con DMAE, aunque también con neovascularización macular debida a otras causas o con retinopatía diabética¹⁷.

A fecha de mayo de 2023, se han registrado en esta plataforma 629.354 visitas en 26.412 ojos de 19.818 pacientes tratados con DMAE en 28 países. La plataforma está basada en tecnología web, por lo que no es necesario realizar ninguna instalación más allá de una conexión a Internet, motivo que ha favorecido su expansión internacional. Esta herramienta permite hacer auditorías de resultados de forma automática, describiendo la evolución de AV, el número de visitas o inyecciones intravítreas por año, el tiempo de fármaco administrado, así como la frecuencia de efectos adversos. Estos datos ya han sido publicados para la cohorte australiana, así como para realizar diferentes comparativas con los ensayos clínicos, como el MARINA¹⁸, comparaciones entre fármacos^{19,20} (ranibizumab, aflibercept, o casos de *switch* [cambio] entre fármacos) o entre diferentes pautas de tratamiento (por ejemplo, pauta fija frente a *treat and extend* [tratar y extender])²¹.

Por último, estudios recientes publicados utilizan la herramienta para intentar determinar factores predictivos de respuesta al tratamiento con fármacos anti-VEGF²², o para evaluar el impacto del confinamiento por la pandemia por COVID-19 en los resultados de terapia intravítrea²³.

En la actualidad, este proyecto está en fase de expansión internacional en múltiples países de nuestro entorno, como Francia, Holanda, Reino Unido, Italia o Portugal, entre otros. El siguiente punto se dedica en concreto a la expansión del proyecto a nivel nacional en el estado español.

Proyecto Fight Retinal Blindness Spain

En España, el desarrollo del proyecto FRB a nivel nacional ha permitido la creación de la primera base de datos nacional de DMAE. En 2018, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) clasificó el proyecto como estudio postautorización de seguimiento prospectivo, y tras obtener la aprobación de las distintas comunidades autónomas, el proyecto ha ido creciendo hasta el momento actual, en el que existen más de 50 centros acreditados con licencias para acceder a la plataforma.

El pasado 2022, se publicó el primer *report* de la base de datos nacional, en el que se describía un manejo adecuado de 1.200 ojos con DMAE tratados durante 12 meses con una media de siete inyecciones de anti-VEGF, con resultados visuales adecuados a nivel nacional²⁴.

Posteriormente, se realizó un estudio ancilar de imagen, el proyecto FRB Spain IMAGE, en el que se analizaron mediante algoritmos de inteligencia artificial los OCT correspondientes a un subgrupo de ojos incluidos en el registro nacional, obteniéndose marcadores predictores de respuesta a la terapia intravítrea²⁵.

A fecha de junio de 2023, están recogidos en el sistema más de 7.000 ojos tratados con terapia intravítrea para las distintas indicaciones, y en los próximos meses, se irán publicando los resultados obtenidos en esta cohorte, como por ejemplo, el impacto en los resultados de la pandemia por COVID-19, los resultados visuales a tres años, las características de los ojos tratados con buena o mala visión, la variación intercentros o la influencia del fenotipo de lesión neovascular en los resultados clínicos y patrones de tratamiento, entre muchos otros datos clínicos de interés.

Conclusiones

La implementación de los sistemas informáticos para la recogida estructurada de datos en oftalmología permite generar grandes *datasets*, que son el sustrato perfecto para ser analizados con técnicas de *big data*. La aplicación de estas técnicas combinadas con los algoritmos de aprendizaje automático y la generación de *datasets* de imágenes asociadas abre la puerta a procesar estos grandes conjuntos de datos de forma ágil y eficiente, permitiendo mejorar el diagnóstico temprano, la predicción de la progresión de la enfermedad y la atención personalizada, lo que hará posible mejorar los resultados clínicos y brindar una atención más precisa y efectiva a los pacientes con enfermedades oculares.

Bibliografía

- Writing Committee for the UK Age-Related Macular Degeneration EMR Users Group. The neovascular age-related macular degeneration database: multicenter study of 92 976 ranibizumab injections: report 1: visual acuity. *Ophthalmology*. 2014;121(5):1092-101.
- Zarranz-Ventura J, Liew G, Johnston RL, Xing W, Akerele T, McKibbin M, et al. The neovascular age-related macular degeneration database: report 2: incidence, management, and visual outcomes of second treated eyes. *Ophthalmology*. 2014;121(10):1966-75.
- Liew G, Lee AY, Zarranz-Ventura J, Stratton I, Bunce C, Chakravarthy U, et al. The UK Neovascular AMD Database Report 3: Inter-centre variation in visual acuity outcomes and establishing real-world measures of care. *Eye*. 2016;30(11):1462-8.
- Lee AY, Lee CS, Butt T, Xing W, Johnston RL, Chakravarthy U, et al. UK AMD EMR USERS GROUP REPORT V: benefits of initiating ranibizumab therapy for neovascular AMD in eyes with vision better than 6/12. *Br J Ophthalmol*. 2015;99(8):1045-50.
- Johnston RL, Lee AY, Buckle M, Antcliff R, Bailey C, McKibbin M, et al. UK Age-Related Macular Degeneration Electronic Medical Record System (AMD EMR) Users Group Report IV: Incidence of Blindness and Sight Impairment in Ranibizumab-Treated Patients. *Ophthalmology*. 2016;123(11):2386-92.
- Madhusudhana KC, Lee AY, Keane PA, Chakravarthy U, Johnston RL, Egan CA, et al. UK Neovascular Age-Related Macular Degeneration Database. Report 6: time to retreatment after a pause in therapy. Outcomes from 92 976 intravitreal ranibizumab injections. *Br J Ophthalmol*. 2016;100(12):1617-22.
- Jaycock P, Johnston RL, Taylor H, Adams M, Tole DM, Galloway P, et al. The Cataract National Dataset electronic multi-centre audit of 55,567 operations: Updating benchmark standards of care in the United Kingdom and internationally. *Eye*. 2009;23(1):38-49.
- Sallam AA, Donachie PH, Williamson TH, Sparrow JM, Johnston RL. The Royal College of Ophthalmologists' National Ophthalmology Database Study of vitreoretinal surgery: Report 5, anaesthetic techniques. *Br J Ophthalmol*. 2016;100(2):246-52.
- Jackson TL, Donachie PHJ, Sparrow JM, Johnston RL. Database study of vitreoretinal surgery: report 2, macular hole. *Ophthalmology*. 2013;120(3):629-34.
- Chiang MF, Sommer A, Rich WL, Lum F, Parke DW. The 2016 American Academy of Ophthalmology IRIS® Registry (Intelligent Research in Sight) Database: Characteristics and Methods. *Ophthalmology*. 2018;125(8):1143-8.
- Rich WL, Chiang MF, Lum F, Hancock R, Parke DW. Performance Rates Measured in the American Academy of Ophthalmology IRIS® Registry (Intelligent Research in Sight). *Ophthalmology*. 2018;125(5):782-4.
- Parke DW, Rich WL, Sommer A, Lum F. The American Academy of Ophthalmology's IRIS® Registry (Intelligent Research in Sight Clinical Data): A Look Back and a Look to the Future. *Ophthalmology*. 2017;124(11):1572-4.
- Willis J, Morse L, Vitale S, Parke DW, Rich WL, Lum F, et al. Treatment Patterns for Myopic Choroidal Neovascularization in the United States: Analysis of the IRIS Registry. *Ophthalmology*. 2017;124(7):935-43.
- Parke DW, Lum F. Return to the Operating Room after Macular Surgery: IRIS Registry Analysis. *Ophthalmology*. 2018;125(8):1273-8.
- Repka MX, Lum F, Burugapalli B. Strabismus, Strabismus Surgery, and Reoperation Rate in the United States: Analysis from the IRIS Registry. *Ophthalmology*. 2018;125(10):1646-53.
- Rao P, Lum F, Wood K, Salman C, Burugapalli B, Hall R, Singh S, et al. Real-World Vision in Age-Related Macular Degeneration Patients Treated with Single Anti-VEGF Drug Type for 1 Year in the IRIS Registry. *Ophthalmology*. 2018;125(4):522-8.
- Gillies MC, Walton R, Liong J, Arnold JJ, McAllister I, Morlet N, et al. Efficient capture of high-quality data on outcomes of treatment for macular diseases: The fight retinal blindness! Project. *Retina*. 2014;34(1):188-95.
- Gillies MC, Campaign A, Barthelmes D, Simpson JM, Arnold JJ, Guymer RH, et al. Long-Term Outcomes of Treatment of Neovascular Age-

- Related Macular Degeneration: Data from an Observational Study. *Ophthalmology*. 2015;122(9):1837-45.
19. Gillies MC, Walton RJ, Arnold JJ, McAllister IL, Simpson JM, Hunyor AP, *et al*. Comparison of outcomes from a phase 3 study of age-related macular degeneration with a matched, observational cohort. *Ophthalmology*. 2014;121(3):676-81.
 20. Barthelmes D, Campain A, Nguyen P, Arnold JJ, McAllister IL, Simpson JM, *et al*. Effects of switching from ranibizumab to aflibercept in eyes with exudative age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol*. 2016;100(12):1640-5.
 21. Figueras-Roca M, Parrado-Carrillo A, Nguyen V, Casaroli-Marano RP, Moll-Udina A, Gillies MC, *et al*. Treat-and-extend versus fixed bimonthly treatment regimens for treatment-naïve neovascular age-related macular degeneration: real world data from the Fight Retinal Blindness registry. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2021;259(6):1463-70.
 22. Nguyen V, Daien V, Guymer R, Young S, Hunyor A, Fraser-Bell S, *et al*. Projection of Long-Term Visual Acuity Outcomes Based on Initial Treatment Response in Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 2019;126(1):64-74.
 23. Zarranz-Ventura J, Nguyen V, Creuzot-Garcher C, Verbraak F, O Toole L, Invernizzi A, *et al*. INTERNATIONAL IMPACT OF THE COVID-19 PANDEMIC LOCKDOWN ON INTRAVITREAL THERAPY OUTCOMES: Fight Retinal Blindness Registry. *Retina*. 2022;42(4):616-27.
 24. Zarranz-Ventura J, Parrado-Carrillo A, Nguyen V, Sararols L, Garay-Aramburu G, Puzo M, *et al*. Creation of a neovascular age-related macular degeneration national database using a web-based platform: Fight Retinal Blindness Spain. Report 1: Visual outcomes. *Clin Exp Ophthalmol*. 2022;50(3):312-24.
 25. Martin-Pinardel R, Izquierdo-Serra J, De Zanet S, Parrado-Carrillo A, Garay-Aramburu G, *et al*. Artificial intelligence-based fluid quantification and associated visual outcomes in a real-world, multicentre neovascular age-related macular degeneration national database. *Br J Ophthalmol*. 2023;bjo-2022-322297.

3. INTELIGENCIA ARTIFICIAL Y DATOS DE IMAGEN. PROCESAMIENTO DE IMÁGENES

3.1. Optimización de imágenes

A. Benali, R. Martin-Pinardel, E. Romero, A. Vellido 198

3.2. Programas informáticos RETIPROGRAM y MIRA

*A. Valls, A. Moreno, J. Pascual-Fontanilles, J. Cristiano, D. Puig,
P. Romero Aroca 206*

RECONOCIMIENTO DE IMÁGENES

3.3. Telemedicina

*P. Romero Aroca, M. Baget Bernaldiz, I. Méndez Marín,
R. Sagarra Alamo 214*

3.4. Cribado en población sana

MÁ. Zapata 224

3.5. Cribado de la retinopatía diabética mediante la inteligencia artificial

M. Baget Bernaldiz, P. Romero Aroca 229

3.6. Diagnóstico de glaucoma

*J. Téllez Vázquez, E. Mingorance Moya, M. Acuña Salles,
A. Marín Ballesteros, I. Loscos Giménez..... 238*

3.7. Diagnóstico de DMAE

MÁ. Zapata, J. Zarranz-Ventura 247

Optimización de imágenes

Image optimization

A. Benali, R. Martin-Pinardel, E. Romero, A. Vellido

Resumen

La fase de modificación de los datos previa a su uso en modelos de inteligencia artificial (IA) se conoce también como preprocesamiento. En esta área, se han ideado y explorado empíricamente procedimientos nuevos, usándose en retinografía, tomografía de coherencia óptica (OCT) y angiografía de tomografía de coherencia óptica (OCTA). Estos procedimientos consisten en transformaciones de datos donde los objetivos principales son: eliminar artefactos, detectar valores atípicos y mejorar la relación señal/ruido (SNR).

El objetivo es aprovechar al máximo la limitada cantidad de imágenes disponibles, lo que se puede conseguir aplicando un preprocesamiento *ad hoc*. Esto permite allanar el camino a los modelos de IA para que puedan obtener mejores resultados.

Palabras clave: Preprocesamiento de imagen. Imagen médica de retina. Aprendizaje profundo. Aumento de datos. Superresolución.

Resum

La fase de modificació de les dades prèvia al seu ús en models d'intel·ligència artificial (IA) es coneix també com a preprocessament. En aquesta àrea, s'han ideat i explorat empíricament procediments nous, usant-se en retinografia, tomografia de coherència òptica (OCT) i angiografia de tomografia de coherència òptica (OCTA). Aquests procediments consisteixen en transformacions de dades on els objectius principals són eliminar artefactes, detectar valors atípics i millorar la relació senyal/soroll (SNR).

L'objectiu és aprofitar al màxim la limitada quantitat d'imatges disponibles, cosa que es pot aconseguir aplicant un preprocessament *ad-hoc*. Això permet obrir camí als models IA per tal que aquests puguin obtenir millors resultats.

Paraules clau: Preprocessament d'imatge. Imatge mèdica de retina. Aprenentatge profund. Augmentació de dades. Superresolució.

Abstract

The phase of data modification prior to its use in artificial intelligence (AI) models is also known as preprocessing. In this area, new procedures have been devised and empirically explored and used in retinography, optical coherence tomography (OCT) and optical coherence tomography angiography (OCTA). These procedures consist of data transformations where the main objectives are to eliminate artefacts, detect outliers and improve the signal-to-noise ratio (SNR). The goal is to make the best use of the limited amount of available images, which can be achieved by applying *ad-hoc* preprocessing. This paves the way for AI models to be able to achieve better results.

Key words: Image preprocessing. Retinal imaging. Deep learning. Data augmentation. Super-resolution.

3.1. Optimización de imágenes

Image optimization

A. Benali¹, R. Martin-Pinardel², E. Romero¹, A. Vellido¹

¹Intelligent Data Science and Artificial Intelligence Research Center-Universitat Politècnica de Catalunya (IDEAI-UPC).

²Fundació de Recerca Biomèdica Clínic-Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (FCRB-IDIBAPS).

Correspondencia:

Anass Benali

E-mail: anass.benali@estudiantat.upc.edu

Introducción

Al aplicar modelos de IA, y más específicamente, de redes neuronales profundas (DNN, *deep neural networks*) a imágenes médicas, surgen varios retos. Uno de los más destacados es que el tamaño de los conjuntos de datos disponibles suele ser bastante pequeño en comparación con lo que se requiere para entrenar de manera óptima una DNN. Además, en la mayoría de los casos, existe un desequilibrio de distribución entre las clases a predecir. Estas preocupaciones se agravan con la presencia de artefactos, patrones superfluos y valores atípicos. Tales fenómenos son problemáticos al entrenar las DNN, ya que pueden llevar fácilmente a la obtención de resultados engañosos.

Las DNN son muy flexibles en su capacidad de aprendizaje, por lo que pueden encontrar y aprender patrones complejos. Sin embargo, dicha flexibilidad es una arma de doble filo, pues las hace propensas al sobreajuste (*overfitting*). El sobreajuste es el comportamiento indeseado de un modelo de aprendizaje automático o *machine learning* (ML), que obtiene buenos resultados para los datos observados, pero no logra resultados comparables en nuevos datos (aquellos con los que la IA no ha sido entrenada). En tal caso, decimos que el modelo ha obtenido resultados que no generalizan. Para mitigar este problema y abrir paso a resultados generalizables, es importante contar con datos bien preprocesados.

Métodos propuestos, áreas de aplicación y ejemplos

Transformaciones básicas

Existen algunos pasos básicos que se aplican en la mayoría de imágenes:

- Escalar los valores de la imagen al rango de -1 a +1. Este ajuste puede ser útil para el entrenamiento de una DNN y para adecuarse al formato de coma flotante.
- Estandarización de los valores de la imagen. Esta transformación está diseñada para ayudar a que los modelos converjan más rápido y con mayor estabilidad.
- Reducción del tamaño de la imagen. Esto ayuda a limitar el consumo de memoria y la complejidad del modelo.

Estas transformaciones no cambian la esencia de las imágenes, ya que simplemente son un mapeo a un formato más adecuado para las DNN.

Aumento de datos

Es bien conocido que la adquisición de grandes conjuntos de datos en el ámbito de las imágenes médicas no es viable debido a que requiere mucho tiempo y es costoso. Una de las formas de mitigar el hecho de tener un conjunto de datos relativamente

pequeño es por vía del aumento de datos (*data augmentation*)¹. Este procedimiento consiste en tomar las imágenes y aplicarles aleatoriamente algunas transformaciones. Las transformaciones que se suelen aplicar son: rotaciones, giros, inclinaciones, recortes, cambio de tamaño, ajuste de brillo, ajuste de color, etc. Suelen aplicarse en cantidades muy pequeñas para simular, lo más fielmente posible, distorsiones reales¹.

En las imágenes médicas de retina, las transformaciones más básicas para el aumento de datos son las rotaciones de múltiplos de 90°, reflejos sobre el eje horizontal o vertical, pequeñas rotaciones y ligeros incrementos del *zoom*, entre otros (Figura 1).

Los datos generados mediante esta técnica, no serán tan efectivos como obtener una nueva muestra de datos, pero debido a la baja dificultad de su generación, resulta una forma sencilla de obtener una mejora en los resultados, como por ejemplo ayudando a mitigar el sobreajuste.

Optimización de retinografías

El método de preprocesamiento ideado por Ben Graham, ganador del concurso Kaggle de detección de retinopatía diabética de

2015², logró buenos resultados para modelos DNN en imágenes de retinografía (Figura 2). Este método tiene como objetivo normalizar la iluminación, la exposición y otros factores de las imágenes. En trabajos recientes, se han explorado variaciones del método para otros tipos de modelos, como por ejemplo, para modelos de factorización matricial (MF)³.

En la adaptación para modelos MF, en lugar de mapear el fondo de la imagen a gris, se mapea a blanco y luego se invierte, lo cual proporciona mejores resultados. Además, analizando los canales de color RGB de las imágenes, se ha observado que los canales verde y rojo son los más informativos, mientras que el azul es menos relevante, debido a su susceptibilidad a ser afectado negativamente en imágenes tomadas con mala iluminación, por lo que este es descartable (Figura 3).

Estos cambios ayudaron a que el modelo de factorización se centre en encontrar características de los vasos sanguíneos y los daños en la retina de forma más efectiva, al disminuir la prevalencia de artefactos y la variabilidad en el fondo de las imágenes³.

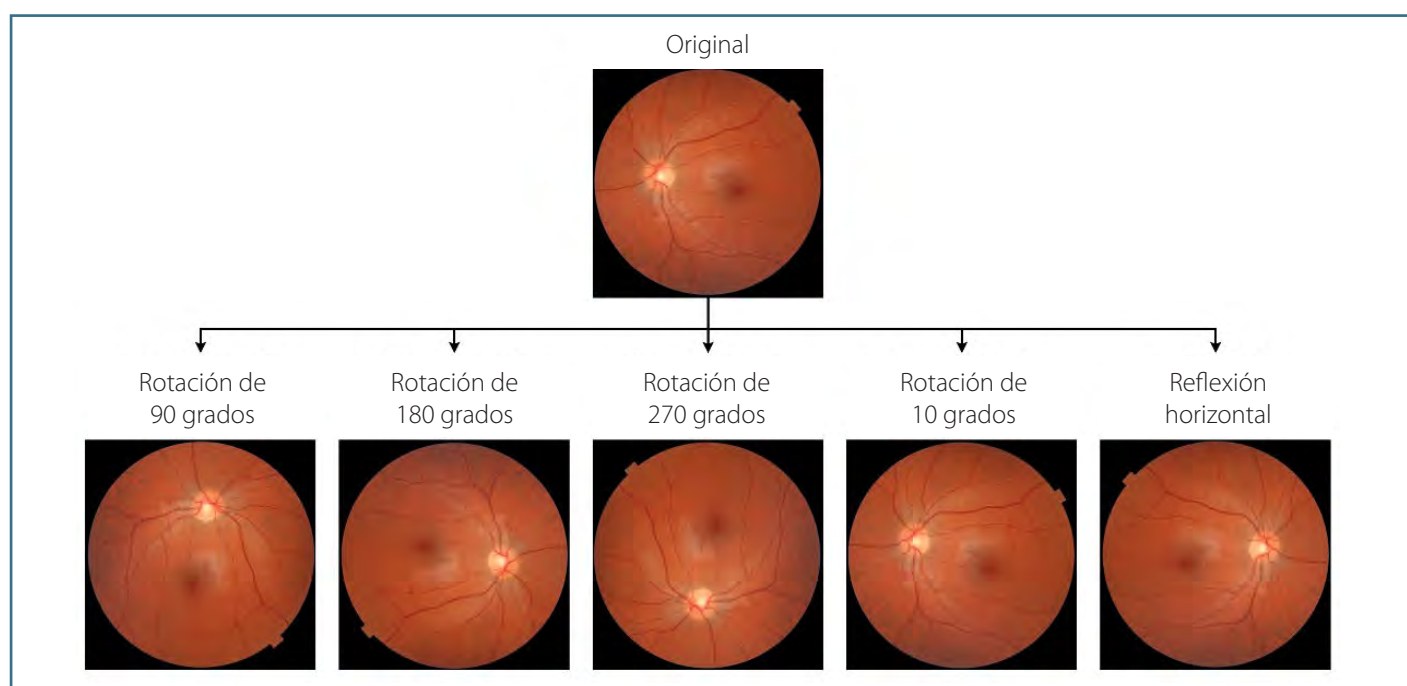


Figura 1. Ejemplo de transformaciones básicas dentro del proceso de aumento de datos en retinografías.

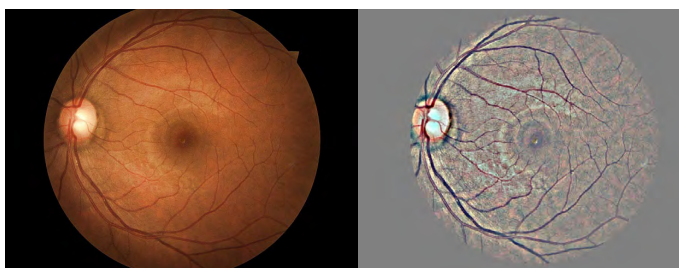


Figura 2. Ejemplo de aplicación del método de Ben Graham en una retinografía².

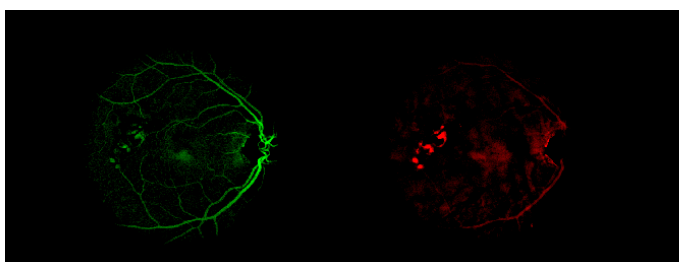


Figura 3. Resultado de aplicar el método adaptado en una retinografía, separado por canales RGB, descartando el azul⁴.

Optimización de imágenes OCT

Existen varias características en la optimización de imágenes OCT que pueden dificultar el aprendizaje de los modelos, tales como la presencia de artefactos o la curvatura (longitud axial), entre otros. Peor aún, estos artefactos pueden confundir o engañar al modelo. Por ello y para que los modelos aprendan a no centrarse en esos patrones, se han utilizado técnicas de visión artificial (*computer vision*) para normalizar las características que podrían dificultar el aprendizaje de otras más útiles.

Para imágenes OCT, se ha trabajado en un proceso personalizado para eliminar artefactos, extraer la región de interés (ROI), horizontalizar y enderezar dichas imágenes⁴.

Para la eliminación de artefactos, un proceso basado en la separación de colores ha sido explorado y ha obtenido resultados satisfactorios. Las imágenes OCT exportadas pueden contener una barra magenta y un cuadro de orientación blanco. Al filtrar por color en el espacio de color HSV (en lugar de RGB), estos indicadores pueden eliminarse sin que ello afecte negativamente a la calidad de la imagen (Figura 4).

Para la extracción de la ROI, se ha ideado un proceso más elaborado. En primer lugar, para seleccionarla, se utilizan filtros de desenfoque, métodos de valor umbral y operadores morfológicos para obtener la silueta de la imagen OCT. En segundo lugar, a partir de esa silueta, se estima el rectángulo (o elipse) que mejor se ajuste a ella con tal de rotar la imagen a orientación horizontal (Figura 5). En tercer lugar, se aborda la curvatura (longitud axial). Dado que la curvatura es o convexa o cóncava, se puede ajustar una parábola para estimar y deshacer dicha curvatura (Figura 6). Finalmente, dado que la rotación de la imagen añade cierta oblicuidad en los lados, ésta se deshace con una transformación de perspectiva, dando por finalizado el proceso (Figura 7).

El resultado de aplicar estas transformaciones son imágenes mejoradas, listas para ser usadas en cualquier modelo de ML. Experimentalmente, éstas han demostrado ser más adecuadas en métodos de MF³, permitiendo a estos modelos aprender características más útiles.

Optimización de imágenes OCTA

Varios filtros y transformaciones tradicionales han sido aplicados a las imágenes OCTA con el objetivo de reducir el ruido, mejorar la SNR, extraer o acentuar algún tipo específico de vasos o resaltar la zona avascular foveal (FAZ). Los filtros utilizados para el proce-

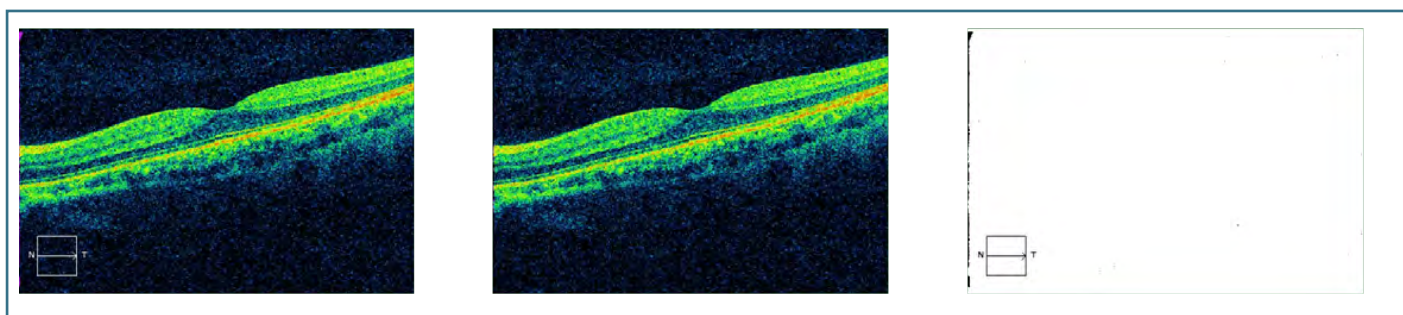


Figura 4. Imagen OCT original, imagen filtrada y la diferencia entre ambas (máscara), respectivamente⁴.

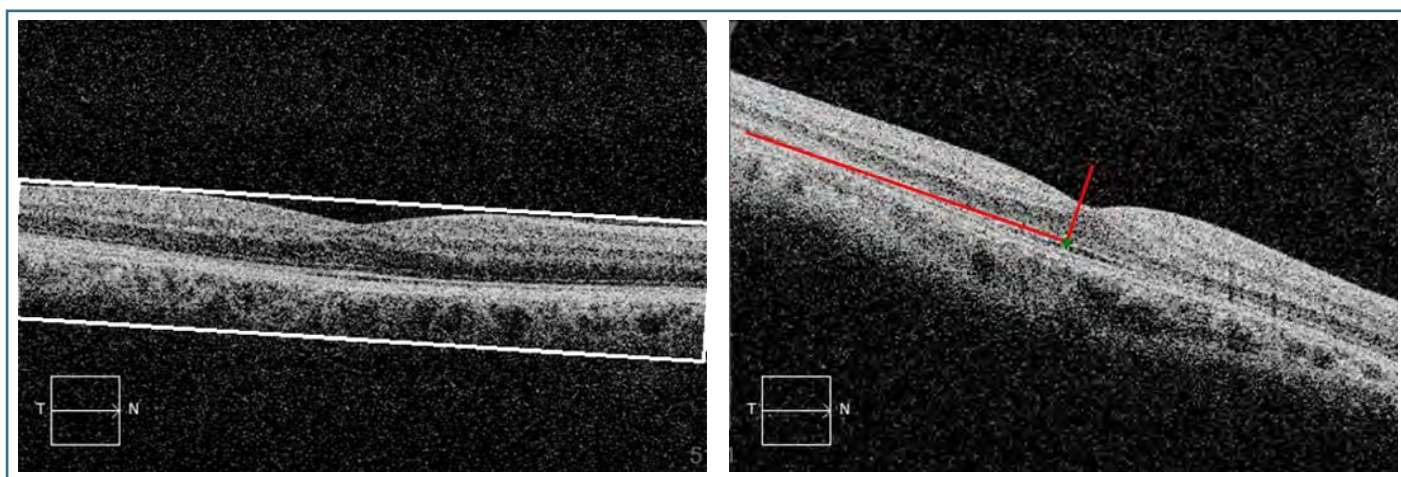


Figura 5. Resultado de la estimación del rectángulo (izquierda) y de la elipse (derecha) en imágenes OCT⁴.

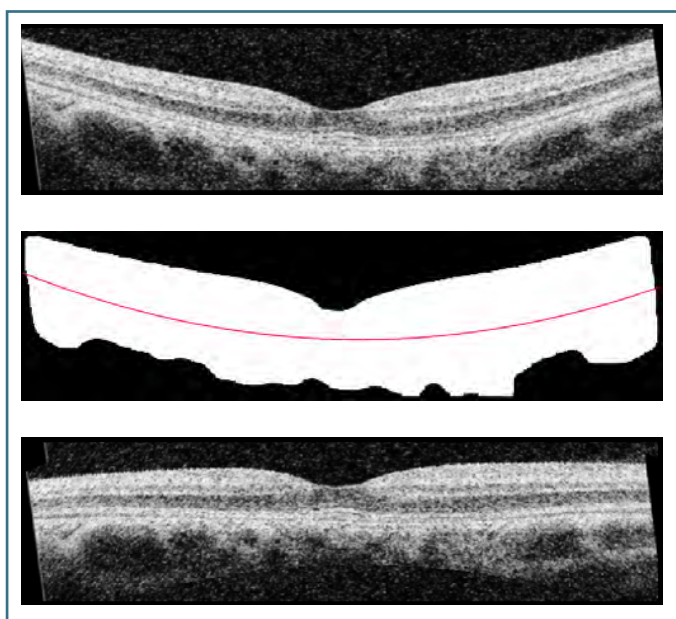


Figura 6. Proceso de enderezado de la imagen OCT⁴.

sado de vasos y capilares se basan en la detección de bordes y de crestas (*ridges*), como por ejemplo, el filtro *hessiano*⁵, filtro *frangi*⁶, filtro *sato*⁷, filtro *meijering*⁸, entre otros. Algunas de las transformaciones utilizadas son: los métodos de umbralización, los operadores de morfología, los filtros de enfoque/desenfoque, la transformada rápida de Fourier y la transformada polar (Figura 8, Figura 9 y Figura 10).

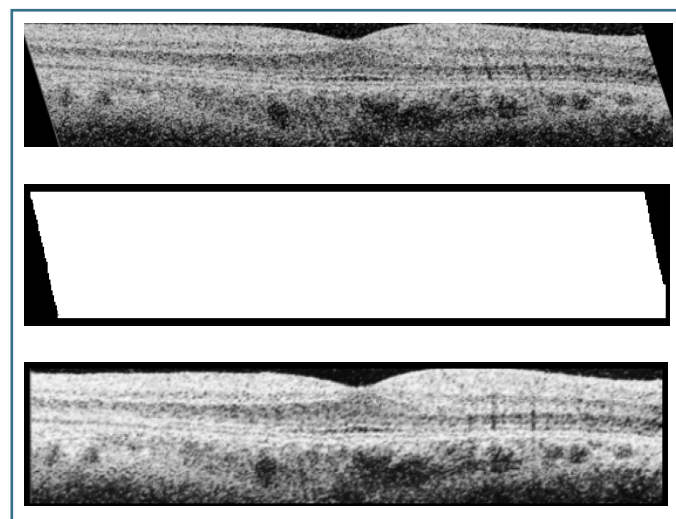


Figura 7. Proceso de corrección de la oblicuidad de la imagen OCT⁴.

Superresolución en imágenes OCTA

Si bien la idea de tener una mayor resolución de imagen puede parecer beneficioso, en realidad, para un modelo de IA, resulta más importante tener imágenes de mayor calidad, lo cual significa imágenes con máximo contraste y mínimo ruido.

Para ello, resulta interesante el procedimiento de mejora conocido como superresolución (SR). El objetivo de la SR es reconstruir una imagen para conseguir una de mayor tamaño, con mejor contraste, nitidez y SNR.⁹.

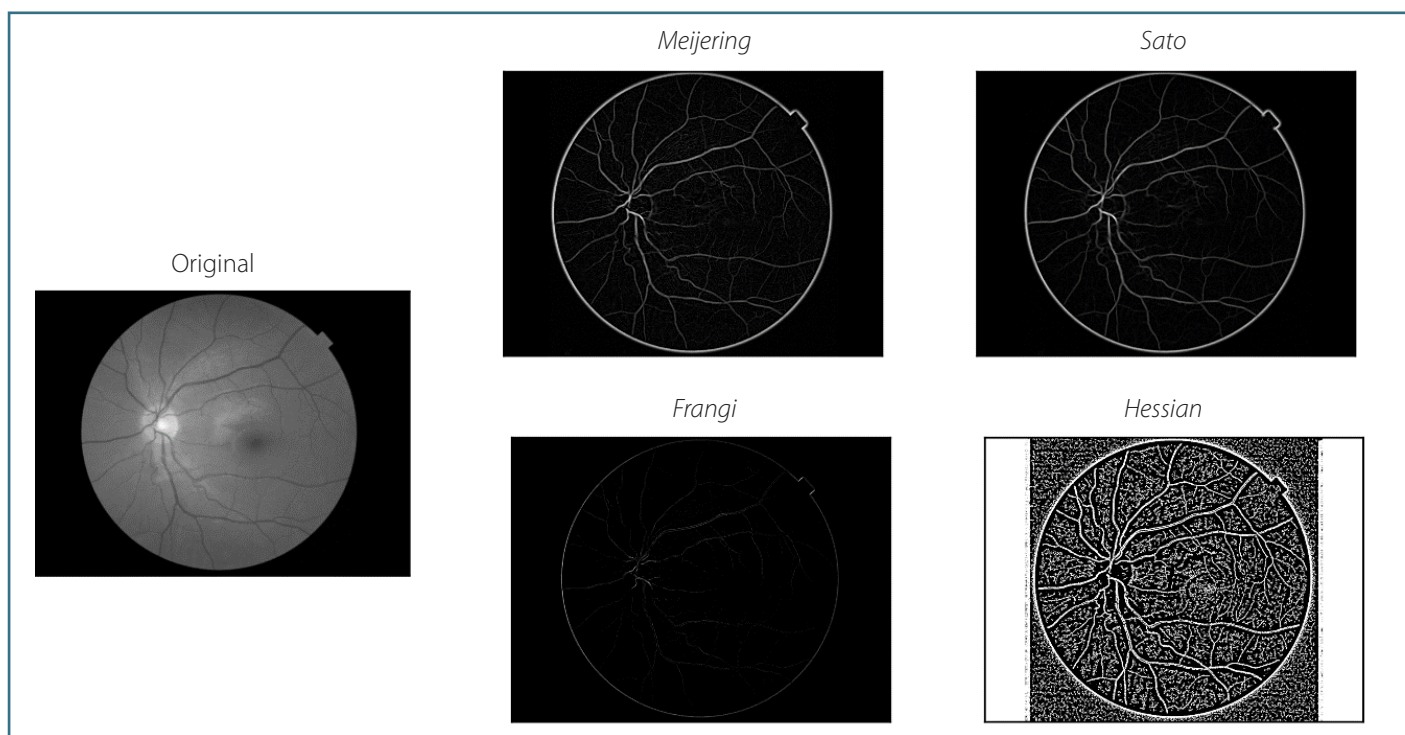


Figura 8. Ejemplo de aplicación de filtros de detección de crestas a imágenes de retinografía⁴.

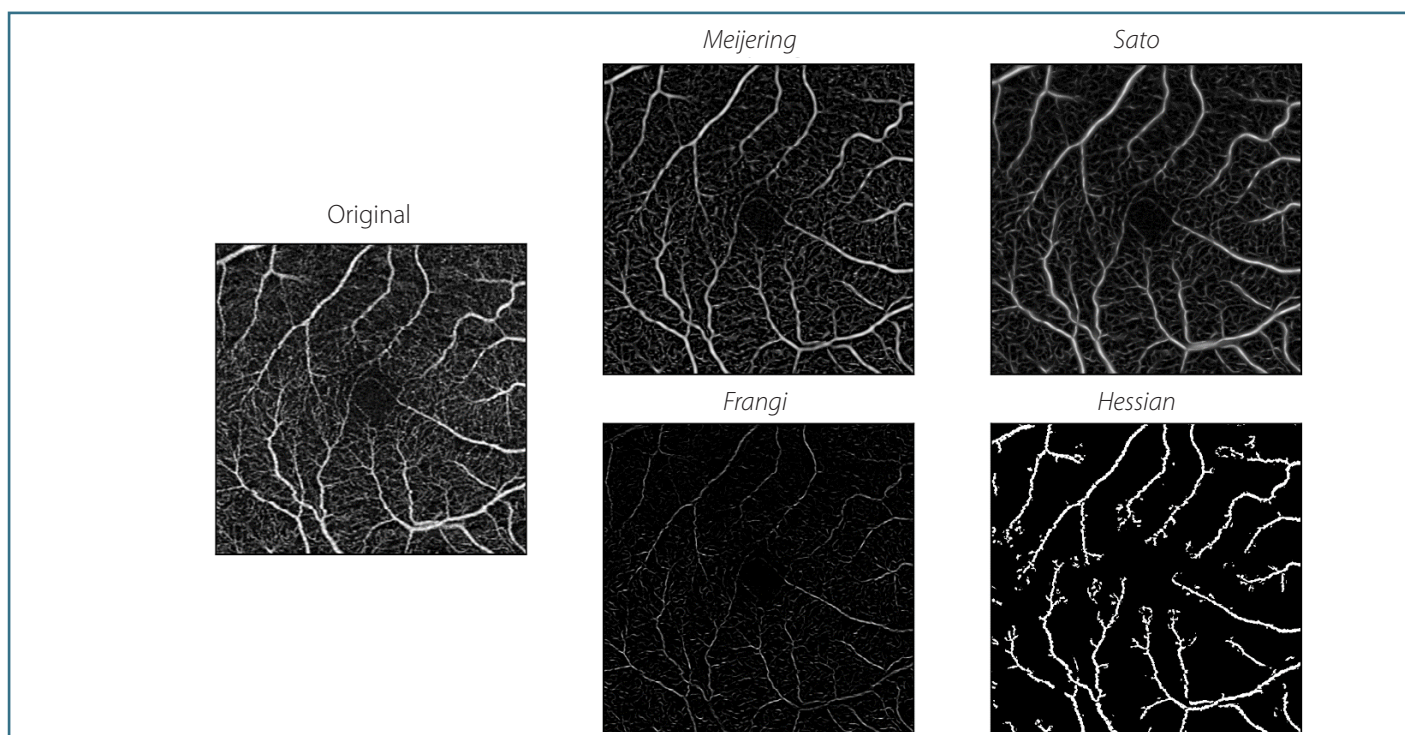


Figura 9. Ejemplo de aplicación de filtros de detección de crestas a imágenes OCTA⁴.

Para obtener las imágenes mejoradas con SR, se suele utilizar una DNN. Las redes neuronales de SR reciben una imagen de baja resolución como entrada y buscan dar como salida la correspondiente imagen mejorada (Figura 11). Usualmente, el conjunto de datos

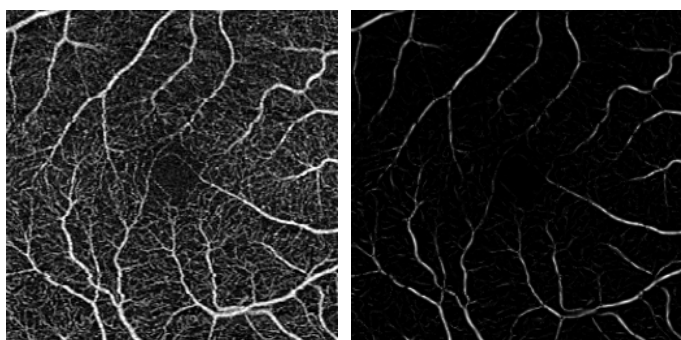


Figura 10. Ejemplo de aplicación del filtro *frangi* y filtros de desenfoque en una imagen OCTA⁴.

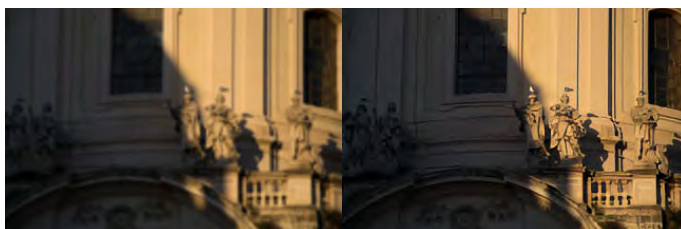


Figura 11. Comparativa entre una imagen de baja calidad y la mejorada por el *turing image super-resolution*¹⁰.

para la tarea se construye recopilando imágenes, degradándolas para obtener las que se utilizan como entrada. La degradación suele realizarse aplicando aleatoriamente distorsiones de distintos grados, tales como desenfoque, adición de ruido y adición de artefactos.

Para imágenes OCTA de alta resolución, el proceso de la SR implica mejorar el detalle y el contraste de los vasos sanguíneos respecto del fondo. El objetivo es que los vasos sanguíneos y las patologías presentes en las imágenes sean más reconocibles para el modelo de IA¹¹. Para las imágenes OCTA, lo más habitual en la literatura es utilizar una red neuronal convolucional (CNN, *convolutional neural network*), como DCARnet¹².

Las imágenes OCTA se pueden obtener a diferentes profundidades, permitiendo identificar, por ejemplo, el plexo vascular superficial (SCP, *superficial capillary plexus*) y el plexo vascular profundo (DCP, *deep capillary plexus*). Además, se pueden adquirir a diferentes resoluciones de escaneo, típicamente 3 x 3 mm, 6 x 6 mm, 8 x 8 mm, que determinan cuanta área se captura.

En el proceso de la SR, aprovechando las distintas capturas, en lugar de usar imágenes 3 x 3 mm degradadas para entrenar a la red neuronal, se ha explorado a usar las obtenidas de duplicar el tamaño de las imágenes 6 x 6 mm, alinearlas con su correspondiente de 3 x 3 mm y quedarse con el área que se superpone. El

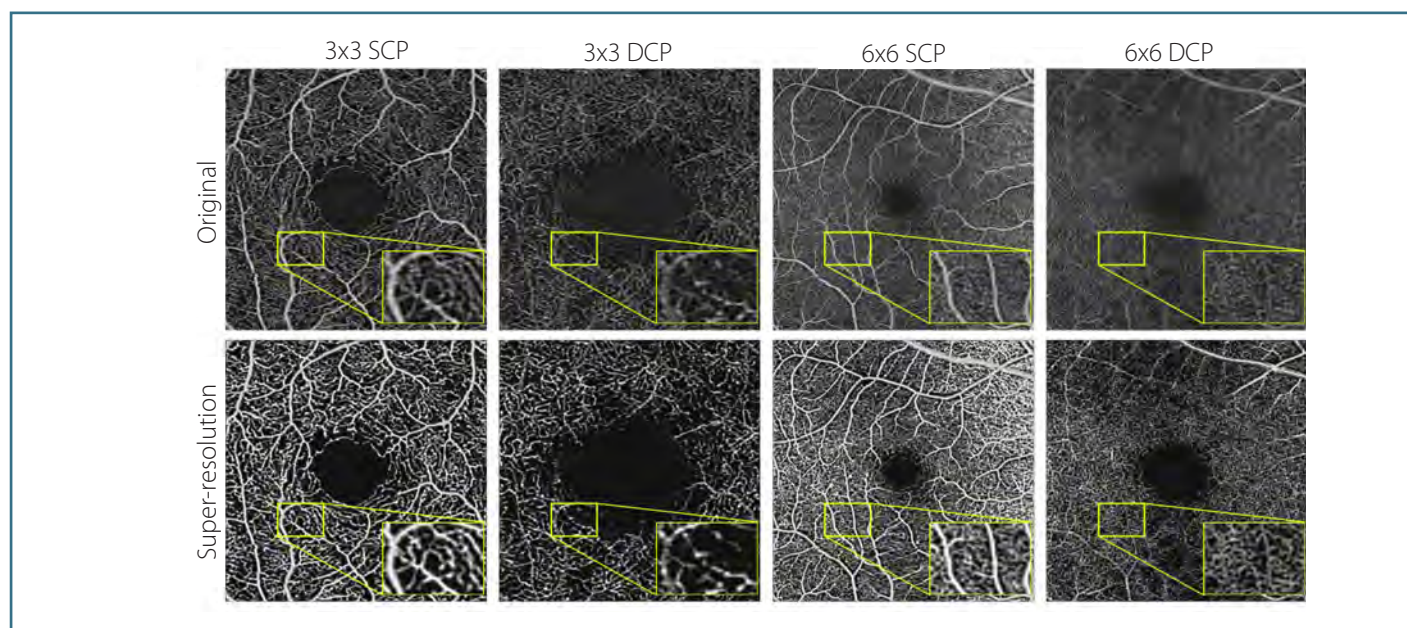


Figura 12. Comparativa entre las imágenes OCTA originales y las superresolución con DCARnet en un ojo con retinopatía diabética referible a dos resoluciones de escaneo (3x3 mm y 6x6 mm) y a dos profundidades (SCP y DCP)¹¹.

modelo de SR recibe las imágenes divididas en trozos para que el proceso sea escalable y agnóstico al tamaño de la imagen¹¹.

La imagen resultante del proceso de SR estará lista para ser usada en la DNN de clasificación (Figura 12). Experimentalmente, se ha observado que este procedimiento permite obtener mejores resultados por un pequeño pero significativo margen¹¹.

Conclusión

Debido a la dificultad de conseguir gran cantidad de datos y a la gran heterogeneidad en las muestras, la preparación y limpieza de las imágenes es, y parece que seguirá siendo, un paso decisivo previo a la aplicación de modelos de IA.

En Cataluña, la investigación y desarrollo en el ámbito de la imagen médica enfocada a la retina es sumamente activa, habiéndose investigado soluciones para abordar algunos de los retos más importantes.

Bibliografía

1. Shorten C, Khoshgoftaar TM. A survey on Image Data Augmentation for Deep Learning. *J Big Data*. 2019;6(1):60.
2. Graham B. Kaggle Diabetic Retinopathy Detection competition report. [Internet]. En: Kaggle.com. Kaggle; 2015. Disponible en: <https://www.kaggle.com/c/diabetic-retinopathy-detection/discussion/15801>
3. Benali A, Carrera L, Christin A, Martín R, Alé A, Barraso M, et al. NMF for Quality Control of Multi-modal Retinal Images for Diagnosis of Diabetes Mellitus and Diabetic Retinopathy. En: Rojas I, Valenzuela O, Rojas F, Herrera LJ, Ortuño F, eds. *Bioinformatics and Biomedical Engineering Parte II*. Cham: Springer International Publishing; 2022. p. 343-56.
4. Benali Bendahmane A. Using Machine Learning on the sources of retinal images for diagnosis by proxy of Diabetes Mellitus and Diabetic Retinopathy. [Tesis de maestría]. [Internet]. Barcelona: Facultat d'Informàtica de Barcelona. Universitat Politècnica de Catalunya; 2021. Disponible en: <http://hdl.handle.net/2117/356881>
5. Ng CC, Yap MH, Costen N, Li B. Automatic Wrinkle Detection Using Hybrid Hessian Filter. En: Cremers D, Reid I, Saito H, Yang MH, eds. *Computer Vision -- ACCV 2014*. Cham: Springer International Publishing; 2015. p. 609-22.
6. Frangi AF, Niessen WJ, Vincken KL, Viergever MA. Multiscale vessel enhancement filtering. En: Wells WM, Colchester A, Delp S, eds. *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention - MICCAI'98*. Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 1998. p. 130-7.
7. Sato Y, Nakajima S, Shiraga N, Atsumi H, Yoshida S, Koller T, et al. Three-dimensional multi-scale line filter for segmentation and visualization of curvilinear structures in medical images. *Med Image Anal*. 1998;2(2):143-68.
8. Meijering E, Jacob M, Sarria JCF, Steiner P, Hirling H, Unser M. Design and validation of a tool for neurite tracing and analysis in fluorescence microscopy images. *Cytometry A*. 2004;58A(2):167-76.
9. Yang W, Zhang X, Tian Y, Wang W, Xue JH, Liao Q. Deep Learning for Single Image Super-Resolution: A Brief Review. *IEEE Trans Multimed*. 2019;21(12):3106-21.
10. Microsoft Turing. Introducing Turing Image Super Resolution: AI powered image enhancements for Microsoft Edge and Bing Maps. [Internet]. En: Microsoft Bing Blogs. Disponible en: <https://blogs.bing.com/search-quality-insights/may-2022/Turing-Image-Super-Resolution>
11. Zurita Martel Y. Predicting Diabetic Retinopathy in OCTA Images using a Deep Learning Framework. [Tesis de maestría]. Barcelona: Universitat Politècnica de Catalunya; 2023.
12. Gao M, Hormel TT, Wang J, Guo Y, Bailey ST, Hwang TS, et al. An Open-Source Deep Learning Network for Reconstruction of High-Resolution OCT Angiograms of Retinal Intermediate and Deep Capillary Plexuses. *Transl Vis Sci Technol*. 2021;10(13):13.

Programas informáticos RETIPROGRAM y MIRA

RETIPROGRAM and MIRA software

A. Valls, A. Moreno, J. Pascual-Fontanilles, J. Cristiano, D. Puig, P. Romero Aroca

Resumen

Los datos de pacientes y de su diagnóstico disponibles en los sistemas informáticos de los centros de salud son una fuente de información y conocimiento para desarrollar programas informáticos de soporte a los oftalmólogos. Los métodos de aprendizaje automático (inteligencia artificial [IA]) permiten definir modelos de clasificación de pacientes a partir del análisis de estos datos. La tipología de la información determina las técnicas a utilizar para elaborar estos modelos. En este capítulo, se explicarán dos tipos de sistemas. Primero, el uso de datos clínicos y analíticos de pacientes diabéticos para construir el sistema RETIPROGRAM, que calcula el riesgo de padecer retinopatía diabética. En segundo lugar, las técnicas usadas para construir el sistema MIRA, basadas en el análisis de imágenes del fondo de ojo proporcionadas por un retinógrafo, para determinar el grado de retinopatía diabética (RD).

Palabras clave: Retinopatía diabética. Inteligencia artificial. Sistemas de soporte a la decisión. Aprendizaje profundo. Visión por computadora.

Resum

Les dades de pacients i del seu diagnòstic disponibles als sistemes informàtics dels centres de salut són una font d'informació i coneixement per desenvolupar programes informàtics de suport als oftalmòlegs. Els mètodes d'aprenentatge automàtic (intel·ligència artificial [IA]), permeten definir models de classificació de pacients a partir de l'anàlisi d'aquestes dades. La tipologia de la informació determina les tècniques a utilitzar per elaborar aquests models. En aquest capítol s'explicaran dos tipus de sistemes. Primer, l'ús de dades clíniques i analítiques de pacients diabètics per construir el sistema RETIPROGRAM que calcula el risc de desenvolupar retinopatia diabètica. En segon lloc, les tècniques utilitzades per construir MIRA, basades en l'anàlisi d'imatges del fons d'ull proporcionades per un retinògraf, per determinar el grau de retinopatia diabètica (RD).

Paraules clau: Retinopatia diabètica. Intel·ligència artificial. Sistemes de suport a la decisió. Aprenentatge profund. Visió per ordinador.

Abstract

Data about patients and diagnosis available in the electronic health records is a source of information and knowledge for developing computer programs to support ophthalmologists. Machine learning methods (from artificial intelligence [AI]) can create patient classification models based on the analysis of this data. The typology of the information determines the techniques to be used to elaborate these models. In this chapter, two types of clinical decision support systems will be explained. First, the use of clinical and analytical data from diabetic patients to build the RETIPROGRAM system, which calculates the risk of developing diabetic retinopathy. Secondly, the techniques used to construct MIRA, based on the analysis of fundus images provided by a non-mydratic camera, to determine the degree of diabetic retinopathy (DR).

Key words: Diabetic retinopathy. Artificial intelligence. Decision support systems. Deep learning. Computer vision.

3.2. Programas informáticos RETIPROGRAM y MIRA

RETIPROGRAM and MIRA software

A. Valls^{1,2}, A. Moreno^{1,2}, J. Pascual-Fontanilles¹, J. Cristiano^{1,2}, D. Puig^{1,2}, P. Romero Aroca^{1,2,3}

¹Universitat Rovira i Virgili, Tarragona. ²Institut d'Investigació Sanitària Pere Virgili (IISPV), Reus. Tarragona. ³Servicio de Oftalmologia, Hospital Universitario Sant Joan de Reus. Reus. Tarragona.

Correspondencia:

Pere Romero-Aroca

E-mail: romeropere@gmail.com

Introducción

La IA es la disciplina informática que proporciona métodos para la construcción automatizada de modelos de clasificación de pacientes. Estos modelos se entrenan a partir de un conjunto de datos que contenga información de los pacientes y de su diagnóstico. Así pues, recogiendo y almacenando de forma sistemática las evidencias sobre los factores de riesgo o indicadores de una enfermedad, se puede crear un modelo de clasificación que distinga los pacientes sanos y los que no lo son.

Dentro de la IA, el área que elabora los métodos para construir automáticamente modelos de clasificación se denomina aprendizaje automático. Estos métodos tienen como objetivo imitar a los expertos en la asignación de una etiqueta (sano, enfermedad leve, moderada, etc.) y pertenecen al modelo de aprendizaje supervisado¹. Existen diferentes metodologías de aprendizaje supervisado, como son: redes neuronales, árboles de decisión y máquinas de soporte vectorial, entre otros. No existe una técnica mejor que otra para todos los problemas, sino que para cada caso se debe escoger la más adecuada o comparar los resultados de varias de ellas.

En este capítulo, explicaremos dos sistemas informáticos construidos mediante algoritmos de aprendizaje automático supervisado,

para la ayuda al diagnóstico de la RD, que es una enfermedad ocular derivada de la diabetes *mellitus*². Estos sistemas son:

- RETIPROGRAM: calcula el riesgo de RD a partir de nueve variables clínicas de pacientes diabéticos tipo 2. Clasifica en dos grupos: RD = 0 y RD = 1.
- MIRA: determina si una imagen de fondo de ojo esgradable o no, y en caso positivo, indica el nivel de RD en cuatro posibles niveles: no RD, RD leve, RD moderada o RD severa.

RETIPROGRAM es un sistema de ayuda al cribado para los médicos de familia que visitan regularmente a los diabéticos, y que no son necesariamente expertos en detectar la retinopatía en etapas muy tempranas de su desarrollo. Usando RETIPROGRAM, se puede determinar qué pacientes necesitan hacerse una retinografía, evitando la situación actual en que todos los diabéticos se hacen retinografías. En una segunda fase, el programa MIRA permite ayudar a analizar las retinografías automáticamente. Si el riesgo identificado a partir de la imagen del fondo del ojo es moderado o alto, el paciente se remite al oftalmólogo. En caso de que el riesgo sea nulo o bajo, el sistema programa una visita dentro de uno o dos años. El esquema del funcionamiento de ambos sistemas se puede ver en la Figura 1.

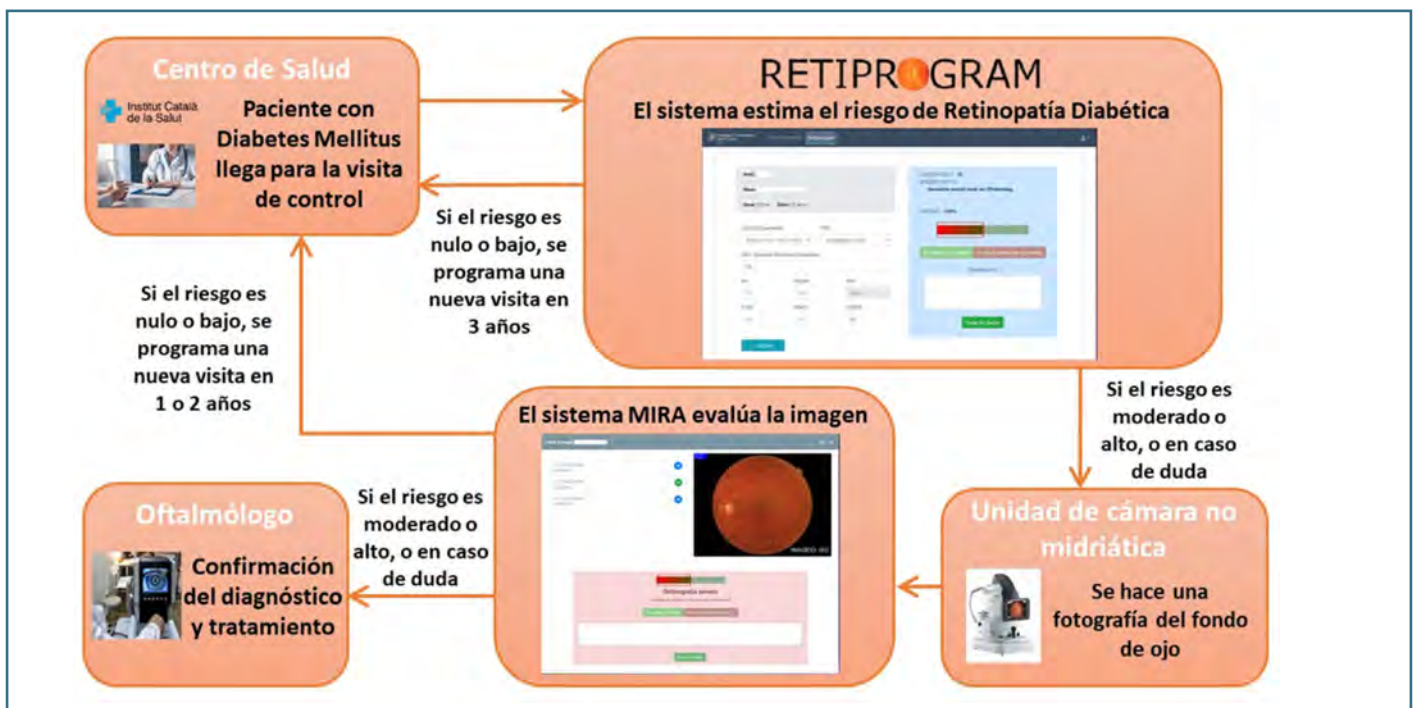


Figura 1. Diagrama de flujo de los sistemas de soporte al diagnóstico de RD.

RETIPROGRAM

Este programa informático se basa en nueve atributos que son indicadores de factores de riesgo de RD, según los estudios médicos². Estos atributos son: sexo, edad, duración de la diabetes, tipo de tratamiento, control de la hipertensión, índice de masa corporal, HbA_{1c}, CKD-EPI y microalbuminuria.

Para construir el sistema, se recopilaron los valores de estos atributos para 2.323 pacientes controlados en los centros de salud de sector sanitario Baix Camp-Priorat, 579 de ellos con RD (clase 1) y 1.744 sin RD (clase 0). Este conjunto de datos se dividió en dos: un conjunto de entrenamiento con 1.212 pacientes y otro conjunto de prueba con 1.111 pacientes, manteniendo en ambos una distribución similar entre clase 0 y 1.

El método de aprendizaje automático utilizado se denomina *fuzzy random forest* (FRF)³, y combina dos técnicas:

- *Fuzzy logic* (lógica difusa): es una técnica de modelado de datos que permite trabajar con etiquetas lingüísticas asociadas a intervalos numéricos. La principal característica es que los límites entre los intervalos no son estrictos, sino

C:\Users\Lluís\Downloads\correccions autors CDS2023\capítulo 3-2\Figura 1.png

difusos, es decir, permiten un cierto grado de solapamiento, que representa la transición no binaria entre una etiqueta y la siguiente. La Figura 2 muestra un ejemplo de la definición de una variable lingüística difusa para el índice de masa corporal. Este tipo de representación permite que el sistema informático sea más flexible a la hora de evaluar los valores de un paciente durante el proceso de decisión.

- *Decision tree* (árbol de decisión): es una estructura como la de la Figura 3, en la que cada nodo corresponde a un atributo, y la rama que desciende del nodo corresponde a un valor posible del atributo. Finalmente, cada hoja del árbol corresponde a una de las dos clases posibles. Cuando un paciente es clasificado por un árbol de decisión, se debe seguir la rama del árbol que corresponde a los valores de los atributos del paciente, hasta que se encuentre la hoja que nos indica cuál es la clase a la que pertenece.

En un FRF, se tienen múltiples (centenares) de árboles de decisión difusos. Para un nuevo caso, cada árbol de decisión del bosque comprueba el grado de satisfacción (difuso) de sus ramas y hace una predicción individual con un cierto grado de certeza.

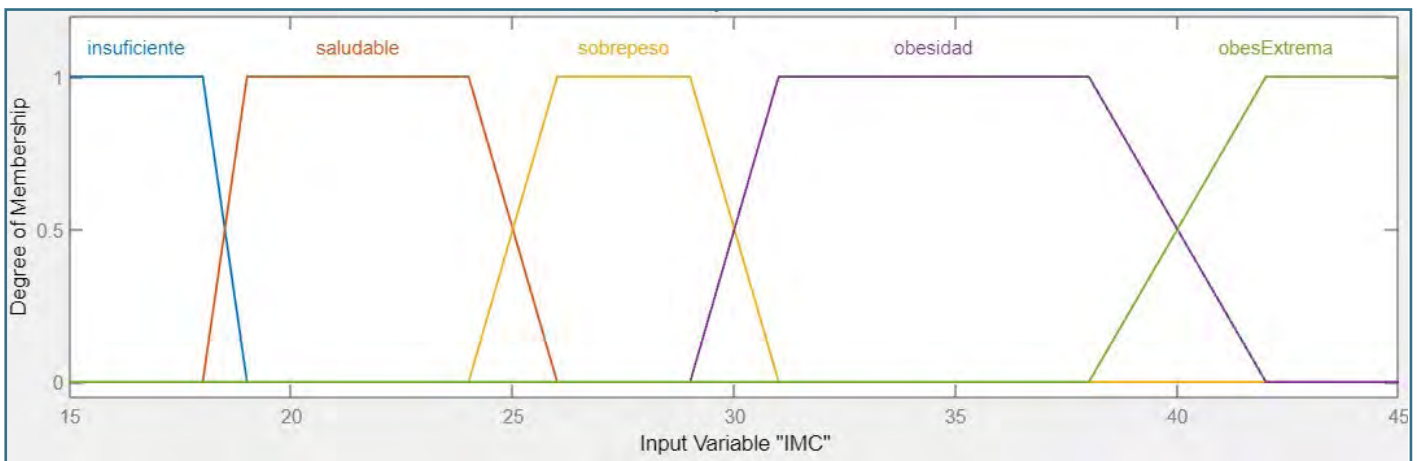


Figura 2. Definición con lógica difusa del índice de masa corporal.

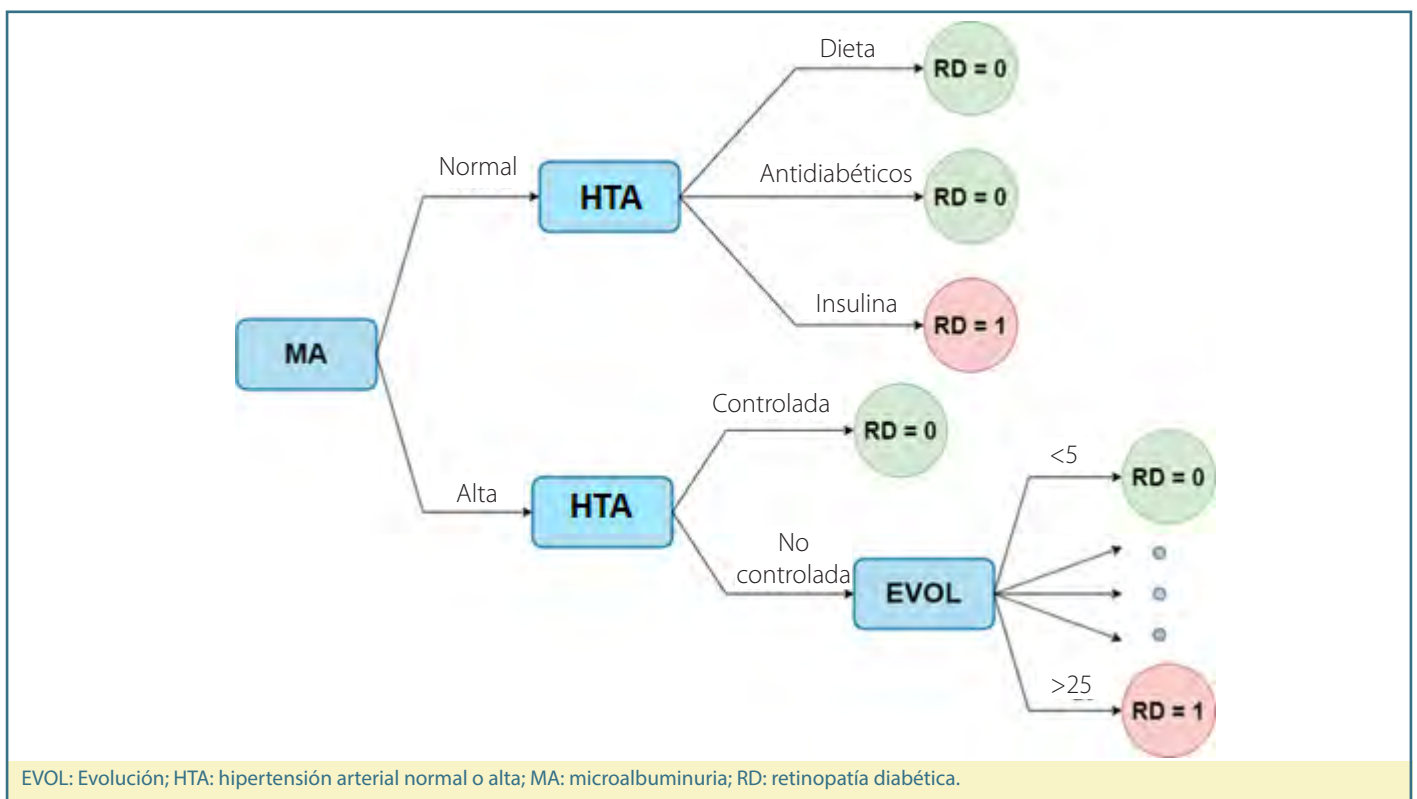


Figura 3. Modelo de árbol de decisión. Se puede observar que a partir de un valor de microalbuminuria (MA) positivo, se añaden dos valores de HTA (hipertensión arterial normal o alta) y a partir de aquí se obtienen tres valores de riesgo para cada combinación de microalbuminuria + HTA.

La predicción final se calcula agregando las predicciones de los árboles individuales, teniendo en cuenta su grado de confianza. La predicción de la clase final se acompaña de un valor de certeza. En caso de duda, el sistema puede no dar una respuesta.

El método utilizado para desarrollar el FRF está basado en técnicas de inducción de árboles a partir de ejemplos. Brevemente, cada uno de los árboles se construye de la siguiente manera. En primer lugar, se seleccionan aleatoriamente 2/3 de los pacientes del

conjunto de entrenamiento. La información sobre esos pacientes se usa para construir un árbol de decisión, iterando los siguientes pasos en cada nodo del árbol:

- Se selecciona aleatoriamente un pequeño conjunto de los atributos restantes.
- Se verifica qué atributo de ese conjunto discrimina mejor entre las dos clases.
- Se crea un nodo con ese atributo, con tantos hijos como valores pueda tomar ese atributo.

En cada nodo, se repite el mismo proceso con los atributos restantes y los ejemplos de entrenamiento que tienen ese valor como atributo, a menos que la mayoría de los ejemplos ya pertenezcan a una clase, en cuyo caso, ya se pone una hoja en el árbol con una predicción de esa clase. Se puede encontrar una descripción más detallada del algoritmo de construcción del FRF en el artículo de Saleh *et al.*³.

Para comparar el rendimiento de diferentes FRF y para comparar los FRF con otros modelos computacionales, se emplearon las medidas estándar de sensibilidad, especificidad y precisión de la clasificación. Hay tres parámetros básicos a considerar en la construcción de un FRF: el número de árboles en el bosque, el número de atributos que se eligen al azar en cada nodo del árbol para continuar el análisis, y el umbral que controla la creación de las hojas del árbol (el porcentaje mínimo de muestras correspondientes a esa rama del árbol, que debe pertenecer a una clase para finalizar el análisis con una hoja). Realizamos un análisis empírico, utilizando una validación cruzada de diez veces en el conjunto de entrenamiento, para determinar los valores de los parámetros. Los mejores resultados en esta validación se obtuvieron con 100 árboles, obteniendo una precisión del 81%, una sensibilidad del 80% y una especificidad del 84%^{4,5}.

La Figura 4 muestra la interfaz actual de RETIPROGRAM. En la parte izquierda, el médico solo debe indicar los valores de los nueve atributos. Después de presionar el botón para ejecutar el clasificador, cada uno de los árboles del FRF hace una predicción (RD o no-RD) con un cierto nivel de confianza, y toda esta información se fusiona en una única respuesta sobre el riesgo del paciente (sí/no) y un nivel de certeza global.

Si la mayoría de los árboles predicen una falta de riesgo, el sistema mostrará una barra con un rectángulo verde a la derecha, cuya longitud depende del nivel de certeza. Si la mayoría de los árboles

Figura 4. Interfaz gráfica de RETIPROGRAM en el programa piloto en Reus.

consideran que el paciente está en riesgo, la barra muestra un rectángulo rojo a la izquierda, cuyo tamaño también depende del nivel de certeza (cuanto mayor sea el riesgo, mayor será el rectángulo). Si no hay riesgo, el sistema sugiere el número de meses hasta la próxima visita del paciente. Los dos botones de la parte derecha permiten confirmar o no el resultado dado por el sistema. Esto se almacena y nos sirve para poder estudiar la calidad de los resultados del RETIPROGRAM durante la práctica clínica real.

MIRA

El cribado preventivo mediante imágenes del fondo de ojo en pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2 es una técnica habitual para la detección temprana de la RD, la cual permite el tratamiento oportuno de la enfermedad, permitiendo prevenir la pérdida de la visión y, sobre todo, la ceguera permanente. Las herramientas automáticas de procesamiento y clasificación de imágenes facilitan el arduo trabajo de análisis manual de este tipo de imágenes. Dicha clasificación manual requiere una gran experiencia y mucho tiempo por parte de médicos expertos, para poder analizar detalladamente cada imagen de fondo de ojo.

Un ojo con RD puede presentar algunas o varias de las siguientes lesiones: microaneurismas, exudados, hemorragias y neovascularizaciones. Algunas de ellas son de tamaño muy pequeño, y en varias, su color es rojizo como el fondo de ojo, por lo que resulta complicado distinguirlas manualmente. Por eso es tan importante desarrollar sistemas informáticos que ayuden al análisis de este tipo de imágenes, como es el sistema MIRA.

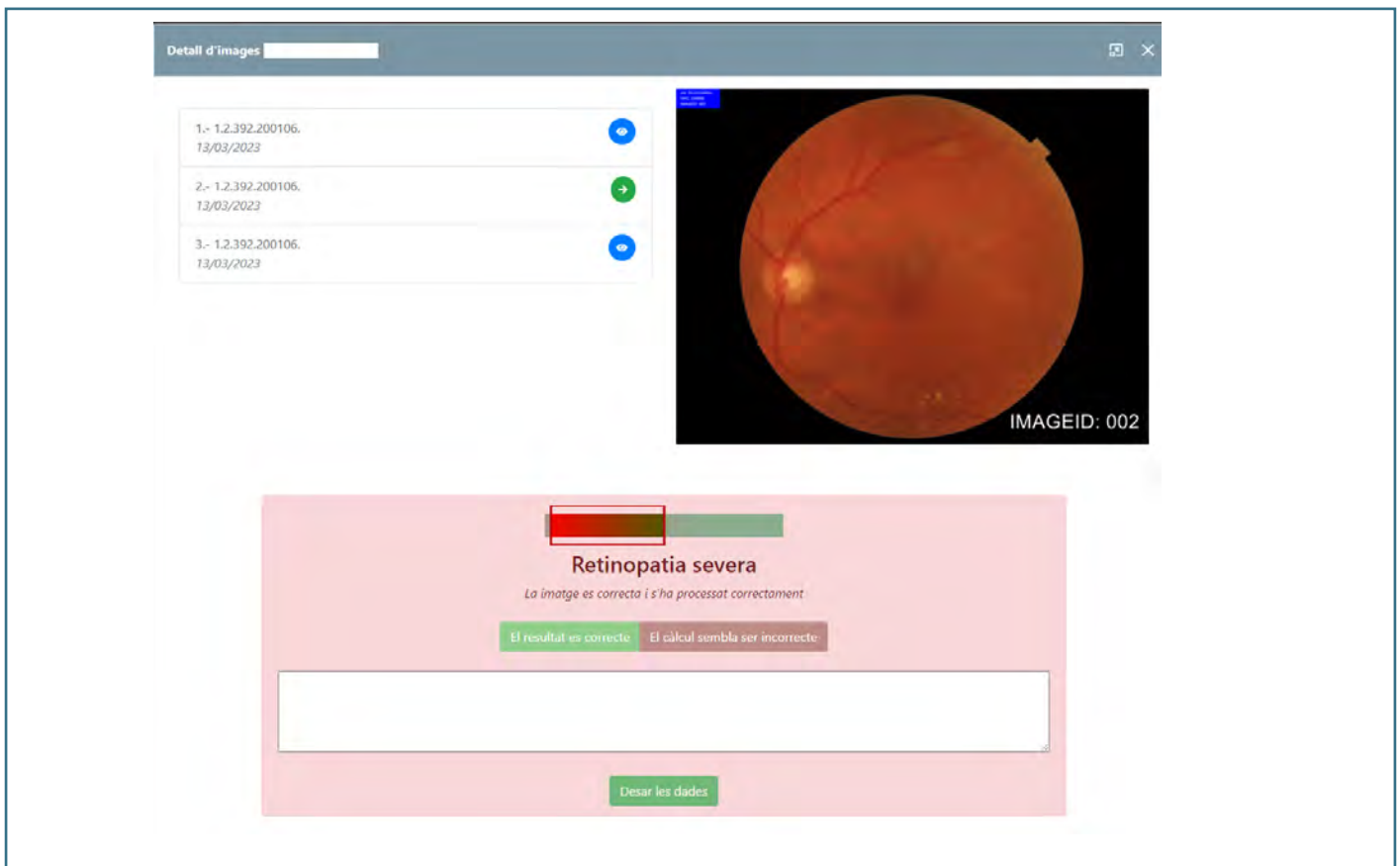


Figura 5. Interfaz gráfica del sistema MIRA en el prototipo del Hospital Universitario Sant Joan de Reus (Cataluña).

La Figura 5 muestra la interfaz del prototipo del sistema MIRA, actualmente probado por el personal sanitario del Hospital Sant Joan de Reus (Cataluña). En la imagen, se muestra un caso de retinopatía severa identificado a partir de la imagen de fondo de ojo de un paciente. Si la imagen es graduable, el sistema procede a realizar la clasificación de esta como se explica en detalle más adelante.

El sistema MIRA no es para uso por parte de los pacientes, es una herramienta de apoyo para los médicos oftalmólogos, quienes deben corroborar si la clasificación presentada por el sistema realmente corresponde con lo que se observa en la imagen. En ese sentido, MIRA puede ser especialmente útil para evitar falsos negativos, ya que el sistema de clasificación automática es capaz de detectar lesiones muy pequeñas que apenas son visibles para la inspección humana. El sistema MIRA es el resultado de una

extensa investigación multidisciplinar y colaborativa de más de diez años entre oftalmólogos expertos en retina del Hospital Sant Joan de Reus y el equipo técnico experto en inteligencia artificial de la Universitat Rovira i Virgili.

Como se ha dicho, el fondo de ojo puede presentar algunas o varias de las siguientes lesiones: microaneurismas, exudados, hemorragias y neovascularizaciones. El número, la localización y el nivel de las lesiones permite clasificar la RD en diferentes estadios¹.

El sistema MIRA es un clasificador de imágenes de fondo de ojo que permite detectar el grado de RD usando estrategias de aprendizaje profundo (*deep learning*) mediante redes neuronales convolucionales (CNN). Son un tipo de redes especializadas en encontrar las correlaciones locales naturales presentes en las imágenes. Estas redes son capaces de crear abstracciones locales que se combinan capa por capa, formando metaabstracciones más

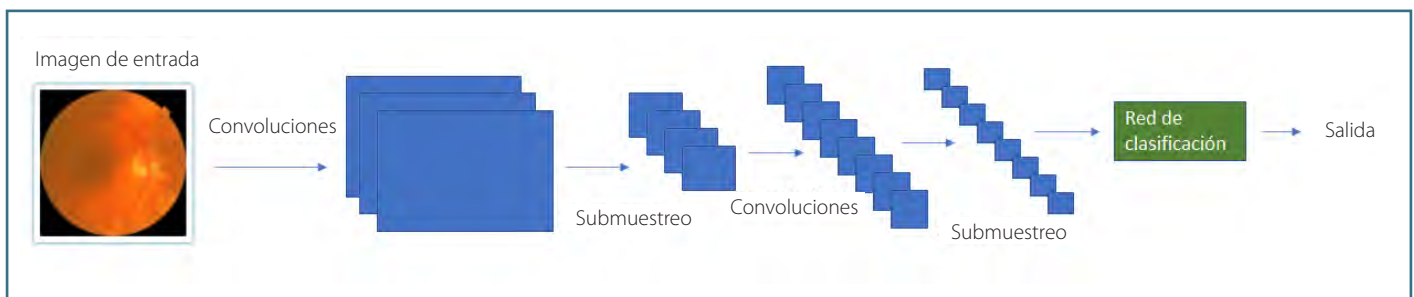


Figura 6. Representación de alto nivel de una red neuronal convolucional.

elaboradas, que representan características que son útiles para resolver problemas de clasificación. En el caso del sistema MIRA, estas redes se usan para clasificar automáticamente una imagen de fondo de ojo en cuatro posibles estadios: no RD, RD leve, RD moderada o RD severa. El sistema también identifica automáticamente si la imagen puede ser clasificada correctamente, o si la misma no puede ser analizada por el sistema debido a problemas en el momento de la captura de esta. Algunos de los problemas que pueden estar presentes en la imagen son: desenfocados, brillos debido a fuentes de iluminación externa, reflejos, artefactos presentes en la imagen, etc.

Para la implementación del sistema MIRA, se han entrenado dos redes CNN, una de ellas es usada para realizar la comprobación automática de la calidad de la imagen suministrada por el oftalmólogo y la otra es usada para estimar el grado de la enfermedad observable en la imagen de fondo de ojo⁶⁷. El sistema MIRA acepta imágenes de fondo de ojo almacenadas en diferentes formatos: jpg, jpeg, png y dicom.

La arquitectura de un sistema de clasificación usando CNN se muestra en la Figura 6. Las capas iniciales de la CNN del sistema MIRA se han diseñado para actuar como extractores de características de las imágenes. Posteriormente, se lleva a cabo la fase de clasificación, la cual es usada para calcular el resultado de clasificación final. Las CNN son un sistema muy robusto y fiable para la clasificación automática de imágenes médicas, el cual es idóneo para la detección de enfermedades oculares.

Para que el algoritmo de clasificación aprenda bien las principales características de las imágenes, este se debe entrenar con una cantidad extensa de datos previamente etiquetados cuidadosamente por los médicos expertos en retina. El entrenamiento de los

algoritmos se realiza usando una o, en lo posible, varias unidades de procesamiento gráfico (GPU, *graphics processing unit*). Estos dispositivos son capaces de realizar millones de operaciones en paralelo, logrando procesar muchos datos simultáneamente, lo cual permite entrenar algoritmos que pueden analizar automáticamente las imágenes de fondo de ojo.

Las imágenes de fondo de ojo usadas para entrenar el sistema han sido capturadas durante varios años por personal especializado en obtención de imágenes de fondo de ojo, y para ello han usado retinógrafos fijos y portátiles.

El sistema MIRA ha sido entrenado utilizando miles de retinografías revisadas y etiquetadas por oftalmólogos expertos en retina que han trabajado en estrecha colaboración con el equipo que trabaja en los algoritmos de IA. Además de las bases de datos públicas, el equipo cuenta con un conjunto de datos privados que se ha utilizado para entrenar y validar el desempeño de los modelos desarrollados. El conjunto de datos privado consta de 40.862 retinografías cuidadosamente etiquetadas. El conjunto de imágenes de fondo de ojo se dividió en un conjunto de entrenamiento conformado por 35.862 retinografías y un conjunto de prueba de 5.000 retinografías. El sistema ha sido validado también con la base de datos Messidor. El sistema MIRA desarrollado tiene una sensibilidad y especificidad superiores al 90% tanto con la base de datos privada como con la base de datos Messidor.

Conclusiones

Los sistemas RETIPROGRAM y MIRA usan técnicas avanzadas de IA para contribuir al cribado masivo de RD en pacientes con diabetes tipo 2. Su uso facilita la detección temprana de la RD, puesto

que permiten detectar el riesgo de padecer la enfermedad para poder prevenir que pacientes diabéticos pierdan visión e inclusive puedan llegar a quedar ciegos.

Por una parte, el sistema RETIPROGRAM se utiliza como un sistema de apoyo a la decisión clínica, utilizando los datos médicos de la historia clínica del paciente, sin necesidad de tomar una imagen del fondo de ojo. Su alta fiabilidad de clasificación, y el hecho de que indique el grado de certidumbre de la respuesta del sistema, permite al profesional determinar qué pacientes no necesitan someterse al cribado por imagen, con el consecuente ahorro en tiempo y dinero.

Por otra parte, el sistema MIRA se utiliza como clasificador de imágenes de fondo de ojo cuando esta prueba se considera necesaria para el diagnóstico. MIRA sirve para detectar el grado de RD mediante el análisis automatizado de imágenes de fondo de ojo capturadas, ya sea con un retinógrafo fijo o portátil. El soporte aportado por MIRA permite al experto hacer una revisión más rápida de la imagen, puesto que solo debe verificar la respuesta dada por el sistema, cosa que permite también una reducción de errores.

Bibliografía

1. Dutt S, Chandramouli S, Das A. *Machine Learning*. Pearson Education India; 2018.
2. Romero-Aroca P, De la Riva-Fernández S, Valls-Mateu A, Sagarra-Alamo R, Moreno-Ribas A, Soler N. Changes observed in diabetic retinopathy: eight-year follow-up of a Spanish population. *Br J Ophthalmol*. 2016;100(10):1366-71.
3. Saleh E, Błaszczyński J, Moreno A, Valls A, Romero-Aroca P, De la Riva-Fernández S, *et al*. Learning ensemble classifiers for diabetic retinopathy assessment. *Artif Intell Med*. 2018;85:50-63.
4. Romero-Aroca P, Valls A, Moreno A, Sagarra-Alamo R, Basora-Gallisa J, Saleh E, *et al*. A Clinical Decision Support System (CDSS) for diabetic retinopathy screening. Creating a clinical support application. *Telemed J E Health*. 2019;25(1):31-40.
5. Romero-Aroca P, Verges-Pujol R, Santos-Blanco E, Maarof N, Valls A, Mundet X, *et al*. Validation of a Diagnostic Support System for Diabetic Retinopathy Based on Clinical Parameters. *Transl Vis Sci Technol*. 2021;10(3):17.
6. De La Torre J, Valls A, Puig D. A deep learning interpretable classifier for diabetic retinopathy disease grading. *Neurocomputing*. 2020;396:465-76.
7. Romero-Aroca P, Verges-Puig R, De la Torre J, Valls A, Relaño-Barambio N, Puig D, *et al*. Validation of a Deep Learning Algorithm for Diabetic Retinopathy. *Telemed J E Health*. 2020;26(8):1001-9.

Telemedicina

Telemedicine

P. Romero Aroca, M. Baget Bernaldiz, I. Méndez Marín, R. Sagarra Alamo

Resumen

La telemedicina, concepto que surge en la década de los 70, aumenta la accesibilidad a los cuidados de salud, especialmente en zonas rurales y países en desarrollo. En oftalmología, se ha aplicado la telemedicina desde hace años en el cribado de la retinopatía diabética (RD), mediante el uso de retinógrafos no midriáticos. Con posterioridad, se extendió su uso a otras patologías, como la retinopatía del prematuro, la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) o el glaucoma. En este capítulo, presentamos una revisión de la situación actual de la telemedicina en oftalmología, prestando una mayor atención al desarrollo del cribado de la retinopatía diabética.

Palabras clave: Telemedicina. Teleoftalmología. Retinopatía diabética. Retinopatía del prematuro. Degeneración macular asociada a la edad. Glaucoma.

Resum

La telemedicina, concepte que sorgeix a la dècada dels 70, augmenta l'accessibilitat a les cures de salut, especialment a zones rurals i països en desenvolupament. En oftalmologia, s'ha aplicat la telemedicina des de fa anys al cribratge de la retinopatia diabètica (RD), mitjançant l'ús de càmeres no midriàtics. Amb posterioritat se'n va estendre l'ús a altres patologies com la retinopatia del prematur, la degeneració macular associada a l'edat (DMAE) o el glaucoma. En aquest capítol, presentem una revisió de la situació actual de la telemedicina en oftalmologia, prestant una major atenció al desenvolupament del cribratge de la retinopatia diabètica.

Paraules clau: Telemedicina. Teleoftalmologia. Retinopatia diabètica. Retinopatia del prematur. Degeneració macular associada a l'edat. Glaucoma.

Abstract

Telemedicine, a concept that emerged in the 1970s, increases accessibility to health care, especially in rural areas and developing countries. In ophthalmology, telemedicine has been applied for years in the screening of diabetic retinopathy, with non-mydratic fundus camera. Subsequently, its use was extended to other pathologies such as retinopathy of prematurity, age-related macular degeneration, or glaucoma. In this chapter, we present a review of the current situation of telemedicine in ophthalmology, paying more attention to the development of diabetic retinopathy screening.

Key words: Telemedicine. Teleophthalmology. Diabetic retinopathy. Retinopathy of prematurity. Age-related macular degeneration. Glaucoma.

3.3. Telemedicina

Telemedicine

P. Romero Aroca^{1,2,3}, M. Baget Bernaldiz^{1,2,3}, I. Méndez Marín^{1,2,3}, R. Sagarra Alamo^{3,4}

¹Servicio de Oftalmología. Hospital Universitario Sant Joan de Reus. Reus. Tarragona. ²Universitat Rovira i Virgili. Reus. Tarragona.

³Institut d'Investigacions Sanitàries Pere Virgili (IISPV). Reus. Tarragona. ⁴Àrea de Salut Reus-Priorat. Reus. Tarragona.

Correspondencia:

Pere Romero-Aroca

E-mail: romeropere@gmail.com

Introducción

La telemedicina, es un concepto que surge en la década de los 70 con el desarrollo de la tecnología (ordenadores, Internet, móviles, etc.), aparece como una forma de luchar contra las barreras geográficas, aumentando la accesibilidad a los cuidados de salud, especialmente en zonas rurales y en los países en desarrollo. Es un concepto muy amplio, que incluye tareas asistenciales con cuestiones de formación y gestión.

La Organización Mundial de la Salud (OMS)¹ la define como: "aportar servicios de salud, donde la distancia es un factor crítico, por cualquier profesional de la salud, usando las nuevas tecnologías de la comunicación para el intercambio válido de información en el diagnóstico, el tratamiento y la prevención de enfermedades o lesiones, investigación y evaluación, y educación continuada de los proveedores de salud, todo con el interés de mejorar la salud de los individuos y sus comunidades". Se entiende como la prestación de servicios de salud a distancia, incluidos los componentes de promoción, prevención, diagnóstico, tratamiento y rehabilitación, proporcionados por profesionales de la salud que utilizan tecnologías de la información y las comunicaciones para permitir el intercambio de datos. El objetivo es facilitar el acceso y la oportunidad en la prestación de los servicios a la población con limitada oferta y/o acceso a los servicios en su área geográfica².

Si bien la telemedicina en oftalmología ha venido implantándose sobre todo en enfermedades de la retina, la pandemia de COVID-19 y las restricciones relacionadas con la prestación de servicios han generado un gran interés en implementar y ampliar los servicios de telemedicina.

Hasta el momento actual, se ha aplicado la telemedicina en oftalmología en las siguientes patologías.

- Detección de retinopatía oftálmica del prematuro (ROP).
- Seguimiento del empeoramiento de la DMAE.
- Detección de glaucoma.
- Detección de RD.

Retinopatía del prematuro

La telemedicina para la enfermedad retiniana pediátrica, específicamente ROP, fue propuesto originalmente en 2000, poco después de la introducción de las cámaras digitales de fibra óptica de gran angular (RetCam, Clarity Medical Systems, Pleasanton, CA)³.

El estudio PHOTO-ROP³ demostró que la telemedicina que utiliza imágenes digitales remotas de fondo de ojo de gran angular logró resultados similares a los de la oftalmoscopia indirecta binocular tradicional junto a la cama y, lo que es más importante, no pasó por alto ninguna enfermedad que requiriera tratamiento.

Las ventajas de utilizar imágenes remotas de retinografías en gran angular para la detección de ROP son muchas, ayudando a la detección y clasificación de la ROP en centros alejados a los que realizan el tratamiento. Además, su implantación facilita un tratamiento precoz, mediante la fotocoagulación láser y, más recientemente, fármacos anti-VEGF, intervención terapéutica oportuna que casi siempre da buenos resultados anatómicos y una visión útil. En la actualidad, en España se viene utilizando en diferentes centros de referencia para el tratamiento de la ROP.

Degeneración macular asociada a la edad

Si bien la detección precoz de la DMAE no ha sido objetivo de intervención por las autoridades sanitarias, existe actualmente un aumento de interés en su detección, al incluir sistemas de lectura automática de imágenes de retina y su aplicación a la tomografía de coherencia óptica (OCT). Una de las dificultades actuales es precisamente la necesidad de disponer de OCT, equipos que en atención primaria de salud no están disponibles. De todas maneras, se está empezando a valorar su incorporación en sustitución de las actuales cámaras no midriáticas, sobre todo gracias al hecho de que los nuevos equipos OCT permiten la realización de retinografías, además de escáneres del área macular mediante pupilas estrechas de hasta 3 mm de diámetro.

Dado que la DMAE es una enfermedad con una prevalencia importante (0,95%) entre la población⁴, se puede considerar como una de las patologías en la que es aplicable la implantación de sistemas de cribado mediante telemedicina.

Así, en nuestro país, en un estudio de Zapata *et al.*⁵, realizado a nivel nacional en sujetos mayores de 55 años, se encontró una prevalencia de DMAE del 7,6 %, con una prevalencia de las formas avanzadas de DMAE del 2,0 %⁵.

En otro estudio de Azzolini *et al.*⁶, la utilización de sistemas de teleconsulta en pacientes con DMAE redujo los retrasos en la derivación a oftalmología de una media de 28,7 días a una media de 5,5 días. El mismo estudio observó que los pacientes del grupo de teleconsulta mostraban mejores resultados tras el tratamiento.

Un dato importante a tener en cuenta en el seguimiento de los pacientes con DMAE es la existencia de sistemas que permiten la progresión de la enfermedad, mediante métodos de "perimetría de hiperagudeza" que han demostrado ser eficaz para detectar,

en el domicilio de los pacientes, la aparición de metamorfopsia, o bien un aumento de la misma, asociada a membranas activas de DMAE, lo que permite realizar un tratamiento precoz de estas sin esperar al nuevo control rutinario de la enfermedad⁷.

Como resumen, se podría decir que, en el futuro, la incorporación de sistemas de lectura automática de imágenes, junto con el seguimiento domiciliario por el propio paciente de su enfermedad, es posible que cambie el actual pronóstico de la DMAE.

Glaucoma

Si bien la telemedicina, en su forma de cribado de enfermedades oculares, se ha basado en las enfermedades de la retina, ya existen centros en los que se han desarrollado sistemas de cribado de glaucoma.

Se estima que el 3,5% de la población mundial de 40 a 80 años tiene alguna forma de glaucoma; siendo el glaucoma primario de ángulo abierto y el glaucoma primario de ángulo cerrado las formas más prevalentes⁸. No hay que olvidar que el glaucoma es causa de ceguera irreversible en muchos pacientes y, por lo tanto, su detección temprana es muy importante. Existe una gran controversia acerca de la eficiencia de los sistemas de cribado de glaucoma, pero la existencia de circuitos ya implantados de RD y DMAE permite su uso sin necesidad de realizar más inversión.

Aunque hay estudios que comparan los distintos métodos diagnósticos, no hay evidencia de qué prueba o combinaciones de pruebas mejoran los resultados de un cribado con un coste sostenible⁹⁻¹³. La mayoría de los estudios se han realizado en el Reino Unido, todos han sido series clínicas de pacientes. En estos estudios, incluyeron la tensión ocular, la paquimetría, la retinografía centrada en papila y el campo visual, como pruebas a realizar en todos los pacientes. El estudio publicado con mayor número de pacientes ha sido el de Wright y Diamond¹⁰, que incluyó a 4.000 pacientes previamente diagnosticados de glaucoma, en el que se pudo reducir el número de visitas al oftalmólogo en un 2,4%.

Respecto a otros estudios realizados para detectar glaucoma, el más importante es el de Keenan *et al.*¹¹ sobre 1.733 pacientes, que permitió reducir el número de falsos positivos derivados al servicio de oftalmología del hospital.

Finalmente, Labiris *et al.*^{12,13} han publicado varios estudios sobre la teleoftalmología en Grecia, estableciendo un protocolo de control

de los pacientes que viven en localidades remotas mediante telemedicina, y demostraron que mejoran el control del glaucoma en estos pacientes.

Respecto a la experiencia de los autores del presente artículo, en el año 2010, implantamos un sistema de cribado de glaucoma en el Hospital Universitario Sant Joan de Reus, que ha dado sus frutos a lo largo del tiempo. El circuito se ha basado en el mismo de detección de RD, mediante las dos unidades de cámara no midriática que disponemos. Los pacientes acuden a las mismas bien porque se les ha detectado la presión intraocular elevada (PIO) en otros centros o por sospecha del médico de atención primaria por los antecedentes familiares de los pacientes, y también porque van para cribado de RD.

El circuito se inicia mediante la toma de la PIO mediante el tonómetro de aire de las unidades (la medida de la PIO se realiza por personal de enfermería, mediante tres tomas por ojo). Si la $PIO \geq 22$ mmHg, se realiza una retinografía centrada en la papila del nervio óptico y una paquimetría, indicándose la realización de un campo visual 24.2. Una vez que se tienen todos los datos, son revisados por los oftalmólogos del equipo de glaucoma del hospital, y aquellos casos sospechosos de glaucoma son derivados a la sección de glaucoma para su estudio. En la actualidad, a los pacientes con $PIO > 24$ mmHg, se les realiza también una OCT de nervio óptico y células ganglionares como pruebas estructurales diagnósticas.

En la revisión que realizamos entre los años 2016 y 2019, los resultados obtenidos han sido los siguientes: en total, se cribaron 984 pacientes hasta el año 2019, de ellos, 246 pacientes (25%) fueron catalogados como normales, 528 pacientes (53,65%) fueron diagnosticados de hipertensión ocular, aconsejando el seguimiento en la unidad, y 210 pacientes (21,34%) fueron diagnosticados de glaucoma, por lo que fueron derivados a la sección de glaucoma para su estudio y tratamiento. Los pacientes con hipertensión ocular (HTO) siguieron efectuando controles anuales en la unidad de cámara no midriática, en los que se seguía evaluando la tensión ocular y se les realizaba retinografía y campo visual de forma anual, supervisados por un médico experto en glaucoma en cada visita. Los pacientes sin un diagnóstico de glaucoma y sin HTO fueron derivados a su médico de atención primaria, dándoles el alta de oftalmología. El tiempo medio de resolución del proceso fue de seis semanas.

Retinopatía diabética

Finalmente, exponemos el uso de telemedicina en el cribado de RD, por ser la enfermedad en la que se tiene mayor experiencia a nivel mundial.

La RD es la causa más importante de baja visión en pacientes adultos jóvenes, previniéndose su aumento exponencial en los próximos años¹⁴. Estimaciones recientes han revelado que el 28,5% de las personas mayores de 40 años con diabetes tienen RD, y el 4,4% de estas personas tienen una enfermedad retiniana avanzada que podría conducir a la pérdida de la visión¹⁵.

Es bien sabido que la detección temprana de la RD es crucial para la prevención de la ceguera. Las terapias médicas y quirúrgicas han reducido drásticamente la progresión de la enfermedad, y la intervención oportuna puede reducir el riesgo de pérdida grave de la visión en más del 90%¹⁶.

Cribado de retinopatía diabética en Estados Unidos

Si bien la Academia Americana de Oftalmología (AAO) y la Asociación Americana de Diabetes (ADA)¹⁷ recomiendan evaluaciones anuales de la retina, las tasas de evaluación de la RD siguen siendo inferiores al 50% en los Estados Unidos (EE. UU.)¹⁸.

En un estudio realizado por Zhang *et al.*¹⁹ en el año 2010, demuestra que la RD es la patología responsable de pérdida de visión, sobre todo en adultos entre 20 y 74 años, en alrededor de 4,2 millones de pacientes en EE. UU. A pesar de estos datos, el cribado de la RD sigue siendo deficitario y con grandes disparidades, según el sexo, así las mujeres sufren formas más graves de RD, pero a la vez son las que menos acuden a revisiones de fondo de ojo. Asimismo, grupos como los latinos americanos, los nativos americanos o los afroamericanos, sufren mayores prevalencias de RD por falta de diagnóstico temprano. Igualmente, la falta de cribado se ve asociado el efecto de los bajos niveles socioeconómicos de algunos grupos, que dificultan el acceso a la sanidad. Un grupo interesante es el de pacientes jóvenes subsidiarios del sistema Medicaid, que tiene dificultades de acceso a la sanidad, la cual deja de suceder al incorporarse al mercado laboral y a los sistemas de salud americanos. Las comunidades rurales también experimentan disparidades en la adherencia al cribado. Muchas de las barreras informadas eran similares a las de las comunidades

urbanas, incluidos los problemas de cobertura de seguro/asequibilidad y los niveles de educación más bajos¹⁹.

Por el contrario, otros colectivos siguen un cribado con cifras elevadas del mismo. Así, los veteranos americanos tienen cifras de revisión de fondo de ojo superiores al 90%, superiores incluso a los grupos en los que el cribado es más elevado y se sitúa alrededor del 70%.

Debido a todos estos datos, el cribado de RD en EE. UU. es muy dispar²⁰, a pesar de ser un problema de salud pública reconocido, si bien hay pruebas de que el uso de la telemedicina para detectar la RD en las clínicas de atención primaria en los EE. UU. conduce efectivamente a un aumento de sus tasas de detección²¹.

Cribado de retinopatía diabética en Europa

Solo unos pocos países de Europa tienen programas nacionales de detección de RD (Reino Unido, Finlandia, Suecia, Irlanda y Dinamarca). El primer programa de cribado de la RD se introdujo en Islandia en 1980²². Durante los últimos 40 años, se han adoptado diferentes programas de cribado en Europa, bien sean hospitalarios, regionales o nacionales.

Actualmente, el programa nacional de cribado ocular para diabéticos del Reino Unido es el programa nacional más importante y mejor organizado en Europa. De todas maneras, a pesar de que el acceso al cribado es gratuito, más de un tercio de los pacientes con DM no aprovechan el servicio preventivo^{23,24}.

Otros países con un sistema de cribado similar al de Reino Unido son los de Dinamarca²⁵ y Suecia²⁶, que también son muy eficaces.

En los actuales sistemas de cribado de RD en Europa, se utilizan diferentes técnicas. Así, en el Reino Unido, los técnicos realizan una o dos imágenes de fondo de ojo, y son clasificadas por técnicos capacitados en lectura de imágenes de retina. Por otro lado, en Dinamarca, son los oftalmólogos quienes realizan la detección mediante retinografía, siendo el único país de la Unión Europea (UE) que tiene un registro de pacientes con RD.

Otros países, como Suecia e Irlanda, tienen programas nacionales de detección basados en un registro nacional de diabéticos y un registro de RD con información recopilada sistemáticamente en los pacientes cribados.

Otro país que dispone de registro de pacientes con diabetes *mellitus* (DM) es Finlandia, en el que existe un Registro Finandés

de Discapacidad Visual. Todo paciente con diagnóstico de discapacidad visual tiene derecho a un examen oftalmológico, y los pacientes con RD son incluidos por el oftalmólogo en el registro. No se especifica el método de detección, ya que cada oftalmólogo puede utilizar un enfoque diferente. La organización garantiza que casi todos los pacientes diabéticos son cribados, aunque no existe un registro particular de RD en el país²⁷.

Por su parte, Noruega dispone de dos tipos de registros. El primero es el Registro Noruego de Diabetes para Adultos, y el segundo, el Registro Noruego de Diabetes Infantil, ambos sirven como base para el programa nacional de detección de la RD²⁸. El diagnóstico de RD lo realizan los oftalmólogos en base a los resultados de las retinografías. Los oftalmólogos consultores informan los resultados a los médicos remitentes, quienes a su vez informan los resultados al registro nacional de RD.

Cribado de retinopatía diabética en España

En España, el Ministerio de Sanidad y Consumo aprobó la estrategia en diabetes del Sistema Nacional de Salud recomendado: "el diagnóstico precoz, cribado, seguimiento, tratamiento y control adecuados de las complicaciones crónicas de la DM, promoviendo la cooperación clínico-asistencial entre los profesionales implicados, mediante protocolos consensuados y medidas de coordinación multidisciplinaria para su abordaje, y priorizando la importancia y la retinógrafos no midriáticos digitalizados en los servicios de atención primaria para la detección de la retinopatía y la educación"²⁹.

Posteriormente, en el año 2012, el Ministerio de Sanidad publicó una actualización del mismo plan, indicando que la RD supone una de las complicaciones más limitantes para pacientes con DM30. En este documento, se recomendó favorecer la accesibilidad a retinógrafos no midriáticos en los servicios sanitarios asistenciales para la detección de la RD y la prevención de la ceguera.

Debido a que el sistema público de salud universal en España está descentralizado en las comunidades autónomas (CC. AA.), son estas las encargadas de desarrollar sus propios programas de cribado de RD. En la Tabla 1, resumimos los planes y estrategias de las CC. AA.³¹⁻⁴⁶.

En la actualidad, nueve CC. AA. son las que cuentan con planes dirigidos al abordaje de la RD: Andalucía, Aragón, Illes Balears, Castilla-La Mancha, Comunitat Valenciana, Extremadura, región

Sistema regional sanitario	Planes y estrategias	Descripción
Andalucía	Plan integral de DM 2007-2012 ^{31,32}	En el año 2001, el Servicio Andaluz de Salud definió el mapa de procesos asistenciales como el conjunto de patologías que plantean un reto asistencial y de calidad en la asistencia primaria. En este programa, se indicó la obligación de realizar al menos una exploración del fondo de ojo anual a los pacientes con DM, indicando que esta exploración debería realizarse desde atención primaria de salud, utilizando retinógrafos. El plan de la diabetes y el programa de detección de RD se desplegó entre los años 2003 y 2007, siendo a partir del año 2007 cuando se empieza a realizar de forma rutinaria el programa de detección de RD.
Aragón	Plan integral de DM 2021 ³³	El plan integral de DM incluye la detección precoz de la RD, evitando su progresión. Para ello, se utilizan retinografías con cámara no midriática, realizadas por personal entrenado en atención primaria, e interconsulta a oftalmólogos de referencia hospitalarios mediante procedimientos de cribado de RD.
Illes Balears	Estrategia de DM 2011-2015 ³⁴	La estrategia de DM incluye la reducción de la morbilidad atribuible a la RD, por medio de la disminución de su incidencia y prevalencia en la población con DM.
Castilla y León	Proyecto DE-PLAN ^{35,36}	La Consejería de Sanidad de la Junta de Castilla y León está trabajando en la implantación de un sistema que permita el cribado sistemático de toda la población diabética. Tras varios proyectos piloto y estudios de coste/eficacia, se encuentra en la fase final de implantación en las dos áreas de atención primaria de Valladolid y Palencia ³⁸ .
Castilla-La Mancha	Plan integral de DM 2007-2010 ³⁷	El plan integral de DM incluye la prevención y la estabilización de la RD, evitando su progreso mediante la realización de fondo de ojo. Además, incluye la identificación de los pacientes con mayor riesgo de desarrollar retinopatía, involucrándolos en el control de todos los factores de riesgo para su aparición.
Canarias	Proyecto RETISALUD ³⁸	Es la comunidad autónoma española con mayor prevalencia de diabetes. Las razones de esta alta incidencia son todavía desconocidas, aunque se sabe que la aparición de diabetes depende de la conjunción de factores ambientales y genéticos. Desde el año 2002, fue implantado un programa de teleoftalmología para poder cribar la RD (RETISALUD).
Cataluña	Proyecto DE-PLAN ^{35,39}	En el año 2006, se implantaron las primeras unidades de cribado de RD en Cataluña.
Comunitat Valenciana	Estrategia de DM 2017-2021 ⁴⁰	La estrategia de DM incluye el fomento de la detección precoz de las complicaciones de la DM en atención primaria, incluyendo la retinopatía, la nefropatía y el pie diabéticos.
Extremadura	Plan integral de DM 2020-2024 ⁴¹	La estrategia integral de la DM incluye el fomento de una atención de calidad dirigida a sus complicaciones.
Madrid	Proyecto DE-PLAN ^{35,42}	En la Comunidad de Madrid, el Servicio Madrileño de Salud incluyó, en la cartera de servicios estandarizados de atención primaria, la exploración de fondo de ojo cada dos años como parte de los criterios de buena atención en el seguimiento de pacientes diabéticos ⁴⁰ .
Región de Murcia	Plan Integral de DM 2005-2009 ⁴³	El plan integral incluyó el desarrollo de la investigación diabetológica y la detección precoz de la RD. El plan incluyó la realización de un estudio de coste-efectividad de los retinógrafos no midriáticos.
La Rioja	Estrategia asistencial de DM 2015 ⁴⁴	La estrategia en DM incluyó la prevención, detección y atención a las complicaciones de la DM, para poder reducir del riesgo y progresión de las complicaciones crónicas, así como mejorar la calidad de vida.
Navarra	Programa de atención a la diabetes ⁴⁵	El Sistema Navarro de Salud estableció su programa de cribado de RD en el año 2012, en el que participan los médicos generales como los encargados de este, incluyendo la lectura de las imágenes y la posterior derivación de los casos detectados a los servicios de oftalmología de los hospitales.
País Vasco	Proyecto DE-PLAN ^{35,46}	El objetivo del proyecto DE-PLAN es prevenir la DM tipo desde atención primaria, modificando los hábitos de vida para evitar las complicaciones de la DM.
DE-PLAN: Diabetes in Europe-Prevention using Life, physical Activity and Nutritional intervention; DM: diabetes mellitus; RD: retinopatía diabética.		

Tabla 1. Descripción de los programas de cribado de las distintas comunidades autónomas que disponen del mismo.

de Murcia y La Rioja. Por otra parte, Castilla y León, Cataluña, la Comunidad de Madrid y el País Vasco, han implementado el proyecto DE-PLAN (*Diabetes in Europe-Prevention using Life, physical Activity and Nutritional intervention*), cuyo objetivo ha consistido en intervenir sobre el estilo de vida para prevenir la DM tipo 2 en el ámbito de atención primaria. En la referencia número 35, podemos encontrar el enlace a dos páginas web donde se explican ambas estrategias.

Circuito de cribado de retinopatía diabética utilizado por los programas

El actual sistema de cribado en todas las CC. AA. es oportuna, o sea, que se criba a los pacientes a medida que estos acuden al médico de atención primaria, que los deriva para la realización de las retinografías.

El circuito de cribado de RD es muy similar en toda España, con mínimas variaciones. En la mayoría de los centros, se realiza la siguiente manera (Figura 1):

- Realización de la retinografía en el centro de salud por personal sanitario de la zona básica de salud a todos los pacientes con diagnóstico de DM. Además, se aconseja tomar agudeza visual con corrección óptica y con estenopeico de ambos ojos.
- Una vez realizada la retinografía, las imágenes quedan almacenadas en la historia clínica electrónica del paciente, las cuales reciben una primera valoración diagnóstica por el médico de atención primaria. Los pacientes con retinografías sin signos de RD seguirán los controles establecidos según el protocolo para cada caso.
- El resto de retinografías (patológicas o dudosas) son derivadas telemáticamente desde atención primaria al centro consultor de oftalmología, para recibir una segunda valoración diagnóstica por el oftalmólogo de referencia. El oftalmólogo valorará las retinografías recibidas, estableciendo un diagnóstico definitivo, y si el paciente lo precisa, le citará para una consulta oftalmológica.

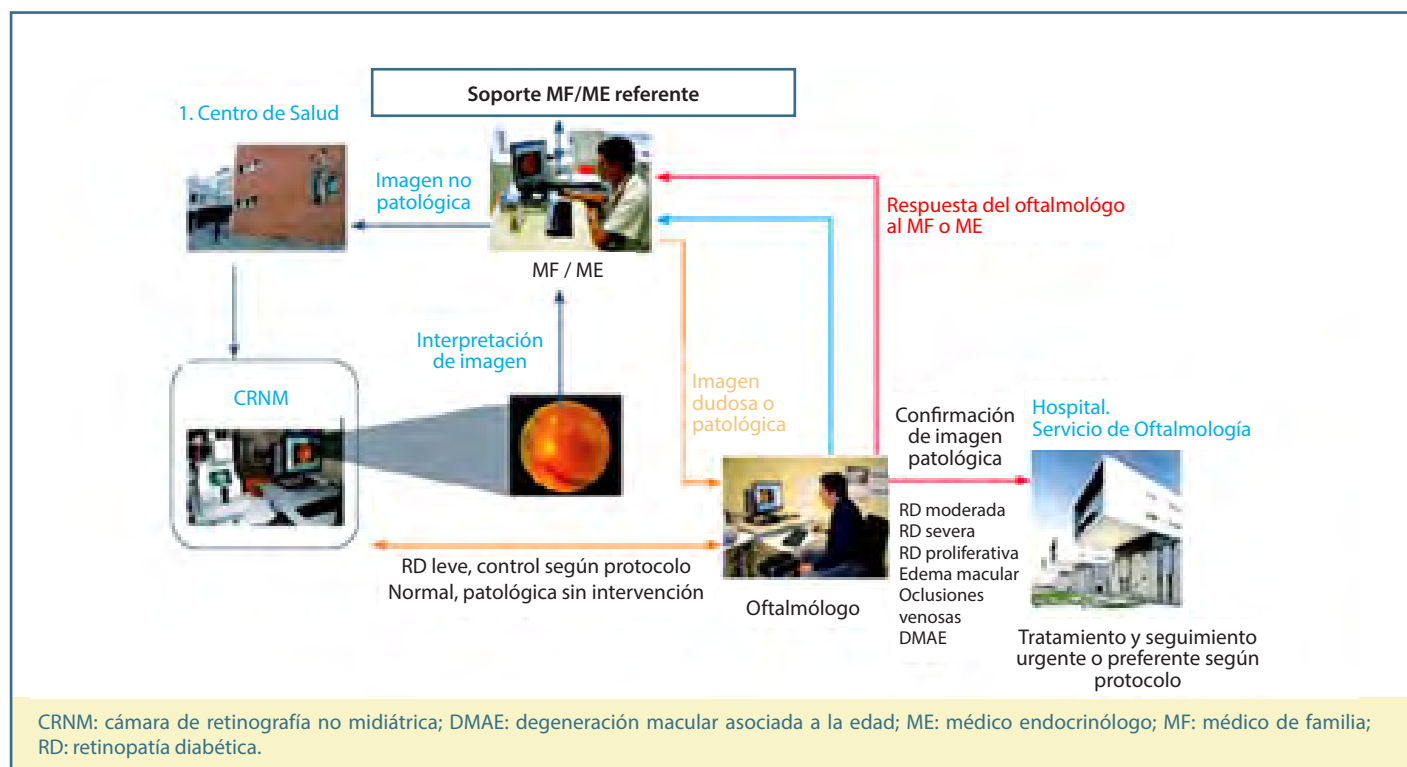


Figura 1. Esquema de actuación en el cribado de retinopatía diabética utilizado por los autores del presente artículo (las imágenes de personas o equipos corresponden a los autores).

Costes del cribado de retinopatía diabética en España

En la revisión de la bibliografía, hemos identificado dos artículos que desarrollan el coste del cribado de RD en España. El primero, publicado por García-Serrano *et al.*⁴⁷, el año 2007 en Granada, encontró un coste anual del programa de cribado de 53.173 euros (€) en 8.244 diabéticos. El segundo, publicado por Romero *et al.*⁴⁸, realizado el año 2016 con una población de 15.396 pacientes con DM, encuentra un coste directo de cada paciente que utilice el sistema de cribado de $40,53 \pm 1,21$ € por paciente y año. Para detectar un caso de RD, el coste detectado fue de $482,85 \pm 35,14$ €, y para detectar un paciente con edema macular diabético fue de $1.826,98 \pm 108,26$ €. Comparativamente, un programa de cribado anual daría como resultado aumentos de la siguiente manera: 0,77 en QALY por paciente con cualquier RD y 0,44 por paciente con edema macular diabético, valores que justifican su implantación, ya que son coste-efectivo.

Impacto de la implantación de los programas de cribado en la diabetes mellitus

Los programas de cribado han permitido realizar un mayor número de retinografías a los pacientes con DM, detectando un mayor número de pacientes con RD en España. Asimismo, la frecuencia con la que los pacientes han ido siendo revisados ha ido aumentando a medida que se implantaban los programas. De los estudios revisados, en el que han realizado Rodríguez-Acuña *et al.*³², los autores observan un aumento progresivo del número de pacientes cribados desde el principio, con una cifra inferior al 30% y terminando con un cribado del 90% de los pacientes.

Respecto a la satisfacción de los usuarios con los diferentes programas, ha sido analizada en diferentes publicaciones, y la que se focaliza más en la satisfacción es la de Valpuesta *et al.*⁴⁹, en la que sobre un cuestionario de preguntas estandarizado, el 93,8% de los encuestados está muy satisfecho con el programa.

Finalmente, gracias a las publicaciones derivadas de la implantación del cribado de RD, hemos podido conocer tanto la incidencia como la prevalencia de la RD en nuestra población, que es de un 3,83% en la incidencia y de un 15,28% en la prevalencia⁵⁰.

Conclusiones

Con la implementación de la telemedicina en la práctica clínica, la realización de programas de cribado se ha ido implantando más fácilmente. Podemos concluir que la evaluación remota de imágenes de la retina ahorra recursos directos e indirectos.

Bibliografía

1. World Health Organization. *Telemedicine. Opportunities and developments in member states. Report on the second global survey on eHealth. Global Observatory for eHealth series.* WHO; 2010. Vol. 2. [Consultado 8 Jul 2012]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44497>
2. World Health Organization. *Global strategy on digital health 2020-2025.* Geneva: WHO; 2021.
3. Photographic Screening for Retinopathy of Prematurity (Photo-ROP) Cooperative Group. The photographic screening for retinopathy of prematurity study (photo-ROP). Primary outcomes. *Retina.* 2008;28(3 Supl):S47-54.
4. Hogg RE, Wright DM, Quinn NB, Muldrew KA, Hamill B, Smyth L, *et al.* Prevalence and risk factors for age-related macular degeneration in a population-based cohort study of older adults in Northern Ireland using multimodal imaging: NICOLA Study. *Br J Ophthalmol.* 10 Oct 2022;bjophthalmol-2021-320469. [Online antes de impresión].
5. Zapata MA, Burés A, Gallego-Pinazo R, Gutiérrez-Sánchez E, Oléñik A, Pastor S, *et al.* Prevalence of age-related macular degeneration among optometric telemedicine users in Spain: a retrospective nationwide population-based study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2021;259(7):1993-2003.
6. Azzolini C, Torreggiani A, Eandi C, Donati S, Oum MA, Vinciguerra R, *et al.* A teleconsultation network improves the efficacy of anti-VEGF therapy in retinal diseases. *J Telemed Telecare.* 2013;19(8):437-42.
7. Loewenstein A, Ferencz JR, Lang Y, Yeshurun I, Pollack A, Siegal R, *et al.* Toward earlier detection of choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration: multicenter evaluation of a preferential hyperacuity perimeter designed as a home device. *Retina.* 2010;30(7):1058-64.
8. Reis TF, Paula JS, Furtado JM. Primary glaucomas in adults: Epidemiology and public health-A review. *Clin Exp Ophthalmol.* 2022;50(2):128-42.
9. Labiris G, Panagiotopoulou EK, Kozobolis VP. A systematic review of teleophthalmological studies in Europe. *Int J Ophthalmol.* 2018; 11(2):314-25.
10. Wright HR, Diamond JP. Service innovation in glaucoma management: using a Web-based electronic patient record to facilitate virtual specialist supervision of a shared care glaucoma programme. *Br J Ophthalmol.* 2015;99(3):313-7.
11. Keenan J, Shahid H, Bourne RR, White AJ, Martin KR. Cambridge community Optometry Glaucoma Scheme. *Clin Exp Ophthalmol.* 2015;43(3):221-7.
12. Labiris G, Petounis A. A framework to assess the readiness for teleophthalmology of glaucoma patients living in isolated communities. *J Telemed Telecare.* 2004;10(3):184-5.
13. Labiris G, Coertzen I, Katsikas A, Karydis A, Petounis A. An eight-year study of internet-based remote medical counselling. *J Telemed Telecare.* 2002;8(4):222-5.
14. Teo ZL, Tham YC, Yu M, Chee ML, Rim TH, Cheung N, *et al.* Global Prevalence of Diabetic Retinopathy and Projection of Burden through 2045: Systematic Review and Meta-analysis. *Ophthalmology.* 2021;128(11):1580-91.

15. Assi L, Chamseddine F, Ibrahim P, Sabbagh H, Rosman L, Congdon N, et al. A Global Assessment of Eye Health and Quality of Life: A Systematic Review of Systematic Reviews. *JAMA Ophthalmol.* 2021;139(5):526-41.
16. Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS report number 9. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology.* 1991;98(5 Supl):766-85.
17. Diabetic Retinopathy Preferred Practice Pattern®. American Academy of Ophthalmology. 2019; pp 90. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.opthta.2019.09.025>. Disponible en: <https://www.aao.org/education/preferred-practice-pattern/diabetic-retinopathy-ppp>
18. Schoenfeld ER, Greene JM, Wu SY, Leske MC. Patterns of adherence to diabetes vision care guidelines: baseline findings from the Diabetic Retinopathy Awareness Program. *Ophthalmology.* 2001;108(3):563-71.
19. Zhang X, Saaddine JB, Chou CF, Cotch MF, Cheng YJ, Geiss LS, et al. Prevalence of diabetic retinopathy in the United States, 2005-2008. *JAMA.* 2010;304(6):649-56.
20. Fathy C, Patel S, Sternberg P, Kohanim S. Disparities in Adherence to Screening Guidelines for Diabetic Retinopathy in the United States: A Comprehensive Review and Guide for Future Directions. *Semin Ophthalmol.* 2016;31(4):364-77.
21. Padilla Conde T, Robinson L, Vora P, Ware SL, Stromberg A, Bastos de Carvalho A. Effectiveness of telemedicine diabetic retinopathy screening in the USA: a protocol for systematic review and meta-analysis. *Syst Rev.* 2023;12(1):48.
22. Kristinsson JK, Stefánsson E, Jonasson F, Gíslason I, Björnsson S. Systematic screening for diabetic eye disease in insulin dependent diabetes. *Acta Ophthalmol.* 2009;72(1):72-8.
23. Looker HC, Nyangoma S, Cromie DT, Olson JA, Leese GP, Black MW, et al. Rates of Referable Eye Disease in the Scottish National Diabetic Retinopathy Screening Programme. *Br J Ophthalmol.* 2014;98:790-5.
24. Thomas RL, Dunstan FD, Luzio SD, Chowdhury SR, North R, Hale SL, et al. Prevalence of diabetic retinopathy within a national diabetic retinopathy screening service. *Br J Ophthalmol.* 2015;99(1):64-8.
25. Andersen N, Hjortdal JØ, Schielke KC, Bek T, Grauslund J, Laugesen CS, et al. The Danish Registry of Diabetic Retinopathy. *Clin Epidemiol.* 2016;8:613-9.
26. Heintz E, Wirehn AB, Peebo BB, Rosenqvist U, Levin LA. Prevalence and healthcare costs of diabetic retinopathy: A population-based register study in Sweden. *Diabetologia.* 2010;53(10):2147-54.
27. Laitinen A, Laatikainen L, Härkänen T, Koskinen S, Reunanen A, Aromaa A. Prevalence of major eye diseases and causes of visual impairment in the adult Finnish population: A nationwide population-based survey. *Acta Ophthalmol.* 2010;88:463-71.
28. Carlsen S, Skriverhaug T, Thue G, Cooper JG, Gøransson L, Løvaas K, et al. Glycemic control and complications in patients with type 1 diabetes - a registry-based longitudinal study of adolescents and young adults. *Pediatr Diabetes.* 2017;18(3):188-95.
29. Estrategia en Diabetes del Sistema Nacional de Salud. [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2007. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/excelencia/cuidadospaliativos-diabetes/DIABETES/estrategia_diabetes_sistema_nacional_salud.pdf
30. Estrategia en Diabetes del Sistema Nacional de Salud: Actualización. [Internet]. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2012. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/excelencia/cuidadospaliativos-diabetes/DIABETES/Estrategia_en_diabetes_del_SNS_Accesible.pdf
31. Martínez MA, Mayoral E, Irastorza A, Martínez E, Sanz R, Gálvez MA, et al. Plan Integral de Diabetes de Andalucía: Actualización 2016. [Internet]. Consejería de Salud de la Junta de Andalucía; 2016. [Acceso 30 Abr 2023]. Disponible en: https://www.juntadeandalucia.es/export/drupaljda/salud_5af065335c108_pidma3.pdf
32. Rodríguez-Acuña R, Mayoral E, Aguilar-Diosdado M, Rave R, Oyarzábal B, Lama C, et al. Andalusian program for early detection of diabetic retinopathy: implementation and 15-year follow-up of a population-based screening program in Andalusia, Southern Spain. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2020;8(1):e001622.
33. Acha J, Angulo E, Bandrés O, Bestué M, Bimbela MT, Bernardos C, et al. Gobierno de Aragón. Plan de Atención integral a personas con Diabetes Mellitus en Aragón: Actualización 2021. [Internet]. Dirección General de Asistencia Sanitaria del Gobierno de Aragón. [Acceso 30 Abr 2023]. Disponible en: <https://www.aragon.es/documents/20127/47430881/Plan+atenci%C3%B3n+integral+diabetes+mellitus+aragon+2021.pdf/98118fb1-072b-ccf1-0b58-fa61b738208e?t=1621334402172>
34. Bestard M, Cabeza E, Caimari M, Carandell E, Castaño E, Codina M, et al. Estrategia de diabetes de les Illes Balears 2011-2015. [Internet]. Govern de les Illes Balears; 2011. [Acceso 30 Abr 2023]. Disponible en: <https://www.caib.es/sites/planificaciosanitaria/f/98604>
35. Buenas prácticas en la Estrategia en Diabetes del SNS. Año 2014. [Internet]. En: Sanidad.gob.es. Ministerio de Sanidad; 2014. [Acceso 3 May 2023]. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/BBPP_DIABETES_2014.htm
36. Quinta Reunión Anual del Proyecto Europeo DE-PLAN España. [Internet]. Junta de Castilla y León; 2011. [Acceso 30 Abr 2023]. Disponible en: <https://www.saludcastillayleon.es/profesionales/es/atencion-cronicos/diabetes-proyecto-d-plan> acceso 30 de abril de 2023.
37. Observatorio de salud: Consejería de sanidad. JCCMFlor Morillo GarayOlga Solas GasparOlga Solas GasparJosé Luis López Fernández Plan Integral de Diabetes Mellitus de Castilla La Mancha December 2007 ISBN: 865-2007
38. RETISALUD: programa de detección y seguimiento de la retinopatía diabética: a través de Telemedicina proporciona cuidados oftalmológicos a distancia. [Internet]. Servicio Canario de Salud. Dirección General de Programas Asistenciales. Disponible en: www.unidaddocente-mfyclaspalmas.org.es
39. Rodríguez-Poncelas A, Miravet-Jiménez S, Casellas A, Barrot-De La Puente JF, Franch-Nadal J, López-Simarro F, et al. Prevalence of diabetic retinopathy in individuals with type 2 diabetes who had recorded diabetic retinopathy from retinal photographs in Catalonia (Spain). *Br J Ophthalmol.* 2015;99(12):1628-33.
40. Estrategia de Diabetes de la Comunitat Valenciana 2017-2021. [Internet]. Generalitat Valenciana. Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública; 2017. Disponible en: http://www.begv.gva.es/san2/documentos/EDCV_2017-2021-Vok.pdf, acceso 30 de abril de 2023.

41. Pidia: Plan Integral de Diabetes de Extremadura 2020-2024. [Internet]. Junta de Extremadura; 2020. [21 Dic 2022]. Disponible en: <https://www.fadex.org/bddocumentos/QBDTB-PIDIA-2020-2024.pdf>
42. Cartera de Servicios Estandarizados de Atención Primaria. Revisión 2009. [Internet]. Servicio Madrileño de Salud de la Comunidad de Madrid. [Acceso 30 Abr 2023]. Disponible en: <https://www.comunidad.madrid/hospital/atencionprimaria/nosotros/cartera-servicios>
43. Plan Integral de Atención al Diabético 2005-2009. [Internet]. Consejería de Sanidad de Murcia; 2005. [Acceso 30 Abr 2023]. Disponible en: <https://sms.carm.es/ricsmur/bitstream/handle/123456789/3557/84-95393-56-5.0.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
44. Estrategia asistencial en Diabetes Mellitus de La Rioja. [Internet]. Gobierno de la Rioja. [Acceso 30 Abr 2023]. Disponible en: https://www.riojasalud.es/files/content/servicios/endocrinologia/estrategia_asistencial_en_dm_de_la_rioja.pdf
45. Andonegui J, Serrano L, Eguzkiza A, Berástegui L, Jiménez-Lasanta L, Aliseda D, *et al.* Diabetic retinopathy screening using tele-ophthalmology in a primary care setting. *J Telemed Telecare*. 2010;16(8):429-32.
46. Osakidetza Estrategia para afrontar la cronicidad en Euskadi: Proyecto D-Plan Euskadi. 2011. [Internet]. [Acceso 30 Abr 2023]. Disponible en: <https://www.opimec.org/publicaciones/1801/estrategia-para-afrontar-el-reto-de-la-cronicidad-en-euskadi/>
47. García Serrano MJ, Asensi Blanch A, Farré Marimon JM, Colomé Sabaté I, Gras Miguel M, Saldías Ochandonera Q, *et al.* Satisfacción de los usuarios con el servicio de teleoftalmología con cámara no midriática para el cribado de la retinopatía diabética. *Gac Sanit*. 2009;23(4):322-5.
48. Romero-Aroca P, De la Riva-Fernández S, Valls-Mateu A, Sagarra-Alamo R, Moreno-Ribas A, Soler N, *et al.* Cost of diabetic retinopathy and macular oedema in a population, an eight year follow up. *BMC Ophthalmol*. 2016;16:136.
49. Valpuesta Martín Y, Pacheco Callirgos GE, Maroto Martín TM, Piriz Veloso M, Hernández Santamaría S, López Gálvez MI. Satisfaction of patients and primary care professionals with a teleophthalmology-based screening programme for diabetic retinopathy in a rural area in Castilla y León, Spain. *Rural Remote Health*. 2020;20(1):5180.
50. Romero-Aroca P, López-Gálvez M, Martínez-Brocca MA, Pareja-Ríos A, Artola S, Franch-Nadal J, *et al.* Changes in the Epidemiology of Diabetic Retinopathy in Spain: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Healthcare*. 2022;10(7):1318.

Cribado en población sana

Screening in healthy population

MÁ. Zapata

Resumen (Resumen generado con ChatGPT)

La inteligencia artificial (IA) se ha convertido en una herramienta prometedora en el campo de la oftalmología, especialmente en el cribado y detección temprana de enfermedades oculares en la población general.

Tradicionalmente, el cribado de enfermedades oculares en población general se ha realizado utilizando cámaras no midriáticas. Sin embargo, su implementación ha sido limitada, debido a la falta de coste-efectividad de una lectura humana en personas aparentemente sanas. Estas cámaras se han utilizado principalmente en el cribado del glaucoma y la detección de edema de papila en poblaciones con síntomas neurológicos o con difícil acceso a oftalmólogos. En estudios recientes, se ha demostrado la utilidad de las cámaras no midriáticas en el cribado de pacientes asintomáticos que acuden a revisiones laborales periódicas. Se han encontrado diversas patologías, como nevus coroideos, signos de alta miopía, alteraciones pigmentarias maculares y papilas sospechosas de glaucoma.

Otro enfoque prometedore es el uso de dispositivos adaptados a teléfonos móviles para capturar imágenes de la retina. Aunque los resultados de los estudios son alentadores, actualmente no existen en el mercado herramientas que permitan obtener imágenes de calidad sin la necesidad de dilatar la pupila. Sin embargo, se han realizado avances en el uso de *smartphones* y adaptadores para capturar imágenes de la retina en niños prematuros, con resultados comparables a los obtenidos con cámaras infantiles de campo amplio.

En cuanto al cribado con tomografía de coherencia óptica (OCT), su uso está menos extendido, debido al coste de los equipos y la realización de la prueba. Sin embargo, se han realizado estudios para evaluar su utilidad en la población general. Estos estudios han revelado la presencia de alteraciones vitreomaculares en un porcentaje significativo de la población mayor de 50 años, aunque en su mayoría se trataba de adherencias vitreoretinianas sin tracción.

El uso de la IA puede ayudar a reducir los costes asociados a la lectura de este tipo de pruebas, lo que las haría más coste-efectivas en la población general. Se han desarrollado algoritmos de IA para el análisis de imágenes de cámaras no midriáticas y OCT, con altos niveles de precisión, sensibilidad y especificidad en la detección de diversas enfermedades oculares.

Palabras clave: Inteligencia artificial. Cribado de población general. Enfermedades oculares.

Resum

L'ús de la intel·ligència artificial (IA) s'ha convertit en una eina prometedora en el camp de l'oftalmologia, especialment en el cribratge i la detecció precoç de malalties oculars en la població general.

Tradicionalment, el cribratge de malalties oculars en la població general s'ha realitzat utilitzant càmeres no midriàtiques. No obstant això, la seva implementació ha estat limitada a causa de la manca de cost-efectivitat de la interpretació humana en persones aparentment saludables. Aquestes càmeres s'han utilitzat principalment en el cribratge del glaucoma i la detecció d'edemes de papil·la en poblacions amb símptomes neurològics o amb accés limitat a oftalmòlegs. En estudis recents, s'ha demostrat la utilitat de les càmeres no midriàtiques en el cribratge de pacients asintomàtics que acudeixen a revisions laborals periòdiques. S'han trobat diverses patologies com nevus coroidals, signes d'alta miopia, alteracions pigmentàries maculars i papil·les sospitoses de glaucoma.

Una altra aproximació prometedora és l'ús de dispositius adaptats a telèfons mòbils per capturar imatges de la retina. Tot i que els resultats dels estudis són encoratjadors, actualment no hi ha eines disponibles al mercat que permetin obtenir imatges de qualitat sense necessitat de dilatar la pupil·la. No obstant això, s'han realitzat avenços en l'ús de *smartphones* i adaptadors per capturar imatges de la retina en nadons prematurs, amb resultats comparables als obtinguts amb càmeres infantils de camp ampli.

Pel que fa al cribratge amb tomografia de coherència òptica (OCT), el seu ús està menys estès a causa del cost dels equips i la realització de la prova. No obstant això, s'han realitzat estudis per avaluar la seva utilitat en la població general. Aquests estudis han revelat la presència

d'alteracions vitreomaculars en un percentatge significatiu de la població major de 50 anys, encara que en la seva majoria es tractava d'adherències vitreoretinianes sense tracció.

L'ús de la IA pot ajudar a reduir els costos associats a la interpretació d'aquests tipus de proves, el que les faria més cost-efectives en la població general. S'han desenvolupat algorismes d'IA per a l'anàlisi d'imatges de càmeres no midriàtiques i OCT, amb alts nivells de precisió, sensibilitat i especificitat en la detecció de diverses malalties oculars.

Paraules clau: Intel·ligència artificial. Cribatge de població general. Malalties oculars.

Abstract

The use of artificial intelligence (AI) has become a promising tool in the field of ophthalmology, particularly in the screening and early detection of ocular diseases in the general population.

Traditionally, screening for ocular diseases in the general population has been done using non-mydriatic cameras. However, their implementation has been limited due to the lack of cost-effectiveness of human interpretation in apparently healthy individuals. These cameras have been primarily used in glaucoma screening and the detection of papillary edema in populations with neurological symptoms or limited access to ophthalmologists. In recent studies, the utility of non-mydriatic cameras in screening asymptomatic patients attending regular occupational health check-ups has been demonstrated. Various pathologies such as choroidal nevi, signs of high myopia, macular pigmentary abnormalities, and optic discs suspicious for glaucoma have been found.

Another promising approach is the use of devices adapted to mobile phones to capture retinal images. Although the results of studies are encouraging, currently there are no tools available in the market that allow for high-quality imaging without the need for pupillary dilation. However, progress has been made in the use of smartphones and adapters to capture retinal images in premature infants, with results comparable to those obtained with wide-field infant cameras.

Regarding screening with optical coherence tomography (OCT), its use is less widespread due to the cost of equipment and testing. However, studies have been conducted to evaluate its utility in the general population. These studies have revealed the presence of vitreomacular abnormalities in a significant percentage of the population over 50 years old, although mostly non-tractional vitreoretinal adhesions.

The use of AI can help reduce the costs associated with the interpretation of these types of tests, making them more cost-effective in the general population. AI algorithms have been developed for the analysis of non-mydriatic camera and OCT images, with high levels of accuracy, sensitivity, and specificity in the detection of various ocular diseases.

Key words: Artificial intelligence. General population screening. Eye diseases.

3.4. Cribado en población sana

Screening in healthy population

MÁ. Zapata

Hospital Vall de Hebrón. Universitat Autònoma de Barcelona. Barcelona.

Correspondencia:

Miguel Angel Zapata

E-mail: zapatavictori@hotmail.com

Introducción

Cribado con cámara no midriática, no inteligencia artificial en población general

Desde hace más de 30 años, el uso de cámaras no midriáticas es un estándar para el cribado de la retinopatía diabética (RD) en población diabética conocida, pero hay pocos estudios que lo hayan utilizado en población general, probablemente por la ausencia de coste-efectividad de una lectura humana en población, *a priori*, sana. Los principales estudios en población general, se han realizado para el cribado del glaucoma, o mejor dicho, de la neuropatía óptica asociada a glaucoma, para la detección de edema de papila en población con síntomas neurológicos y en poblaciones rurales con difícil acceso a los oftalmólogos. A este nivel son reconocidos los estudios de Miller *et al.* para la detección del glaucoma en Nepal, y el proyecto Glaucoma Philadelphia^{1,2}.

Aunque estos estudios concluyeron que es posible cribar la papila sospechosa de glaucoma mediante la cámara no midriática, la realidad es que no es una práctica extendida. El uso de cámaras no midriáticas en pacientes con urgencias neurológicas también ha sido publicado por Alm *et al.*³, aunque de nuevo no supone un procedimiento estandarizado, probablemente por la dificultad de una lectura humana disponible 24/7. La lectura humana por médicos no oftalmólogos presenta una baja sensibilidad y espe-

cificidad aceptable⁴. En cualquier caso, los autores concluyen que es más precisa la evaluación de la imagen de cámara no midriática que la realización de una fundoscopia directa⁵.

Se ha publicado en los últimos años la utilización de cámara no midriáticas con lectura humana en pacientes que acuden a revisiones en el ambiente laboral⁶. Se trataban de pacientes asintomáticos que acudían a sus revisiones laborales periódicas. La realización de imágenes de fondo de ojo mediante cámaras no midriáticas detectó un 7,8% de patología, principalmente la presencia de nevus coroideos, signos de alta miopía, alteraciones pigmentarias maculares y papilas sospechosas de glaucoma.

En los últimos años, han proliferado los estudios que valoran imágenes de la retina captadas con dispositivos adaptados al teléfono móvil⁷. Si bien los resultados de los estudios son esperanzadores, al menos hasta la fecha, los autores no encontramos en el mercado herramientas que nos permitan realizar imágenes de calidad con adaptadores para *smartphone* (teléfono inteligente), la mayoría necesitan midriasis farmacológica y realizan captaciones de unos 20° de la retina central⁸. Existen también publicaciones sobre el uso de *smartphones* y adaptadores para captar imágenes de la retina en niños prematuros, con lectura humana, con sensibilidades y especificidades similares a cámaras infantiles de campo amplio⁹.

Cribado con OCT, no inteligencia artificial en población general

El uso de cribados con OCT está menos extendido que con las cámaras no midriáticas, principalmente por el coste que representa la adquisición de los equipos y la realización de la prueba. Encontramos en la literatura estudios que han evaluado su utilidad en la población general. El estudio de Jacob *et al.* describió la presencia de alteraciones vitreomaculares en un 18% de la población belga que eran mayores de 50 años¹⁰, aunque en su mayoría se trataba de adherencias vitreoretinianas sin tracción. Estas adherencias no patológicas fueron también muy frecuentes (29% de la población mayor de 45 años) en un estudio realizado en España, llevado a cabo por la Sociedad Española de Retina y Vítreo. En este trabajo, las anormalidades fueron del 1,6%¹¹.

No parece que la realización de OCT en población general, asintomática, sea coste-efectivo para la detección de las principales enfermedades oftalmológicas, aunque hay indicios de que podría serlo en aquellos pacientes que van a ser intervenidos de cataratas¹².

Métodos de cribado con inteligencia artificial

El uso de la IA puede permitir rebajar los costes asociados a la lectura de este tipo de pruebas, tanto de las imágenes de cámaras no midriáticas como de los estudios mediante OCT, pudiendo hacerlas coste-efectivas en población general.

Uso de CNM

Chufeng Gu *et al.*¹³ publican un cribado mediante imágenes de cámara no midriática en pacientes que acudieron a su centro de atención primaria por *discomfort* (malestar) ocular. El protocolo que realizaron fue la toma de una retinografía centrada entre la mácula y el disco, entre 45 y 50°. El *ground truth* (referencia) lo estableció la lectura de dos especialistas en retina y el desempate de un tercer especialista en caso de necesidad. Las alteraciones que estudiaron fueron 14: RD derivable, retinopatía hipertensiva derivable, papila sospechosa de glaucoma, miopía patológica, oclusión venosa de la retina, desprendimiento de retina, agujero macular, esquisis macular, membrana epirretiniana, retinosis pigmentosa, drusas (>65 µm), neovascularización coroidea y atrofia geográfica.

El estudio incluyó 4.795 pacientes con unas cifras muy altas de especificidad y sensibilidad.

En líneas similares, encontramos las publicaciones de grupos asiáticos, como las de Li y Dong^{14,15}. Se trata de cribados mediante cámara no midriática que se realizan de forma oportunista en pacientes que acuden al hospital o al centro médico, en los que se descartan mediante algoritmos de IA las principales enfermedades de la retina central y la papila sospechosa de glaucoma. Todos estos estudios presentan un número alto de pacientes, y en todos los niveles de precisión, para las principales lesiones, son superiores al 90%, con altos valores también de sensibilidad y especificidad.

Uso de OCT

Bai *et al.*¹⁶ estudiaron la detección de 15 lesiones diferentes de la retina con el uso de OCT en pacientes que acudieron a centros de primaria y que voluntariamente accedieron a participar en el estudio.

Las alteraciones que estudiaron fueron: desprendimiento del epitelio pigmentario, desprendimiento de vítreo posterior, membrana epirretiniana, fluido subretiniano, neovascularización coroidea, drusas, retinosquias, edema macular quístico, exudación, agujero macular, desprendimiento de retina, disrupción de capa elipsoide, excavación coroidea focal, atrofia coroidea y hemorragia retiniana. Obtuvieron áreas bajo la curva de sus algoritmos (0,891-0,997) con una alta sensibilidad (87,65-100%) y especificidad (80,12-99,41%), concluyendo la importante utilidad que podrían tener estos sistemas en el cribado poblacional.

Están en marcha proyectos para evaluar la eficacia y la eficiencia del uso de OCT con lectura mediante IA en pacientes que acuden a centros ópticos en el Reino Unido¹⁷. Se trata de un trabajo supervisado por oftalmólogos del Moorfields, donde realizarán una comparativa entre el uso de la IA y la telemedicina *versus* la consulta oftalmológica convencional.

Otros cribados oportunistas

Babenko *et al.*¹⁸ establecieron un estudio oportunista en aquellos pacientes diabéticos que acudían a su revisión de retina, a los que realizaron un estudio mediante fotografía del segmento anterior del ojo. En estas imágenes, no solo intentaron detectar la presencia

de RD, sino también la existencia de cataratas y los niveles altos de algunas moléculas, como la HbA1C.

Pese a que los niveles de precisión no son tan altos como con las imágenes de retina o el uso de OCT, este estudio abre la puerta al uso de la IA con otros tipos de imágenes que podrían ser captadas por teléfonos móviles y por parte de personal no cualificado.

Conclusiones

En resumen, la IA ha demostrado ser una herramienta prometedora en el cribado y detección temprana de enfermedades oculares en la población general. Tanto las cámaras no midriáticas como el OCT han mostrado utilidad en este contexto, y el uso de la IA puede mejorar aún más su eficacia y coste-efectividad. Sin embargo, se requiere una validación rigurosa y una implementación cuidadosa de estas tecnologías en la práctica clínica para garantizar resultados óptimos y mejorar la atención ocular en la población.

Bibliografía

1. Miller SE, Thapa S, Robin AL, Niziol LM, Ramulu PY, Woodward MA, *et al.* Glaucoma Screening in Nepal: Cup-to-Disc Estimate With Standard Mydriatic Fundus Camera Compared to Portable Nonmydriatic Camera. *Am J Ophthalmol.* 2017;182:99-106.
2. Waisbourd M, Bond EA, Sullivan T, Hu WD, Shah SB, Molineaux J, *et al.* Evaluation of Nonmydriatic Hand-held Optic Disc Photography Grading in the Philadelphia Glaucoma Detection and Treatment Project. *J Glaucoma.* 2016;25(5):e520-5.
3. Alm M, Hautala N, Bloigu R, Huhtakangas J. Comparison of optic disc evaluation methods in neurology emergency patients. *Acta Neurol Scand.* 2019;140(6):449-51.
4. Bruce BB, Thulasi P, Fraser CL, Keadey MT, Ward A, Heilpern KL, *et al.* Diagnostic accuracy and use of nonmydriatic ocular fundus photography by emergency physicians: phase II of the FOTO-ED study. *Ann Emerg Med.* 2013;62(1):28-33.e1.
5. Bruce BB, Bioussé V, Newman NJ. Nonmydriatic ocular fundus photography in neurologic emergencies. *JAMA Neurol.* 2015;72(4):455-9.
6. Zapata MA, Martín R, García-Arumí C, Fonollosa A, Flores-Moreno I, Gallego-Pinazo R, *et al.* Remote screening of retinal and optic disc diseases using handheld nonmydriatic cameras in programmed routine occupational health checkups onsite at work centers. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2021;259(3):575-583.
7. Cheng D, Babji R, Cabrera D, Yuan M, Port A, Mckenney AS, *et al.* Effective Low-Cost Ophthalmological Screening With a Novel iPhone Fundus Camera at Community Centers. *Cureus.* 2022;14(8):e28121.
8. Yusuf AM, Lusobya RC, Mukisa J, Batte C, Nakanjako D, Juliet-Sengeri O. Validity of smartphone-based retinal photography (PEEK-retina) compared to the standard ophthalmic fundus camera in diagnosing diabetic retinopathy in Uganda: A cross-sectional study. *PLoS One.* 2022;17(9):e0273633.
9. Sosa Lockward JA, Abreu Arbaje N, García Méndez M, Juan A, Sosa Peña JA, Batlle Pichardo JF. Telemedicine in retinopathy of prematurity: Crossing borders in pediatric vision health. TELEROP study. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2022;97(10):543-8.
10. Jacob J, Stalmans P. Prevalence of Vitreoretinal Interface Abnormalities as Detected by Spectral-Domain Optical Coherence Tomography. *Ophthalmologica.* 2016;236(2):81-7.
11. Zapata MA, Figueroa MS, Esteban González E, Huguet C, Giralt J, Gallego Pinazo R, *et al.* Prevalence of Vitreoretinal Interface Abnormalities on Spectral-Domain OCT in Healthy Participants over 45 Years of Age. *Ophthalmol Retina.* 2017;1(3):249-54.
12. Leung EH, Gibbons A, Koch DD. Cost-Effectiveness of Preoperative OCT in Cataract Evaluation for Multifocal Intraocular Lens. *Ophthalmology.* 2020;127(7):859-65.
13. Gu C, Wang Y, Jiang Y, Xu F, Wang S, Liu R, *et al.* Application of artificial intelligence system for screening multiple fundus diseases in Chinese primary healthcare settings: a real-world, multicentre and cross-sectional study of 4795 cases. *Br J Ophthalmol.* 2023;bjo-2022-322940.
14. Li F, Pan J, Yang D, Wu J, Ou Y, Li H, *et al.* A Multicenter Clinical Study of the Automated Fundus Screening Algorithm. *Transl Vis Sci Technol.* 2022;11(7):22.
15. Dong L, He W, Zhang R, Ge Z, Wang YX, Zhou J, *et al.* Artificial Intelligence for Screening of Multiple Retinal and Optic Nerve Diseases. *JAMA Netw Open.* 2022;5(5):e229960.
16. Bai J, Wan Z, Li P, Chen L, Wang J, Fan Y, *et al.* Accuracy and feasibility with AI-assisted OCT in retinal disorder community screening. *Front Cell Dev Biol.* 2022;10:1053483.
17. Han JED, Liu X, Bunce C, Douiri A, Vale L, Blandford A, *et al.* Teleophthalmology-enabled and artificial intelligence-ready referral pathway for community optometry referrals of retinal disease (HERMES): a Cluster Randomised Superiority Trial with a linked Diagnostic Accuracy Study-HERMES study report 1-study protocol. *BMJ Open.* 2022;12(2):e055845.
18. Babenko B, Mitani A, Traynis I, Kitade N, Singh P, Maa AY, *et al.* Detection of signs of disease in external photographs of the eyes via deep learning. *Nat Biomed Eng.* 2022;6(12):1370-83.

Cribado de la retinopatía diabética mediante la inteligencia artificial

Screening for diabetic retinopathy by applying the artificial intelligence

M. Baget Bernaldiz, P. Romero Aroca

Resumen

La aplicación de la inteligencia artificial (IA) en el cribado de la retinopatía diabética (RD) va a suponer un cambio profundo del modelo actual. Permitirá su descentralización con el objeto de estudiar a una mayor proporción de enfermos diabéticos de manera precoz y con un coste asociado menor.

Palabras clave: Inteligencia artificial. Retinopatía diabética. Cribado ocular.

Resum

L'aplicació de la intel·ligència artificial (IA) en el cribratge de la retinopatía diabètica (RD) suposarà un canvi profund del model actual. Permetrà la seva descentralització amb l'objectiu d'estudiar una major proporció de malalts diabètics de manera precoç i amb un cost associat menor.

Paraules clau: Intel·ligència artificial. Retinopatía diabètica. Cribratge ocular.

Abstract

The application of artificial intelligence to the ocular screening of diabetic retinopathy will greatly change the current eye screening system. It will allow its decentralization with the goal of controlling a more significant proportion of diabetic patients on time and at a lower cost.

Key words: Artificial intelligence. Diabetic retinopathy. Eye screening.

3.5. Cribado de la retinopatía diabética mediante la inteligencia artificial

Screening for diabetic retinopathy by applying the artificial intelligence

M. Baget Bernaldiz¹, P. Romero Aroca²

¹Médico adjunto. Servicio de Oftalmología. Hospital Universitari Sant Joan. Reus. Universitat Rovira i Virgili. Reus. Institut d'Investigació Sanitària Pere Virgili (IISPV). Reus. Tarragona. ²Jefe del Servicio de Oftalmología. Hospital Universitari Sant Joan. Reus. Universitat Rovira i Virgili. Reus. Institut d'Investigació Sanitària Pere Virgili (IISPV). Reus. Tarragona.

Correspondencia:

Marc Baget Bernaldiz

E-mail: mbaget@gmail.com

Introducción

La diabetes *mellitus* afecta a un 10% de la población mundial y se prevé que su prevalencia aumente de manera significativa en las próximas décadas¹. En la actualidad, la detección de la RD en fases tempranas no es posible con los recursos humanos y tecnológicos actuales². Además, hay que tener en cuenta que una proporción importante de pacientes diabéticos viven en áreas rurales lejos de los centros de cribado. En España y en el resto de Europa, esta cifra se estima en un 30%³. Un tercio de ellos no acude al chequeo ocular. Por lo tanto, es necesario un cambio de paradigma en el cribado de la RD, con el objeto de prevenir la pérdida de visión que esta ocasiona a escala mundial.

Para lograr un cribado masivo y precoz de la RD, es necesario aproximar los chequeos a los pacientes, automatizar el proceso de cribado y reducir el coste asociado. Ello requiere el desarrollo de dispositivos portátiles que puedan tomar retinografías de alta calidad en el ámbito de la medicina primaria para su posterior lectura. Con esta finalidad, las diferentes casas comerciales de referencia mundial en la toma y procesamiento de imágenes retinianas ya están desarrollando retinógrafos portátiles y lentes

adaptadas a *smartphones* (teléfonos inteligentes) con un coste menor respecto a las cámaras no midriáticas convencionales.

Para lograr el cribado masivo de la RD, es imprescindible la implementación de sistemas automáticos de lectura e interpretación de las imágenes de fondo de ojo que previamente hayan demostrado su eficacia en poblaciones de pacientes diabéticos del mundo real. Desde la aceptación en el año 2018 del primer algoritmo basado en la IA para la lectura automatizada de las retinografías de los pacientes diabéticos⁴, existe un gran esfuerzo por parte de diversos grupos, también en nuestro país, para desarrollar modelos algorítmicos para la detección y clasificación de la RD.

La mayoría de los algoritmos actuales que interpretan las imágenes de fondo de ojo están basados en las redes neuronales. Algunos de ellos han demostrado ser tan efectivos como los oftalmólogos especialistas en retina a la hora de detectar y clasificar las retinografías de los pacientes diabéticos en los diferentes tipos de RD⁵.

El tercer pilar necesario para lograr un chequeo masivo de los pacientes diabéticos es tener un sistema de cribado que sea coste-efectivo. Los grupos de Liu, Raumviboonsuk y Tufail, demostraron

que la implementación de sus algoritmos basados en la IA en zonas de la China rural, India y Singapur, fueron coste-efectivos⁶⁻⁸.

Los dos mayores inconvenientes actuales para la implementación de los modelos de IA son la falta de robustez y explicabilidad de los algoritmos. La mayoría de ellos han demostrado ser eficaces en la fase de validación y testado, pero baja su nivel predictivo cuando se les somete a poblaciones de pacientes diabéticos del mundo real^{9,10}. Además, el no poder explicar cómo decide el algoritmo el resultado final para cada paciente dificulta su aceptación por parte del médico y del propio paciente¹¹. Esta falta de explicabilidad ha sido en parte mitigada por la creación de mapas de resaltación o *saliency heatmaps*. En estos, se resaltan las áreas de las retinografías en las que se fija un algoritmo a la hora de clasificar la RD¹² (Figura 1).

En este capítulo, describimos las fases requeridas en la construcción de los algoritmos de lectura para el cribado de la RD junto a los principales algoritmos validados a escala mundial y también en España.

Procedencia de las imágenes oculares analizadas por los algoritmos

Retinografías adquiridas con cámaras no midriáticas

La mayoría de los algoritmos actuales que clasifican la RD lo hacen a partir de retinografías obtenidas con cámaras no midriáticas. Esto es normal, ya que, para entrenarlos, se precisan imágenes de gran calidad que tradicionalmente han proporcionado este tipo de cámaras. No obstante, en algunas ocasiones, se precisa la dilatación pupilar para mejorar la calidad de la imagen y, así, su gradabilidad¹³. Entre los algoritmos que han sido entrenados mediante retinografías tomadas con este tipo de cámaras, cabe destacar IDX-DR¹⁴, Retmarker¹⁵ y EyeArt¹⁶. Todos ellos han obtenido la certificación para funcionar de manera autónoma en diferentes territorios. En España, los grupos de Romero y Zapata han validado sus algoritmos para la detección de la RD a partir de retinografías de pacientes diabéticos de bases de datos propias y públicas^{17,18}.

Retinografías adquiridas con dispositivos móviles

Hay grupos que, de manera complementaria, han entrenado sus algoritmos a partir de retinografías obtenidas con dispositivos

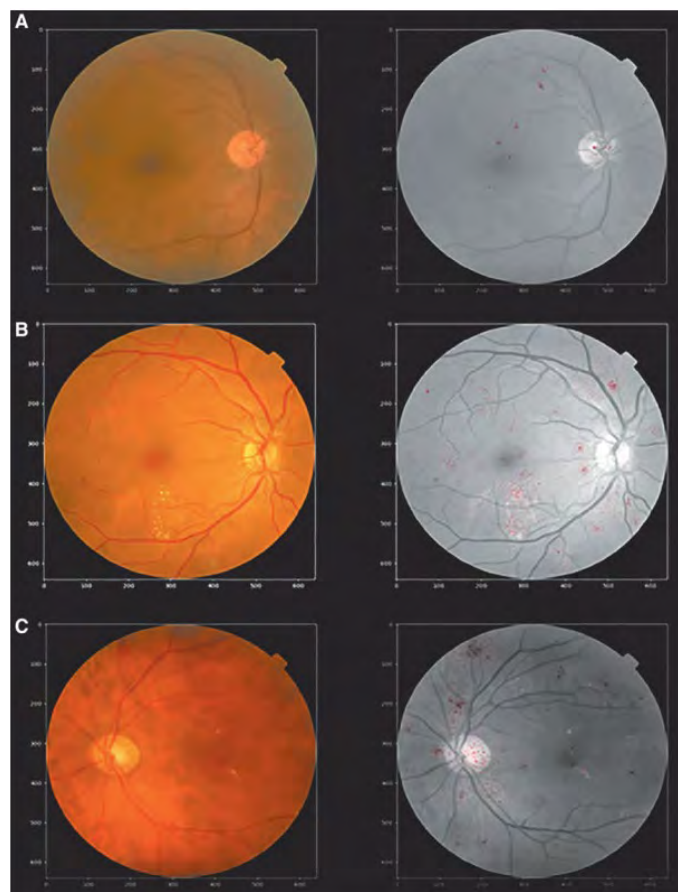


Figura 1. Se muestran tres retinografías con diferentes niveles de retinopatía diabética (RD), con su correspondiente imagen anérita, en las cuales se resaltan las lesiones identificadas por el algoritmo como patológicas (imagen cedida por los autores del capítulo). **(A)** Es una imagen de RD leve, donde se resaltan únicamente microaneurismas. **(B)** La imagen corresponde a una RD moderada, donde se exhiben microaneurismas con alguna hemorragia asociada. **(C)** La imagen es una RD severa, con la presencia abundante de microaneurismas y hemorragias junto a exudación lipídica foveal.

portátiles. Es el caso de los grupos de Romero y Zapata, han entrenado sus algoritmos en dispositivos portátiles, tales como VistaView de Volk, Aurora de Optomed, Signal de Topcon, Zeiss Visuscout y Optomed Smartscope. De manera análoga, EyeArt entrenó sus algoritmos a partir de retinografías obtenidas con el *smartphone* fabricado por Remidio Fundus on Phone, obteniendo unos valores muy altos de sensibilidad y especificidad para la detección de cualquier tipo de RD y la RD moderada o superior, también denominada RD referible (RDR)¹⁶.

Retinografías de campo ultraamplio

Con estos dispositivos, se permite la visualización, además de la mácula, de la retina periférica, hasta 200°. Se ha documentado que el incremento de lesiones en la periferia retiniana es un marcador de progresión de RD y, por lo tanto, sería de utilidad la monitorización automatizada de estos pacientes¹⁹.

Levenkova desarrolló un algoritmo que detecta con precisión las lesiones brillantes (exudados blandos y duros) y las lesiones oscuras (hemorragias y microaneurismas) en retinografías de campo amplio²⁰. Wang desarrolló un algoritmo para la detección de RDR, obteniendo una buena sensibilidad, pero discreta especificidad²¹.

OCT

La OCT es la herramienta considerada *gold standard* para diagnosticar y monitorizar el edema macular diabético (EMD)²². No obstante, debido a su alto coste y a la necesidad de disponer de expertos para su interpretación, no es una técnica implementada en el cribado del EMD y, mayoritariamente, se continúa confiando en la retinografía para diagnosticarlo²³.

En la actualidad, existen dos grupos de investigadores que trabajan con imágenes multimodales, entre ellas la OCT, con dos objetivos principales: diagnosticar el EMD de manera automática y, sobre todo, encontrar patrones de respuesta en los pacientes diabéticos frente a los diferentes tratamientos del EMD, con el

objetivo último de personalizar el tratamiento. Dentro del primer grupo, encontramos a Zu *et al.*, que validaron la detección automática de los tres tipos de EMD (quístico, esponjiforme y desprendimiento seroso) mediante un modelo de *deep learning* (aprendizaje profundo)²⁴. Los grupos de Hwang y Varadarajan aplicaron un modelo de *deep learning* para la detección del EMD a partir de imágenes de OCT analizadas con un *smartphone*^{25,26}. En el segundo grupo, cabe destacar a Alryalat *et al.*, que han estudiado y clasificado a pacientes *naïves* (no tratados) con EMD en respondedores y no respondedores a la terapia anti-VEGF con un nivel de precisión del 75%²⁷.

Una vez que la IA demuestre mayor robustez en los resultados, será posible establecer protocolos individualizados de tratamiento y seguimiento de estos pacientes.

Construcción de los modelos algorítmicos para el cribado de la retinopatía diabética

Desde que se construye un modelo predictivo de RD hasta que se pone en el mercado listo para aplicarse en poblaciones diabéticas, se requiere de distintas fases, que se detallan a continuación.

Construcción del modelo

La mayoría de los modelos algorítmicos que leen imágenes de fondo de ojo son redes neuronales convolucionales (Figura 2). Este

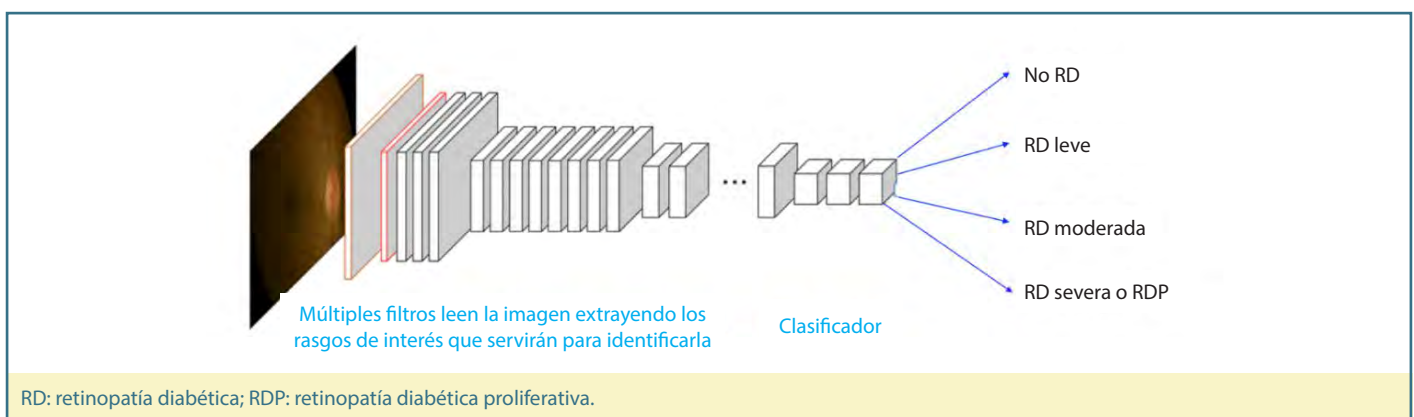


Figura 2. Las redes neuronales convolucionales están diseñadas para la interpretación de imágenes. Constan de dos partes: una primera, donde unos filtros leen la imagen extrayendo los rasgos de interés mediante una operación matemática denominada convolución; y una segunda parte en la que, una vez creado el mapa de rasgos, clasifica la imagen en una de las categorías posibles. (Imagen cedida por los autores del presente capítulo).

tipo de red neuronal consta de dos partes: la primera consiste en un set de filtros que leen las retinografías extrayendo las características de interés, tales como la presencia de microaneurismas y hemorragias, y la segunda clasifica la imagen en el tipo de RD teniendo en cuenta los hallazgos anteriores.

Training (entrenamiento) de los algoritmos

Una vez construida la red neuronal, esta tiene que aprender a identificar las lesiones características de la RD. Para lograrlo, necesita entrenarse leyendo miles de retinografías diferentes. Con el objeto de evitar la introducción de sesgos en esta fase, es necesario disponer de un número similar de retinografías de cada tipo de RD, estando balanceadas por sexo, edad y grupo étnico.

La mayoría de los grupos que se disponen a diseñar redes neuronales para la identificación y clasificación de la RD no dispone de un número tan elevado de retinografías en su base de datos para poder entrenar a los algoritmos. Es por lo que, en la actualidad, se dispone de bases de datos públicas con un número muy elevado de imágenes de fondo de ojo, que pueden ser utilizadas por los investigadores para entrenar a sus algoritmos. Las más utilizadas son la americana EyePACS y la francesa MESSIDOR y MESSIDOR-2. Existen otras desarrolladas en Finlandia (DIARETDB), la India (APTOS 2019) y China (DDR).

Este tipo de aprendizaje es de tipo supervisado, por lo que se requiere el marcado previo de las lesiones en las retinografías y su etiquetado por tipo de RD antes de ser mostradas a la red neuronal para entrenarla. Inicialmente, la red comete muchos errores en la clasificación de las retinografías, los cuales son aprovechados y computados para mejorar la función clasificadora de la red neuronal. Una vez que la red neuronal va leyendo una y otra vez el set de retinografías (iteraciones), las neuronas van ajustando sus parámetros (denominados pesos) hasta convertirse en buena clasificadora de la RD.

La evaluación de la función clasificadora de la red neuronal se hace comparando sus predicciones respecto a las retinografías etiquetadas previamente por retinólogos que sirven de referencia (*ground truth*). Los parámetros más habituales para evaluar a los algoritmos son: la sensibilidad, la especificidad, los valores predictivos positivo y negativo, falsos positivos y negativos, precisión y área bajo la curva (AUC).

Validación de los algoritmos

Una vez que el modelo algorítmico ha estado entrenado y se objetiva que clasifica razonablemente bien las retinografías por tipos de RD, se pasa a la fase de validación con el objeto de afinar un poco más su capacidad predictiva. Para ello, se utilizan retinografías que no han sido previamente mostradas al algoritmo de la propia población de diabéticos o de una base de datos pública.

Testado de los algoritmos

Es la última fase requerida antes de poner el modelo algorítmico en producción. Lo ideal es confrontar el algoritmo con imágenes de fondo de ojo de otras poblaciones distintas de las que se han utilizado para entrenarlo y validarlo, demostrando así su robustez. Algunos grupos han utilizado poblaciones propias, bases de datos públicas o una combinación de ambas. La consecuencia de ello es que, en la actualidad, los algoritmos no pueden compararse entre ellos respecto a su capacidad de etiquetar correctamente las retinografías de los pacientes diabéticos. Para poder compararlos, es necesario la creación de una única base de retinografías suficientemente extensa, correctamente etiquetadas y aplicando una única clasificación de la RD para todas ellas. Además, debe estar compensada por grupos de edad, sexo, tipo de RD y grupos étnicos, con el objeto de no introducir sesgos.

Clasificación de la retinopatía diabética por parte de los algoritmos

No existe consenso respecto a la clasificación de la RD que se debe emplear para que los algoritmos clasifiquen las retinografías de los pacientes diabéticos. La mayoría de los grupos indican que han utilizado la escala clínica internacional de gravedad de la retinopatía diabética (ICDR, *International Clinical Diabetic Retinopathy Severity Scale*) lo cual es inexacto, ya que, en la actualidad, los algoritmos no detectan correctamente las anomalías microvasculares intrarretinianas ni los arrosamientos venosos. Además, al tratarse de cribado y no de diagnóstico, solo se realizan una o dos retinografías para estudiar el polo posterior y no toda la superficie retiniana. En nuestra opinión, creemos que es más acertado utilizar una clasificación de la RD más sencilla, clara y realista. En esta dirección se encuentra la clasificación utilizada por la base de datos pública MESSIDOR, que tiene en cuenta el

	Microaneurismas	Hemorragias	Neovasos retinianos
No RD	0	0	0
RD leve	1-5	0	0
RD moderada	6-14	1-4	0
RD severa	≥15	≥5	0
RD proliferativa	--	--	1

RD: retinopatía diabética.
Se tiene en cuenta el número y presencia de microaneurismas, hemorragias retinianas y neovasos en la retina. Debido a su sencillez es adecuada para la clasificación de la retinopatía diabética por parte de los algoritmos.

Tabla 1. Clasificación de la retinopatía diabética según la base de datos pública MESSIDOR

número de microaneurismas y hemorragias y la presencia de neovasos retinianos para clasificar la RD (Tabla 1).

La mayoría de los algoritmos existentes hacen una clasificación dicotómica de la RD: presencia o ausencia de RD, o bien RD no referible *versus* referible (presencia de RD moderada o superior). En este caso, se entiende que el paciente necesita ser derivado al oftalmólogo para ser controlado.

Algoritmos validados para el cribado de la retinopatía diabética

Existen una cantidad considerable de algoritmos desarrollados para el cribado de la RD. Presentamos aquellos que han sido validados y que aportan alguna característica diferencial respecto al resto (Tabla 2).

Algoritmos validados en España

MIRA

Es el modelo algorítmico desarrollado por los autores del capítulo juntamente con el Servicio de Oftalmología del Hospital Universitario Sant Joan de Reus, l’Institut d’Investigació Sanitària Pere i Virgili (IISPV) y la Universitat Rovira i Virgili. Esta red neuronal ha sido diseñada para detectar con precisión los casos de RD leve, que es el momento ideal para coordinarse con el médico de familia para minimizar su progresión¹⁷. En la actualidad, se está reentrenando el algoritmo para leer las retinografías procedentes de dispositivos portátiles, tales como VistaView y Aurora.

Autor	Nombre	Algoritmo	Año	Training set	Validation set	Testing set	Clasificación de RD	Detección	AUC	S (%)	SP (%)
Abràmoff	IDX-DR	CNN	2018	N/A	N/A	Messidor-2	FPRC	RDR	N/A	96,8	59,4
Bhaskaranand	EyeArt 2.0	Image analysis technology	2019	EyePACS	N/A	850.908	ICDR	RDR	0,96	91,3	91,1
Gulshan	Google	Inception v. 4	2019	103.634	40.790	1.983	ICDR	DR/no DR	0,96	88,9	92,2
Oliveira	Retmarker	Recognition of lesions	2011	N/A	N/A	21.514	No RD/RDR	DR/no DR	0,84	95,8	63,2
Bellemo	SELENA+	CNN	2019	ImageNet	N/A	3.556	ICDR	RDR	0,95	91,8	98,7
Li	LabelMe	CNN	N/A	71.043	35.201	N/A	N/A	RDR	0,95	92,5	98,5
Gulshan	ARDA	CNN	N/A	130.000	Messidor-2 EyePACS	N/A	N/A	RDR	0,99	87	98,5
Romero	Mira	CNN	2019	Propia EyePACS	5.000	Propia Messidor-2	Messidor-2	Any-DR RDR	0,96	97,3	94,5
Zapata	Holistic maculopathy screening	Inception v. 3	2021	Propia, ICS, EyePACS	5.918	Optretina	No RD/RDR	DR/no DR	0,95	81,1	94,8

Any-DR: cualquier tipo de retinopatía diabética; AUC: área bajo la curva (*area under the curve*); CNN: red neuronal convolucional (*convolutional neural network*); N/A: no disponible (*not available*); FPRC: *Wisconsin Fundus Photograph Reading Center*; ICDR: escala clínica internacional de gravedad de la retinopatía diabética (*International Clinical Diabetic Retinopathy Severity Scale*); ICS: *Institut Català de la Salut*; RD: retinopatía diabética; RDR: retinopatía diabética referible (*referral diabetic retinopathy*); S: sensibilidad; SP: especificidad.

Tabla 2. Principales algoritmos validados basados en la inteligencia artificial para la detección de la RD.

El algoritmo Mira está diseñado para evaluar al paciente diabético juntamente con el algoritmo clínico Retiprogram²⁸. Si un paciente, supongamos por caso, no presenta RD según el algoritmo Mira, se le somete al algoritmo Retiprogram, que nos va a estimar el riesgo de presentar RD según nueve variables clínicas independientes. De esta manera, podemos personalizar el intervalo de cribado para cada paciente. La aplicación de ambos algoritmos permitiría el cribado de la RD a nivel de la atención primaria y derivar al oftalmólogo solo aquellos pacientes que presenten o tengan riesgo de desarrollar RD. De este modo, se lograría reducir la lista de espera para el oftalmólogo de manera significativa.

Algoritmo del grupo de Zapata

La validación del modelo algorítmico para la detección de la RD del grupo de Zapata se ha llevado a cabo a partir de retinografías obtenidas con los sistemas portátiles Aurora de Optomed, Zeiss Visuscout y Optomed Smartscope. Se trata de un modelo que consta de varias redes neuronales, con el objeto de detectar simultáneamente la RDR, la degeneración macular asociada a la edad (DMAE), el glaucoma y la presencia de nevus. La combinación de algoritmos para la detección de cualquier anomalía, la RDR, la DMAE y los nevus, obtuvieron muy buenos resultados respecto al AUC, la sensibilidad y la especificidad¹⁸.

Principales algoritmos validados fuera de España

IDX-DR

El IDX-DR (Digital Diagnostics, Coralville, IA, Estados Unidos [EE. UU.]) fue el primer algoritmo de cribado de la RD en obtener la aprobación por parte de la *Food and Drug Administration* (FDA)¹⁷, al demostrar buena capacidad predictiva en la fase de validación. Sin embargo, un grupo independiente testó IDX-DR en 900 pacientes para la detección de RDR, obteniendo resultados más discretos¹⁰.

Retmarker

Retmarker es un *software* de detección automatizada implementado en el sistema de cribado de la RD en Portugal. Retmarker establece si existe o no RD y, en caso de detectar patología, un oftalmólogo clasifica el grado de esta.

Una característica interesante de Retmarker es su capacidad de comparar imágenes para detectar la progresión de la RD basado en el *turn over* (la rotación) de los microaneurismas²⁹. Además, Retmarker demostró una disminución del 48% de la carga de trabajo en el cribado de la RD en Portugal.

Eyeart

De manera similar a otros sistemas de detección para la RD, EyeArt ha obtenido el marcaje de conformidad europea (CE), siendo categorizado como dispositivo médico de clase IIa. Está comercializado también en Canadá, siendo su uso en EE. UU. limitado a la investigación. EyeArt ha sido desarrollado por la empresa Eyenuk (Inc., based in Los Angeles, EE. UU.), la cual ofrece el producto Eyemark para la monitorización de la progresión de la RD basado en la cuantificación de los microaneurismas, al igual que Retmarker. EyeArt fue testado en el *National Health Service* (NHS) del Reino Unido, y obtuvo buenos resultados para la detección de cualquier retinopatía y para la RDR.

EyeArt fue testado *offline* en la India, utilizando el dispositivo Remidio Fundus on Phone para la captura de imágenes de fondo de ojo previa dilatación pupilar. Este estudio logró niveles remarcables de sensibilidad y especificidad para la detección de cualquier grado de RD.

SELENA+

El Eye Research Institute y la National University de Singapore desarrollaron SELENA+ para detectar la RDR. Concibieron el sistema para funcionar de manera autónoma o semiautónoma, en el cual hubo asistencia humana. En este último caso, la especificidad fue significativamente superior.

ARDA

ARDA (*Automated Retinal Disease Assessment*) es un algoritmo desarrollado por Verily Life Sciences LLC (South San Francisco, CA, EE. UU.). Para su validación, se usaron retinografías de Messidor-2 y EyePACS, obteniendo valores de sensibilidad y especificidad similares a técnicos entrenados para clasificar la RD.

LabelMe

LabelMe es un algoritmo desarrollado en Guangzhou, China. Para la validación externa, se utilizaron retinografías de pacientes

procedentes de Australia y del sudeste asiático. Los valores de sensibilidad y especificidad alcanzaron niveles estándar.

Retinalyze

Un estudio reciente comparó la precisión de Retinalyze respecto a IDx-DR para la detección de RDR en el mismo grupo de pacientes diabéticos. Retinalyze obtuvo resultados discretos, por lo que los investigadores concluyeron que no puede utilizarse sin supervisión clínica¹⁰.

Conclusiones

La IA es una herramienta necesaria para lograr el cribado masivo de la población diabética con el objeto de detectar la RD en fase precoz. Existen en la actualidad algoritmos capaces de clasificar la RD con un grado de precisión similar al de oftalmólogos expertos en retina. No obstante, será necesario demostrar su robustez en diferentes poblaciones de pacientes diabéticos y mejorar la explicabilidad de los modelos algorítmicos antes de poder ser implementados de manera autónoma y generalizada.

Bibliografía

1. Roglic G. WHO Global report on diabetes: A summary. *Int J Noncommunic Dis.* 2016;1(1):3-8.
2. Wong TY, Bressler NM. Artificial intelligence with deep learning technology looks into diabetic retinopathy screening. *JAMA.* 2016;316(22):2366-7.
3. López MI, Díez A, Velilla S, Rueda A, Álvarez A, Pastor JC. Prevalence of diabetic retinopathy and eye care in a rural area of Spain. *Ophthalmic Epidemiol.* 2002;9(3):205-14.
4. Abramoff MD, Lavin PT, Birch M, Shah N, Folk JC. Pivotal trial of an autonomous AI-based diagnostic system for detection of diabetic retinopathy in primary care offices. *Yearbook of Paediatric Endocrinology.* 2019;16.12.1.
5. Krause J, Gulshan V, Rahimy E, Karth P, Widner K, Corrado GS, et al. Grader Variability and the Importance of Reference Standards for Evaluating Machine Learning Models for Diabetic Retinopathy. *Ophthalmology.* 2018;125(8):1264-72.
6. Liu H, Li R, Zhang Y, Zhang K, Yusufu M, Liu Y, et al. Economic evaluation of combined population-based screening for multiple blindness-causing eye diseases in China: a cost-effectiveness analysis. *Lancet Glob Health.* 2023;11(3):e456-65.
7. Raumviboonsuk P, Krause J, Chotcomwongse P, Sayres R, Raman R, Widner K, et al. Deep learning versus human graders for classifying diabetic retinopathy severity in a nationwide screening program. *NPJ Digit Med.* 2019;2:25.
8. Tufail A, Rudisill C, Egan C, Kapetanakis VV, Salas-Vega S, Owen CG, et al. Automated Diabetic Retinopathy Image Assessment Software: Diagnostic Accuracy and Cost-Effectiveness Compared with Human Graders. *Ophthalmology.* 2017;124(3):343-51.
9. Lee AY, Yanagihara RT, Lee CS, Blazes M, Jung HC, Chee YE, et al. Multi-center, head-to-head, real-world validation study of seven automated artificial intelligence diabetic retinopathy screening systems. *Diabetes Care.* 2021;44(5):1168-75.
10. Soliz P. Comment on Lee et al. Multicenter, Head-to-Head, Real-World Validation Study of Seven Automated Artificial Intelligence Diabetic Retinopathy Screening Systems. *Diabetes Care* 2021;44:1168-1175. *Diabetes Care.* 2021 May;44(5):e107. doi: 10.2337/dc21-0151.
11. Ting DSW, Pasquale LR, Peng L, Campbell JP, Lee AY, Raman R, et al. Artificial intelligence and deep learning in ophthalmology. *Br J Ophthalmol.* 2019;103(2):167-75.
12. Romero-Aroca P, Verges-Puig R, De La Torre J, Valls A, Relano-Barambio N, Puig D, et al. Validation of a Deep Learning Algorithm for Diabetic Retinopathy. *Telemedicine J E-Health.* 2020;26(8):1001-9.
13. Murgatroyd H, Ellingford A, Cox A, Binnie M, Ellis JD, MacEwen CJ, et al. Effect of mydriasis and different field strategies on digital image screening of diabetic eye disease. *Br J Ophthalmol.* 2004;88(7):920-4.
14. Van der Heijden AA, Abramoff MD, Verbraak F, Van Hecke MV, Liem A, Nijpels G. Validation of automated screening for referable diabetic retinopathy with the IDx-DR device in the Hoorn Diabetes Care System. *Acta Ophthalmol.* 2018;96(1):63-8.
15. Ribeiro L, Oliveira CM, Neves C, Ramos JD, Ferreira H, Cunha-Vaz J. Screening for Diabetic Retinopathy in the Central Region of Portugal. Added Value of Automated 'Disease/No Disease' Grading. *Ophthalmologica.* 2014 Nov 26. doi: 10.1159/000368426. Online ahead of print.
16. Lim G, Bellema V, Xie Y, Lee XQ, Yip MYT, Ting DSW. Different fundus imaging modalities and technical factors in AI screening for diabetic retinopathy: a review. *Eye Vis.* 2020;7:21.
17. Baget-Bernaldiz M, Pedro RA, Santos-Blanco E, Navarro-Gil R, Valls A, Moreno A, et al. Testing a deep learning algorithm for detection of diabetic retinopathy in a spanish diabetic population and with messidor database. *Diagnostics.* 2021;11(8):1385.
18. Font O, Torrents-Barrena J, Royo D, García SB, Zarranz-Ventura J, Bures A, et al. Validation of an autonomous artificial intelligence-based diagnostic system for holistic maculopathy screening in a routine occupational health checkup context. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2022;260(10):3255-65.
19. Silva PS, Cavallerano JD, Haddad NMN, Kwak H, Dyer KH, Omar AF, et al. Peripheral lesions identified on ultrawide field imaging predict increased risk of diabetic retinopathy progression over 4 years. *Ophthalmology.* 2015;122(5):949-56.
20. Levenkova A, Sowmya A, Kalloniatis M, Ly A, Ho A. Automatic detection of diabetic retinopathy features in ultra-wide field retinal images. En: Armato SG, Patrick NA. *Medical Imaging 2017: Computer-Aided Diagnosis.* SPIE; 2017.
21. Wang K, Jayadev C, Nittala MG, Velaga SB, Ramachandra CA, Bhas-karanand M, et al. Automated detection of diabetic retinopathy lesions on ultrawidefield pseudocolour images. *Acta Ophthalmol.* 2018;96(2):e168-73.

22. Goebel W, Kretschmar-Gross T. Retinal thickness in diabetic retinopathy: A study using optical coherence tomography (OCT). *Retina*. 2002;22(6):759-67.
23. World Health Organisation. *World report on vision*. Geneva: World Health Organisation; 2019. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241516570>
24. Wu Q, Zhang B, Hu Y, Liu B, Cao D, Yang D, *et al*. Detection Of Morphologic Patterns Of Diabetic Macular Edema Using A Deep Learning Approach Based On Optical Coherence Tomography Images. *Retina*. 2021;41(5):1110-17.
25. Varadarajan AV, Bavishi P, Ruamviboonsuk P, Chotcomwongse P, Venugopalan S, Narayanaswamy A, *et al*. Predicting optical coherence tomography-derived diabetic macular edema grades from fundus photographs using deep learning. *Nat Commun*. 2020;11(1):130.
26. Hwang DK, Yu WK, Lin TC, Chou SJ, Yarmishyn A, Kao ZK, *et al*. Smartphone-based diabetic macula edema screening with an offline artificial intelligence. *J Chin Med Assoc*. 2020;83(12):1102-6.
27. Alryalat SA, Al-Antary M, Arafa Y, Azad B, Boldyreff C, Ghnaimat T, *et al*. Deep Learning Prediction of Response to Anti-VEGF among Diabetic Macular Edema Patients: Treatment Response Analyzer System (TRAS). *Diagnostics*. 2022;12(2):312.
28. Romero-Aroca P, Verges-Pujol R, Santos-Blanco E, Maarof N, Valls A, Mundet X, *et al*. Validation of a diagnostic support system for diabetic retinopathy based on clinical parameters. *Transl Vis Sci Technol*. 2021;10(3):17.
29. Ribeiro ML, Nunes SG, Cunha-Vaz JG. Microaneurysm turnover at the macula predicts risk of development of clinically significant macular edema in persons with mild nonproliferative diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 2013;36(5):1254-9.

Diagnóstico de glaucoma

Glaucoma diagnosis

J. Téllez Vázquez, E. Mingorance Moya, M. Acuña Salles, A. Marín Ballesteros,
I. Loscos Giménez

Resumen

El diagnóstico y seguimiento del glaucoma es complejo, porque se basa en la evaluación subjetiva de gran cantidad de datos clínicos, estructurales y funcionales por un especialista con experiencia. La inteligencia artificial (IA) se postula como una herramienta clínica capaz de agilizar y simplificar el proceso de toma de decisiones, aportando un enfoque más preciso y uniforme. En este capítulo, ofreceremos un breve repaso de los algoritmos y las aplicaciones de la IA en glaucoma, y discutiremos las limitaciones y retos futuros que deberá superar esta tecnología para poder integrarse en la práctica clínica habitual.

Palabras clave: Inteligencia artificial. Glaucoma. Progresión. Diagnóstico. Cribado.

Resum

El diagnòstic i seguiment del glaucoma és complex perquè es basa en l'avaluació subjectiva de gran quantitat de dades clíniques, estructurals i funcionals per un especialista amb experiència. La intel·ligència artificial (IA) es postula com una eina clínica capaç d'agilitzar i simplificar el procés de presa de decisions, aportant un enfoc més precís i uniforme. En aquest capítol oferirem un breu repàs dels algorismes i les aplicacions de la IA en glaucoma, i discutirem les limitacions i reptes futurs que haurà de sobrepassar aquesta tecnologia per tal d'integrar-se a la pràctica clínica habitual.

Paraules clau: Intel·ligència artificial. Glaucoma. Progressió. Diagnòstic. Cribatge.

Abstract

Diagnosis and management of glaucoma is complex due to the subjective evaluation of a large amount of clinical, structural, and functional data by an experienced specialist. Artificial intelligence (AI) is proposed as a clinical tool capable of streamlining and simplifying the decision-making process, providing a more accurate and consistent approach. In this chapter, we will provide a brief overview of AI algorithms and applications in glaucoma, and discuss the limitations and future challenges that this technology must overcome to be integrated into routine clinical practice.

Key words: Artificial intelligence. Glaucoma. Progression. Diagnosis. Screening.

3.6. Diagnóstico de glaucoma

Glaucoma diagnosis

**J. Téllez Vázquez¹, E. Mingorance Moya¹, M. Acuña Salles¹, A. Marín Ballesteros²,
I. Loscos Giménez³**

¹Adjunto en el Servicio de Oftalmología. Hospital Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. ²Residente en el Servicio de Oftalmología. Hospital Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. ³Servicio de Oftalmología. Hospital Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

Correspondencia:

Jesús Téllez Vazquez

E-mail: jesus.tellez@barraquer.com

Introducción

En el glaucoma, la detección precoz, el seguimiento periódico crónico y el tratamiento oportuno de cada caso son cruciales para preservar la función visual y reducir el riesgo de discapacidad permanente¹. El diagnóstico y manejo de la enfermedad se basan en la valoración conjunta y repetida de datos obtenidos de la exploración oftalmológica y de pruebas estructurales (fotografía de fondo de ojo, tomografía de coherencia óptica [OCT]) y funcionales (campo visual [CV])^{1,2}. El análisis de esta información combinada precisa un especialista con experiencia y, pese a ello, es dependiente del evaluador, fundamentalmente en etapas iniciales y en situaciones clínicas complejas (alta miopía, glaucoma normotensivo, etc.)¹.

La previsión de aumento de la prevalencia de glaucoma debido al envejecimiento poblacional, junto con la alta demanda de atención sanitaria especializada crónica que esta enfermedad requiere, plantean un problema de salud pública para las próximas décadas². En este marco, se hace imprescindible el desarrollo de nuevas modalidades de diagnóstico y estratificación de riesgo de glaucoma que permitan no solo abordar la discrepancia entre capacidad y demanda asistencial, sino mejorar los resultados de los estándares de la práctica clínica actual³.

La IA se perfila como una solución potencial a estos retos^{1,3}, y prueba de ello es que el interés y la investigación clínica en esta área han crecido exponencialmente en los últimos años (Figura 1). El uso de múltiples modalidades de imagen y datos clínicos digitalizados en la asistencia rutinaria del glaucoma facilitan la investigación traslacional entre la disciplina médica y la informática³. Aunque la mayoría de tecnologías comercializadas de campo visual (CV) y OCT ya incorporan algoritmos de cuantificación, análisis y predicción asistidos por IA, no existe todavía aprobación oficial de un sistema autónomo de IA para la detección y monitoreo del glaucoma, pero los resultados obtenidos en estudios son prometedores⁴.

Algoritmos de inteligencia artificial en glaucoma

Algoritmos de inteligencia artificial basados en análisis de imágenes de fondo de ojo

La IA, especialmente los algoritmos de aprendizaje profundo o *deep learning* (DL), puede agilizar el proceso de evaluación del nervio óptico y la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR) para el diagnóstico y seguimiento del glaucoma a partir de fotografías

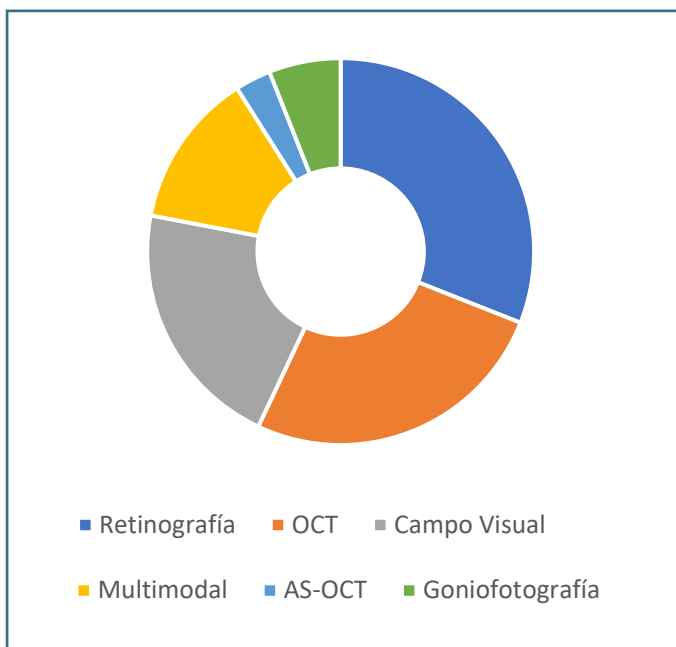


Figura 1. Aportación de las diferentes tecnologías basadas en imagen al total de algoritmos de inteligencia artificial en glaucoma.

del fondo de ojo, que son fáciles de obtener y económicas. Esto supera la interpretación subjetiva y ahorra tiempo en comparación con la evaluación manual realizada por oftalmólogos¹.

Desde la década de 1950, se han propuesto modelos de IA para el análisis de fotografías del fondo de ojo. En estos modelos convencionales, se utilizaban técnicas clásicas de procesamiento de imágenes que, aunque detectaban automáticamente los límites del disco óptico y la excavación papilar para cuantificar los cambios glaucomatosos, requerían la intervención de personas expertas en el proceso. Dado que las imágenes de fondo de ojo en color no proporcionan parámetros mensurables, su análisis requiere etapas de preprocesamiento en las que el algoritmo debe, primero, cuantificar las características importantes (identificación de puntos de referencia) y, luego, aprender esas características cuantificadas para el diagnóstico del glaucoma. Algunas técnicas comunes usadas para este fin eran la ecualización de histogramas, la aplicación de filtros morfológicos y los contornos activos. Procesos más complejos, como el flujo de vectores de gradiente, se utilizaron para delinear los límites del disco óptico y la excavación en modelos de IA iniciales⁴.

Dado que la relación copa-disco es un parámetro importante en la valoración del glaucoma, muchas de las estrategias de IA se centraron en la localización del nervio óptico en la fotografía y medición del disco y su excavación para realizar una cuantificación automatizada de la relación copa-disco, mediante técnicas de segmentación o no segmentación de la imagen^{4,5}.

Sin embargo, los modelos de redes neuronales convolucionales (CNN, *convolutional neural networks*) profundas emergentes han cambiado la forma en que se aborda la cuantificación de imágenes del fondo de ojo en color, pasando de un enfoque manual de ingeniería de características a un proceso automático de extremo a extremo. Estos modelos de DL aprenden características complejas de las imágenes (estructuras retinianas y papilares, curvatura de los vasos sanguíneos, etc.) para analizar y segmentar automáticamente el disco óptico y la excavación, y han demostrado una alta precisión diagnóstica del glaucoma con un área bajo la curva (AUC)-característica operativa del receptor (ROC) entre 0,84 y 0,99, siendo en la mayoría de estudios superior a 0,9, y con niveles de sensibilidad y especificidad superiores al 90%³⁻⁶. Además, estos resultados han demostrado ser estadísticamente superiores a la precisión diagnóstica de los oftalmólogos (0,80) empleando solo el 10% del tiempo que estos necesitan para evaluar las imágenes de fondo de ojo⁶.

Aunque existen estrategias de IA para detectar la progresión del glaucoma basadas en fotografías de fondo de ojo que trabajan aplicando técnicas clásicas de procesamiento de imagen, estas son poco frecuentes y la mayoría de algoritmos de progresión utilizan imágenes de OCT y perimetría automatizada estándar (SAP)⁴. No obstante, el desarrollo por Medeiros *et al.* de un entrenamiento alternativo de los modelos de DL con imágenes emparejadas de fotografías de fondo de ojo y OCT, denominado "máquina a máquina" (M2M), ha demostrado cuantificar con alta precisión la CFNR a partir de fotografías del disco óptico y evaluar sus cambios a lo largo del tiempo^{1,7}.

Con un enfoque similar, otro trabajo (Thompson *et al.*) usó el parámetro de apertura de la membrana de Bruch basada en la distancia mínima al borde (BMO-MRW) de la OCT para etiquetar fotografías del fondo de ojo, y demostró estimar las medidas reales de BMO-MRW y sus cambios evolutivos para el diagnóstico y seguimiento del glaucoma con una AUC-ROC de 0,94⁷.

Algoritmos de inteligencia artificial en glaucoma basados en el análisis de OCT

Desde su introducción en 1990, la OCT se ha convertido en una modalidad de imagen indispensable en la evaluación del glaucoma. No es de extrañar, por tanto, que en los últimos años, se hayan desarrollado numerosas estrategias de IA basadas en imágenes de OCT para el diagnóstico y seguimiento de esta enfermedad.

Desde 2005, diversos modelos de aprendizaje automático tradicional (ML, *machine learning*) para el diagnóstico de glaucoma, basado en mapas de grosor de la CFNR peripapilar y la capa de células ganglionares (CCG) de la mácula derivados de la OCT, han demostrado una alta capacidad para discriminar entre ojos normales y ojos con glaucoma, con valores de AUC-ROC que van desde 0,69 a 0,99³. En estos estudios, se han utilizado distintos clasificadores de ML, tales como máquinas de vectores de soporte, análisis discriminante lineal, árboles de regresión, particiones recursivas y modelos lineales generalizados. Recientemente, los modelos de CNN profundas han transformado el procesamiento de imágenes de OCT, permitiendo una cuantificación automática de extremo a extremo, que ha simplificado y agilizado el proceso, eliminando la intervención humana para la extracción manual de características⁴.

Existen múltiples algoritmos de DL para el diagnóstico de glaucoma y, aunque la CFNR ha sido clásicamente la variable más cuantificada, muchos de ellos han basado su análisis en otros parámetros de las imágenes de OCT. Ran *et al.*, por ejemplo, desarrollaron un modelo de DL tridimensional multitarea a partir de escaneos de OCT volumétricos no procesados con un AUC-ROC de 0,86 a 0,90⁴.

Otro trabajo analizó redes neuronales artificiales (ANN, *artificial neural network*) basándose en la densidad de vasos maculares, la CCG de la mácula y la combinación de ambos en ANN, demostrando un mejor rendimiento cuando se combinaban los dos parámetros (AUC-ROC de 0,87)⁸.

En un estudio reciente, se propuso una estrategia de DL para clasificar ojos sanos y glaucomatosos a partir de volúmenes de OCT no segmentados de la cabeza del nervio óptico, logrando una AUC-ROC de 0,94 y mostrando que el margen neurorretiniano, el área del disco óptico, y la lámina cribosa y sus regiones circundantes, estaban significativamente asociados con la clasificación como glaucomatosos³.

Una metodología distinta de análisis de datos de OCT para la detección y progresión del glaucoma es el uso de un enfoque impulsado por datos y sin dependencia de características específicas (*feature-agnostic data-driven approach*). En este método, no se requiere el uso de biomarcadores de enfermedad conocidos o supuestos, como el grosor de la CFNR o de la CCG, evitando la dependencia de una segmentación depurada de las capas de OCT. Este enfoque ha mostrado resultados prometedores, y podría ser útil en imágenes con señal débil, ojos con enfermedad avanzada y ojos con otras patologías retinianas⁸.

Otros modelos con transformaciones más complejas de los datos de OCT, como la segmentación de superpíxeles en el aprendizaje supervisado, un enfoque híbrido de DL y el uso de la distancia de Mahalanobis, han alcanzando valores de AUC-ROC entre 0,86 y 0,99³.

En general, la mayoría de trabajos de DL han demostrado una alta precisión diagnóstica para el glaucoma, y así lo corrobora un metaanálisis reciente que examinó cinco estudios de DL basado en OCT y reportó una AUC-ROC de 0,96 para la detección de neuropatía óptica glaucomatosa, con una sensibilidad y especificidad combinadas del 94 y 95%, respectivamente⁴.

Los avances en los modelos de IA han planteado la posibilidad de utilizar mediciones objetivas de OCT para detectar y monitorear la pérdida visual funcional. En este sentido, varios estudios han intentado estimar parámetros de daño del CV global y local (estimación de sensibilidades de umbral y estimación de desviación media) a partir de mediciones de la CFNR derivadas de la exploración de polarimetría láser y OCT. Aunque sus resultados parecen prometedores, los modelos actuales para predecir parámetros de SAP a partir de OCT presentan aún tasas de error de estimación local y global insuficientemente bajas para su aplicación en clínica⁴.

Algoritmos de inteligencia artificial en glaucoma basados en campo visual

Desde 1994, se han buscado estrategias de IA que permitan diagnosticar el glaucoma utilizando datos del CV. Ya en las primeras etapas, se observó que la IA puede clasificar la gravedad de la pérdida funcional, desde estadios tempranos a avanzados, partiendo de un solo CV. También en 1994 y mediante una estrategia de retropropagación con una ANN, se demostró que las

redes neuronales podían ser tan efectivas como un especialista experimentado en distinguir los CV normales de los afectados por glaucoma. La mayoría de estos estudios y otros posteriores han usado clasificadores de ML no supervisados para identificar patrones típicos de pérdida campimétrica, con resultados de sensibilidad y especificidad elevados. Además, las estrategias de ML han demostrado ser efectivas en la detección de lesiones tempranas del CV^{3,4}.

En cuanto a la aplicación de DL en SAP, modelos recientes de CNN han obtenido AUC-ROC de hasta 0,93 para el diagnóstico del glaucoma⁴, y han demostrado que las CNN discriminan entre CV sanos y con glaucoma temprano, con una precisión mayor que el uso de la desviación media de la perimetría estándar o las redes neuronales sin características convolucionales⁷.

Además, los algoritmos de DL permiten el diagnóstico del glaucoma en CV que aún parecen normales según los parámetros estándar. En este sentido, Asaoka *et al.* desarrollaron un clasificador de DL que permite categorizar CV preperimétricos frente a CV normales con una AUC-ROC de 0,926, siendo significativamente mejor que otros clasificadores de ML utilizados para realizar la misma tarea^{1,7}.

Múltiples estudios han reportado la potencial superioridad de algunos clasificadores de ML, ANN entrenadas y distintos algoritmos de DL (CNN, M2M) frente a oftalmólogos experimentados e índices tradicionales (*Glaucoma Hemifield Test*, *Mean Deviation*, *Pattern Standard Deviation*, *The Glaucoma Staging System 2 (GSS2)* y *Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS)*) en la detección de glaucoma basada en SAP^{1,3,4,7}.

En la práctica clínica, el análisis de pruebas seriadas de CV constituye el patrón oro para evaluar la progresión del glaucoma. El primer éxito en la implementación de IA para detectar la progresión glaucomatosa del CV fue reportada por Lin *et al.* en 2003 con una AUC-ROC de 0,92. Aunque los trabajos iniciales utilizaron técnicas de aprendizaje supervisado, a partir de 2005 empezaron a aplicarse modelos de aprendizaje automático no supervisado para identificar áreas de progresión y patrones de progresión en CV con glaucoma, con resultados igual o mejores que los criterios clínicos. Los mejores enfoques de ML usados en la evaluación de progresión campimétrica han alcanzado un AUC-ROC de 0,86, con una sensibilidad y especificidad del 89,9 y 93,8%, respectivamente³.

Aunque prometedoras, ninguna de estas técnicas se ha incorporado a la práctica clínica, y no todas ellas han mostrado ventajas significativas respecto a métodos bien establecidos, como el análisis de progresión guiada o el análisis basado en tendencias de la desviación media. En cuanto a las aplicaciones de DL en la detección de progresión, existen pocos estudios y en ellos se han utilizado modelos de autoencodificador variacional, redes neuronales recurrentes y CNN de memoria a largo plazo⁷.

Las CNN de memoria a largo plazo mostraron una precisión del 0,91-0,93 y obtuvieron un mejor rendimiento cuando se combinaron con datos clínicos⁹.

Más recientemente, se han probado estrategias de DL con ANN que predicen la evolución del CV a cinco años a partir de una única prueba inicial³, y se ha desarrollado una aplicación para *smartphone* (teléfono inteligente) denominada iGlaucoma que utiliza técnicas de reconocimiento óptico y modelos de CNN para detectar cambios en el CV. Conviene destacar que en algún estudio, los modelos de CNN y red neuronal recurrente han presentado errores en la predicción de progresión de glaucomas severos, subestimando la pérdida campimétrica. Aunque estas deficiencias se han mejorado con modelos generativos de autoencodificador variacional, estos resultados pueden limitar su aplicabilidad clínica⁹.

Otra consideración importante es que la mayoría de algoritmos se han entrenado solo con pruebas de CV confiables, y su precisión diagnóstica podría variar al aplicarse a CV de baja calidad propios de la práctica clínica real⁷.

Aplicaciones de inteligencia artificial en glaucoma

Aplicaciones de inteligencia artificial en el cribado y diagnóstico del glaucoma

La prevalencia del glaucoma, así como la trascendencia de su diagnóstico precoz, hacen de esta patología una candidata ideal para la aplicación de programas de cribado basados en IA. Sin embargo, no existe en la actualidad ningún algoritmo aprobado para tal indicación.

Como ya se ha comentado en apartados anteriores, los sistemas de IA basados en fotografías del fondo de ojo, OCT y SAP, han demostrado una alta precisión diagnóstica del glaucoma,

superando incluso a expertos oftalmólogos y a los parámetros convencionales de cada prueba^{3,10}.

Dentro de estos sistemas, los que han despertado mayor interés son las estructuras que trabajan con segmentación de la imagen de retinografía, es decir, en un primer paso, se detectan los bordes de la excavación y el disco, y en un segundo paso, se llega al diagnóstico, bien aplicando una regla clínica lógica o un modelo de ML. La alta capacidad diagnóstica de estas estructuras en dos pasos (0,95) es comparable a los modelos de DL de un solo paso, ofreciendo ventajas evidentes desde el punto de vista ético-legal y la posibilidad de involucrar al paciente en la toma de decisiones¹¹. De hecho, modelos de DL basados en retinografías pueden predecir el glaucoma 4-7 años antes del desarrollo de la enfermedad¹².

¿Qué modalidad de imagen se adaptaría mejor a las condiciones que exige un *screening* (cribado) poblacional? Probablemente, los modelos de IA basados en imagen del fondo de ojo, en cualquiera de sus modalidades, serían los más viables. Las ventajas de la retinografía derivan de su bajo coste y su portabilidad a las poblaciones y localizaciones más desfavorecidas; incluso con un teléfono móvil se obtienen imágenes de calidad suficiente. Además, en la actualidad, disponemos de algoritmos que nos permiten predecir valores de la CFNR obtenidos por OCT¹³ o discriminación de CV normales-patológicos¹⁴ a partir de una simple retinografía. La tecnología OCT, aunque rápida y sencilla de usar, no puede transportarse fácilmente y su precio es más costoso; y las características inherentes a SAP, como el tiempo de adquisición o variabilidad, dificultan su aplicación en la práctica clínica diaria.

Aunque muy prometedor, el uso de las diferentes modalidades de imagen basadas en IA para el diagnóstico y *screening* de glaucoma presenta a día de hoy algunas limitaciones. Entre ellas, se encuentra la falta de estudios que comparen entre sí las diferentes tecnologías y los diferentes dispositivos comerciales para el despistaje poblacional o la necesidad de incluir en los sistemas otras fuentes de datos, como información clínica o genética. Por otro lado, las limitaciones asociadas a las bases de datos, referentes a su volumen, accesibilidad y diversidad, suponen también un problema a la hora de generalizar y extrapolar los resultados a la población real. La falta de consenso en los criterios diagnósticos del glaucoma y la alta variabilidad anatómica de la región papilar son dos factores que suponen una dificultad añadida.

No obstante, ¿qué puede aportar la IA en el diagnóstico y *screening* del glaucoma? En un futuro próximo, debería convertirse en

una herramienta básica que posibilitara el acceso a la atención especializada a aquellos enfermos que realmente lo precisan, es decir, aquellos en riesgo de discapacidad y/o pérdida de la calidad de vida relacionada con la visión. A esto se le llama refinamiento de las derivaciones. Por supuesto, un cribado poblacional de calidad permitiría un diagnóstico más precoz y, por consiguiente, menor discapacidad. Este cribado debería ser el foco de los futuros algoritmos de DL; precisaría el mejor balance sensibilidad/especificidad a un coste/beneficio aceptable; y debería incluir diferentes parámetros, como la presión intraocular, SAP, índice excavación-disco y valores de OCT¹⁵.

Aplicaciones de inteligencia artificial en el seguimiento y progresión del glaucoma

En la clínica, para determinar si un paciente individual está empeorando, debemos considerar todos los parámetros clínicos y demográficos: presión intraocular, retinografías, información del CV y de los *scans* (escaneos) de OCT. Esta tarea resulta ardua y puede dar lugar a falsos positivos y negativos. La introducción de IA para la identificación de verdaderos progresores, en particular, de los progresores rápidos, resultaría francamente útil para señalar qué casos requieren una mayor dedicación de esfuerzos y recursos con objeto de disminuir el riesgo de discapacidad visual.

Los primeros estudios sobre IA y progresión en glaucoma datan de los años 90¹⁶⁻¹⁹ y emplean exclusivamente parámetros de CV. Desde entonces, diversos trabajos con IA han reportado la capacidad de algoritmos de ML para detectar la progresión antes y velocidades de progresión más lentas que el análisis estadístico convencional en CV normales, sospechosos y con glaucoma (Yousefi *et al.*²⁰), detectar la progresión campimétrica en glaucoma miópico (Lee *et al.*²¹), clasificar la severidad de la pérdida de CV y monitorizar su progresión (Yousefi *et al.*²²).

Otros grupos han puesto su foco en el uso de IA para identificar patrones de pérdida espacial en el CV que podrían estar asociados a futura progresión^{23,24}.

En 2021, se publica el primer estudio en el que un modelo de DL basado en retinografías permite discriminar progresores y no progresores a partir de la predicción del grosor de CFNR²⁵. Ese mismo año, el estudio de Nouri-Mahdavi²⁶ describe un modelo de ML con capacidad para predecir la progresión campimétrica a partir de medidas estructurales basales y longitudinales de OCT,

concretando los parámetros y topografías con mayor capacidad predictiva.

Mejorar la habilidad de un modelo de IA para detectar la progresión es posible combinando datos clínicos, campimétricos y de OCT (Dixit *et al.*²⁷). Sin embargo, no en todos los modelos la combinación de *inputs* supone una mayor capacidad diagnóstica. De hecho, pocas son las aplicaciones que trabajan con todos los parámetros (estructura, función y datos clínicos) en algoritmos destinados a detectar la progresión en glaucoma. Como se ha comentado anteriormente, las predicciones de DL de CFNR basadas en retinografía pueden predecir la progresión futura en sospechosos de glaucoma, y otros modelos multimodales han demostrado potencial para individualizar la frecuencia de visitas en glaucomas y sospechosos²⁸.

Un nuevo método para descubrir la progresión de forma precoz, actualmente en fase II, es la detección de células retinianas en apoptosis (DARC)²⁹. La técnica usa el marcador molecular anexina A5, con gran afinidad por células bajo estrés y fases tempranas de apoptosis. De esta forma, el número de células teñidas, observadas con imágenes de fluorescencia retiniana, representan el grado de actividad de la enfermedad. Posteriormente, un algoritmo CNN automático entrenado para la detección de puntos DARC demostró un mayor número de puntos DARC en pacientes con glaucoma que después progresaron por OCT.

En la actualidad, lamentablemente, ninguno de los algoritmos mencionados está disponible para su uso en la práctica clínica. La escasez de bases de datos públicas adecuadas, la escasa diversidad de estas bases, la falta de estandarización de los dispositivos, la heterogeneidad en los criterios diagnósticos y la necesidad de validación prospectiva, son algunas de las barreras para la implementación de algoritmos de IA en la progresión y seguimiento del glaucoma.

Perspectivas futuras

Los avances en IA ofrecen prometedores niveles de precisión diagnóstica en el glaucoma, lo que puede conducir al desarrollo de modelos confiables para su uso en la práctica clínica habitual. La integración de la IA en los sistemas de atención médica puede abordar las limitaciones actuales en el acceso y manejo oportuno de pacientes con glaucoma en todo el mundo. Los sistemas de ML y DL pueden ayudar a discriminar entre ojos estables y aque-

llos con riesgo de progresión de la enfermedad, lo que facilitaría la planificación terapéutica y el seguimiento de los pacientes. Además, los algoritmos de IA pueden identificar nuevos parámetros asociados al glaucoma y descubrir biomarcadores para una detección temprana y el desarrollo de nuevos tratamientos.

La IA debe considerarse como una herramienta complementaria a las habilidades clínicas que mejorará la toma de decisiones del oftalmólogo y transformará la atención clínica del glaucoma en los próximos años. La conectividad, las imágenes médicas digitales y los registros electrónicos de salud, serán clave para impulsar estos avances.

Retos y obstáculos

Los avances de la IA en el ámbito de la salud se ven obstaculizados por desafíos éticos, financieros, regulatorios y de seguridad. Para superar estos obstáculos, se requiere establecer criterios universales para el diagnóstico y pronóstico del glaucoma, así como estandarizar la adquisición de datos, crear guías que evalúen el impacto de la IA en los ensayos clínicos, garantizar la transparencia en el proceso de toma de decisiones de los algoritmos de DL y afianzar la ciberseguridad. Además, se necesita un cambio de paradigma que promueva la cultura digital y la adopción de tecnologías consideradas disruptivas. La implementación de la IA debe cumplir con estándares legales, éticos y sociales, y se deben realizar validaciones externas en diversas poblaciones antes de proceder a su integración en la práctica clínica real.

Conclusiones

Los algoritmos de IA basados en el análisis de fotografías de fondo de ojo han demostrado una alta precisión diagnóstica del glaucoma usando una prueba sencilla y ampliamente accesible. Sin embargo, en pacientes con riesgo de glaucoma, se requieren modelos más complejos que incorporen datos de la OCT y CV. Los resultados proporcionados por las estrategias de IA pueden complementar la toma de decisiones clínicas, mejorando la eficiencia, la productividad y la calidad asistencial de los pacientes. Aunque su implementación en la práctica diaria presenta obstáculos, es responsabilidad de todas las esferas de la sociedad trabajar coordinadamente para superarlos, pues la IA es ya una realidad y dará forma al futuro de la atención del glaucoma de las próximas generaciones.

Puntos clave

- Las estrategias de DL basadas en fotografías del fondo de ojo han demostrado una alta precisión diagnóstica del glaucoma usando una prueba sencilla y accesible.
- Los algoritmos de DL basados en imágenes de OCT han probado una alta precisión diagnóstica para el glaucoma usando parámetros muy variados (CFNR, CCG, volumen de cabeza del nervio óptico, densidad vascular, etc.), que a menudo son independientes de la segmentación de capas.
- La IA basada en SAP ha demostrado identificar CV glaucomatosos, diferenciar patrones de afectación del CV, clasificar la gravedad de la pérdida funcional, diagnosticar glaucoma en CV normales (glaucoma preperimétrico) y detectar la progresión campimétrica.
- Por sus características de bajo coste y la facilidad de transporte, los algoritmos de IA basados en fotografías de fondo de ojo se perfilan como el sistema ideal para la detección y el cribado de glaucoma en la población.
- Aunque algunos trabajos han permitido monitorizar la progresión glaucomatosa con algoritmos de IA que predicen la CFNR a partir de una retinografía o el defecto de CV a partir de una imagen de OCT, hasta la fecha, la mayoría de estudios de progresión del glaucoma se basan en el análisis de datos de la SAP.

Bibliografía

1. Ittoop SM, Jaccard N, Lanouette G, Kahook MY. The Role of Artificial Intelligence in the Diagnosis and Management of Glaucoma. *J Glaucoma*. 2022;31(3):137-46.
2. Bunod R, Augstburger E, Brasnu E, Labbe A, Baudouin C. Artificial intelligence and glaucoma: A literature review. *J Fr Ophthalmol*. 2022;45(2):216-32.
3. Mursch-Edlmayr AS, Ng WS, Diniz-Filho A, Sousa DC, Arnold L, Schlenker MB, et al. Artificial Intelligence Algorithms to Diagnose Glaucoma and Detect Glaucoma Progression: Translation to Clinical Practice. *Transl Vis Sci Technol*. 2020;9(2):55.
4. Yousefi S. Clinical Applications of Artificial Intelligence in Glaucoma. *J Ophthalmic Vis Res*. 2023;18(1):97-112.
5. Chaurasia AK, Greatbatch CJ, Hewitt AW. Diagnostic Accuracy of Artificial Intelligence in Glaucoma Screening and Clinical Practice. *J Glaucoma*. 2022;31(5):285-99.
6. Wong SH, Tsai JC. Telehealth and Screening Strategies in the Diagnosis and Management of Glaucoma. *J Clin Med*. 2021;10(16):3452.
7. Thompson AC, Jammal AA, Medeiros FA. A Review of Deep Learning for Screening, Diagnosis, and Detection of Glaucoma Progression. *Transl Vis Sci Technol*. 2020;9(2):42.
8. Schuman JS, De Los Angeles Ramos Cadena M, McGee R, Al-Aswad LA, Medeiros FA; Collaborative Community on Ophthalmic Imaging Executive Committee and Glaucoma Workgroup. A Case for the Use of Artificial Intelligence in Glaucoma Assessment. *Ophthalmol Glaucoma*. 2022;5(3):e3-e13.
9. Zhang L, Tang L, Xia M, Cao G. The application of artificial intelligence in glaucoma diagnosis and prediction. *Front Cell Dev Biol*. 2023;11:1173094.
10. Li F, Wang Z, Qu G, Song D, Yuan Y, Xu Y, et al. Automatic differentiation of glaucoma visual field from non-glaucoma visual field using deep convolutional neural network. *BMC Med Imaging*. 2018;18(1):35.
11. Coan LJ, Williams BM, Krishna Adithya V, Upadhyaya S, Alkafri A, et al. Automatic detection of glaucoma via fundus imaging and artificial intelligence: A review. *Surv Ophthalmol*. 2023;68(1):17-41.
12. Thakur A, Goldbaum M, Yousefi S. Convex Representations Using Deep Archetypal Analysis for Predicting Glaucoma. *IEEE J Transl Eng Health Med*. 2020;8:3800107.
13. Medeiros FA, Jammal AA, Thompson AC. From machine to machine: an OCT-trained deep learning algorithm for objective quantification of glaucomatous damage in fundus photographs. *Ophthalmology*. 2019;126(4):513-21.
14. Jammal AA, Thompson AC, Mariottoni EB, Berchuck SI, Urata CN, Estrela T, et al. Human versus machine: comparing a deep learning algorithm to human gradings for detecting glaucoma on fundus photographs. *Am J Ophthalmol*. 2020;211:123-31.
15. Francis BA, Varma R, Vigen C, Lai MY, Winarko J, Nguyen B, et al. Population and high-risk group screening for glaucoma: the Los Angeles Latino Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(9):6257-64.
16. Goldbaum MH, Sample PA, White H, Côté B, Raphaelian P, Fechtner RD, et al. Interpretation of automated perimetry for glaucoma by neural network. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1994;35(9):3362-73.
17. Speneley SE, Henson DB, Bull DR. Visual field analysis using artificial neural networks. *Ophthalmic Physiol Opt*. 1994;14(3):239-48.
18. Liu X, Cheng G, Wu JX. Identifying the measurement noise in glaucomatous testing: an artificial neural network approach. *Artif Intell Med*. 1994;6(5):401-16.
19. Brigatti L, Nouri-Mahdavi K, Weitzman M, Caprioli J. Automatic detection of glaucomatous visual field progression with neural networks. *Arch Ophthalmol*. 1997;115(6):725-8.
20. Yousefi S, Kiwaki T, Zheng Y, Sugiura H, Asaoka R, Murata H, et al. Detection of Longitudinal Visual Field Progression in Glaucoma Using Machine Learning. *Am J Ophthalmol*. 2018;193:71-9.
21. Lee J, Kim YK, Jeoung JW, Ha A, Kim YW, Park KH. Machine learning classifiers-based prediction of normal-tension glaucoma progression in Young myopic patients. *Jpn J Ophthalmol*. 2020;64(1):68-76.
22. Yousefi S, Elze T, Pasquale LR, Saeedi O, Wang M, Shen LQ, et al. Monitoring Glaucomatous Functional Loss Using an Artificial Intelligence-Enabled Dashboard. *Ophthalmology*. 2020;127(9):1170-8.

23. Wang M, Tichelaar J, Pasquale LR, Shen LQ, Boland MV, Wellik SR, *et al.* Characterization of central visual field loss in end-stage glaucoma by unsupervised artificial intelligence. *JAMA Ophthalmol.* 2020;138(2):190-8.
24. Yousefi S, Pasquale LR, Boland MV, Johnson CA. Machine-identified patterns of visual field loss and an association with rapid progression in the ocular hypertension treatment study. *Ophthalmology.* 2022;129(12):1402-11.
25. Medeiros FA, Jammal AA, Mariottoni EB. Detection of Progressive Glaucomatous Optic Nerve Damage on Fundus Photographs with Deep Learning. *Ophthalmology.* 2021;128(3):383-92.
26. Nouri-Mahdavi K, Mohammadzadeh V, Rabiolo A, Edalati K, Caprioli J, Yousefi S. Prediction of Visual Field Progression from OCT Structural Measures in Moderate to Advanced Glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 2021;226:172-81.
27. Dixit A, Yohannan J, Booland MV. Assessing Glaucoma Progression Using Machine Learning Trained on Longitudinal Visual Field and Clinical Data. *Ophthalmology.* 2021;128(7):1016-26.
28. Sedai S, Antony B, Ishikawa H, Wollstein G, Schuman JS, Garnavi R. Forecasting retinal nerve fiber layer thickness from multimodal temporal data incorporating OCT volumes. *Ophthalmol Glaucoma.* 2020;3(1):14-24.
29. Cordeiro MF, Hill D, Patel R, Corazza P, Maddison J, Younis S. Detecting retinal cell stress and apoptosis with DARC: Progression from lab to clinic. *Prog Retin Eye Res.* 2022;86:100976. doi: 10.1016/j.preteyeres.2021.100976. Epub 2021 Jun 5.

Diagnóstico de DMAE

Diagnosis of AMD

MÁ. Zapata, J. Zarranz-Ventura

Resumen (Resumen generado con ChatGPT)

La degeneración macular relacionada con la edad (DMAE) es una causa importante de discapacidad visual en personas mayores de 50 años. Se estima que, para el año 2040, habrá 288 millones de personas afectadas en todo el mundo. La detección temprana de la DMAE y el tratamiento adecuado pueden prevenir la ceguera y mejorar la visión. Para abordar estos desafíos, se han desarrollado algoritmos de inteligencia artificial (IA) basados en métodos de aprendizaje automático para el cribado de la DMAE. Estos algoritmos utilizan fotografías de fondo de ojo y tomografía de coherencia óptica (OCT) para detectar la enfermedad. Varios estudios han demostrado resultados prometedores en la detección de la DMAE mediante IA, logrando altas precisiones y áreas bajo la curva.

Sin embargo, la mayoría de estos estudios se han realizado en entornos de laboratorio y utilizando bases de datos retrospectivas. Se necesitan más investigaciones en la práctica clínica real, evaluando la eficacia de la IA en el cribado de la DMAE y su integración en la atención clínica habitual. Además, se requieren estudios de coste-efectividad para determinar la viabilidad económica de implementar la IA en el cribado de la DMAE.

En resumen, la IA ofrece un potencial prometedor para la detección temprana de la DMAE y el manejo adecuado de la enfermedad. Sin embargo, es necesario realizar más estudios en la práctica clínica real y evaluar su viabilidad económica antes de su implementación generalizada. La IA podría desempeñar un papel crucial en la identificación temprana de la DMAE, mejorando los resultados visuales y la calidad de vida de los pacientes afectados.

Palabras clave: Degeneración macular relacionada con la edad (DMAE). Inteligencia artificial (IA). Cribado de la DMAE.

Resum

La degeneració macular relacionada amb l'edat (DMAE) és una causa important de discapacitat visual en persones majors de 50 anys. S'estima que per a l'any 2040 hi haurà 288 milions de persones afectades arreu del món. La detecció precoç de la DMAE i el tractament adequat poden prevenir la ceguesa i millorar la visió. Per abordar aquests reptes, s'han desenvolupat algorismes d'intel·ligència artificial (IA) basats en mètodes d'aprenentatge automàtic per al cribratge de la DMAE. Aquests algorismes utilitzen fotografies de fons d'ull i tomografia de coherència òptica (OCT) per detectar la malaltia. Diversos estudis han demostrat resultats prometedors en la detecció de la DMAE mitjançant IA, aconseguint altes precisions i àrees sota la corba.

No obstant això, la majoria d'aquests estudis s'han realitzat en entorns de laboratori i utilitzant bases de dades retrospectives. Es necessiten més investigacions en la pràctica clínica real, avaluant l'eficàcia de la IA en el cribratge de la DMAE i la seva integració en l'atenció clínica habitual. A més, es requereixen estudis de cost-efectivitat per determinar la viabilitat econòmica d'implementar la IA en el cribratge de la DMAE.

En resum, la IA ofereix un potencial prometedor per a la detecció precoç de la DMAE i el maneig adequat de la malaltia. No obstant això, és necessari realitzar més estudis en la pràctica clínica real i avaluar la seva viabilitat econòmica abans de la seva implementació generalitzada. La IA podria tenir un paper crucial en la identificació precoç de la DMAE, millorant els resultats visuals i la qualitat de vida dels pacients afectats.

Paraules clau: Degeneració macular associada a l'edat (DMAE). Intel·ligència artificial (IA). Cribratge de la DMAE.

Abstract

Age-related macular degeneration (AMD) is a major cause of visual impairment in people over 50 years old. It is estimated that by the year 2040, there will be 288 million affected individuals worldwide. Early detection of AMD and appropriate treatment can prevent blindness and improve vision. To address these challenges, artificial intelligence (AI) algorithms based on machine learning methods have been developed for AMD screening. These algorithms utilize fundus photographs and optical coherence tomography (OCT) to detect the disease. Several studies have shown promising results in AMD detection using AI, achieving high accuracies and areas under the curve. However, most of these studies have been conducted in laboratory settings and using retrospective databases. Further research is needed in real clinical practice, evaluating the effectiveness of AI in AMD screening and its integration into routine clinical care. Additionally, cost-effectiveness studies are required to determine the economic viability of implementing AI in AMD screening.

In summary, AI offers promising potential for early detection of AMD and proper disease management. However, further studies in real clinical practice and evaluation of its economic feasibility are necessary before widespread implementation. AI could play a crucial role in the early identification of AMD, improving visual outcomes and the quality of life for affected patients.

Key words: Age-related macular degeneration (AMD). Artificial Intelligence (AI). Screening for AMD.

3.7. Diagnóstico de DMAE

Diagnosis of AMD

MÁ. Zapata¹, J. Zarranz-Ventura²

¹Hospital Vall de Hebrón. Universitat Autònoma de Barcelona. Barcelona. ²Hospital Clínic de Barcelona. Fundació de Recerca Biomedica Clínic - Institut d'Investigacions Biomediques August Pi i Sunyer (FCRB-IDIBAPS). Universitat de Barcelona. Barcelona.

Correspondencia:

Miguel Ángel Zapata

E-mail: zapatavictori@hotmail.com

Introducción

La DMAE ha sido identificada como la principal causa de discapacidad visual irreversible en los países desarrollados entre la población mayor de 50 años. A nivel mundial, se ha reportado una prevalencia del 8,7%¹; en España, se ha encontrado una prevalencia de la enfermedad del 7,6% en la población mayor de 55 años². Se estima que, para el año 2040, habrá 288 millones de personas afectadas en todo el mundo por esta enfermedad¹.

La fase intermedia de AMD a menudo puede conducir a fases avanzadas, en la que puede ocurrir un daño sustancial a la mácula debido a la neovascularización coroidea o la atrofia geográfica³. Esto produce la pérdida de la agudeza visual central, lo que afecta a las actividades de la vida diaria⁴.

Una detección y tratamiento temprano de la DMAE puede conducir a un mejor manejo y prevención de la ceguera, así como a la restauración de la visión en algunos casos⁵. Aunque la DMAE es una enfermedad crónica, el estudio AREDS sugirió los beneficios de suplementos dietéticos específicos para prevenir una mayor progresión a etapas avanzadas⁶.

Además, la pérdida de visión debida a la neovascularización coroidea puede revertirse, detenerse o ralentizarse mediante la administración de inyecciones intravítreas de factor de crecimiento

endotelial antivascular (anti-VEGF)⁷, aunque el éxito de la terapia anti-VEGF en los estudios de la vida real ha mostrado ganancias visuales más bajas respecto a los ensayos clínicos. Existen varias razones para esta diferencia entre estudios y vida real: criterios más amplios para la elegibilidad del tratamiento, posibilidad de tratamiento insuficiente en la atención clínica de rutina⁵⁻⁷ y, más importante aún, los retrasos en el diagnóstico y tratamiento⁸.

Según los estudios previamente mencionados^{1,2}, la prevalencia de la DMAE aumenta entre las personas mayores de 50 años. Esa es la razón por la que realizar un cribado poblacional en estos sujetos podría ayudar a identificar casos de enfermedad temprana, pudiendo seguirlos más de cerca y mejorando el resultado final. Varios estudios han demostrado que, de acuerdo con la importante carga económica que implica la DMAE y su alta prevalencia, el cribado de la DMAE mediante fotografías de fondo de ojo podría ser coste-efectivo^{9,10}.

Dado que el cribado manual de la población requeriría mucho tiempo y dinero en relación con el gran volumen de imágenes que sería necesario analizar, para superar algunas de estas limitaciones, se han desarrollado algoritmos de IA basados en métodos de aprendizaje automático que han demostrado resultados prometedores¹¹⁻¹⁷.

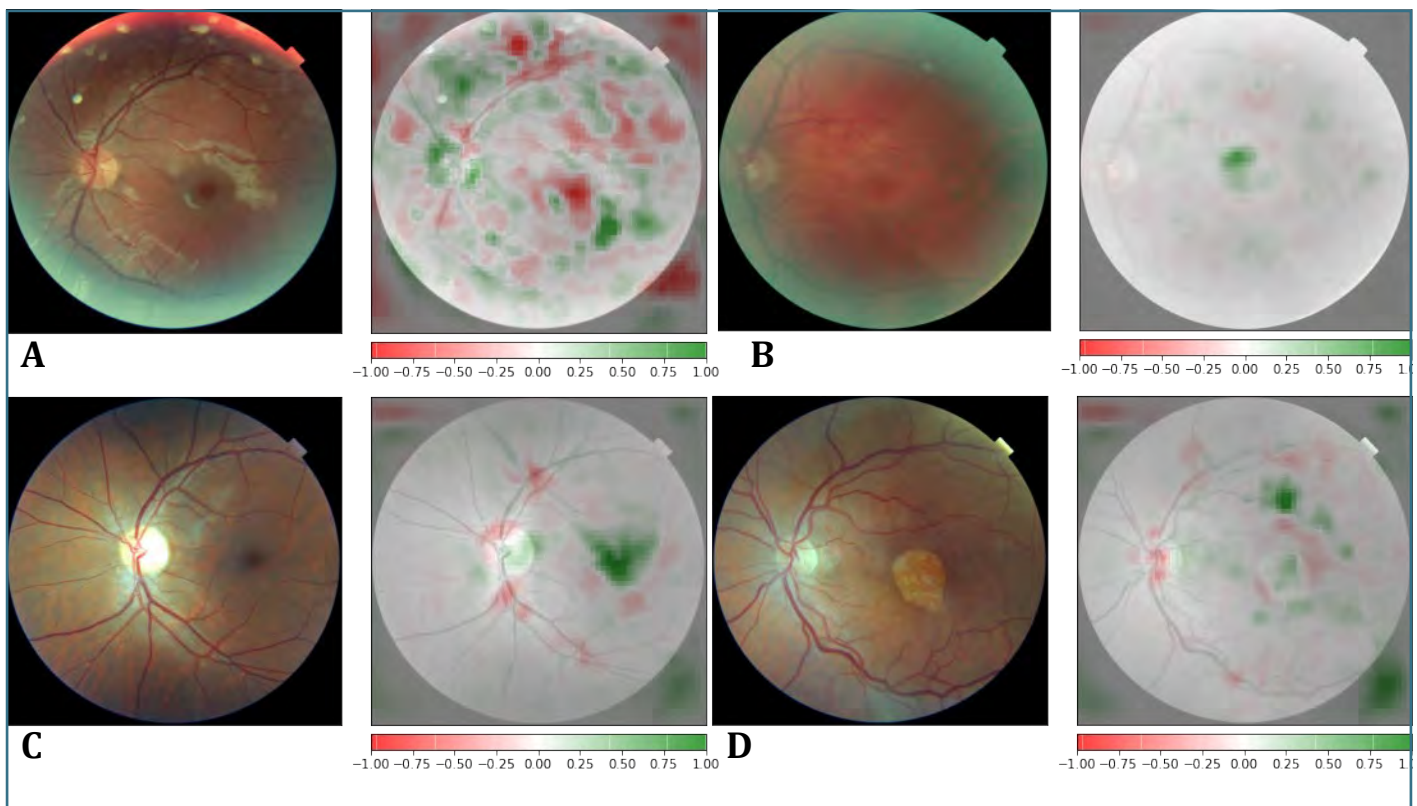


Figura 1. Mapas de calor resultantes de la aplicación de algoritmos de inteligencia artificial en imágenes de fondo de ojo. **(A)** Caso normal. **(B)** Degeneración macular precoz. **(C)** Caso normal. **(D)** Degeneración macular asociada a la edad atrófica.

Métodos de cribado de DMAE

Las dos principales herramientas utilizadas en el diagnóstico de DMAE mediante la IA han sido las cámaras no midriáticas (Figura 1) y la OCT, bien de forma individual o combinadas.

Cribado mediante fotografías de fondo de ojo

Los primeros estudios sobre IA en degeneración macular empezaron en 2016, con la primera gran publicación en 2017 de la mano de Burlina *et al.*¹¹. Partiendo de la base de datos del estudio AREDS, consiguieron crear algoritmos con diferentes redes neuronales (precisión del 88,4-91,6%; área bajo la curva entre 0,94 y 0,96), para diferenciar casos sin degeneración macular o degeneración precoz frente a casos con formas intermedias o tardías de la enfermedad. En la Tabla 1, se recogen las principales publicaciones que han estudiado el uso de redes neuronales para la detección

de la DMAE. En su mayoría, son detecciones binarias, capaces de detectar casos de degeneración intermedia y avanzada, aunque posteriormente encontramos también en la literatura detecciones multiclase donde realizan una clasificación de la enfermedad²⁰.

Todos estos trabajos evalúan la capacidad de la IA para la detección mediante el uso de bases de datos, de forma retrospectiva y en laboratorio. Existen pocos estudios en los que se haya evaluado la IA de forma prospectiva y en la práctica clínica habitual. El trabajo de Skevas *et al.*²² realiza una comparativa de forma prospectiva entre el sistema de IA RetCAD y la lectura humana por oftalmólogos. Presenta 1.245 ojos de 630 pacientes con unos niveles muy altos de sensibilidad (98,2%) y especificidad (83,9%).

Existen publicaciones también prospectivas en práctica clínica real donde los autores realizan un cribado holístico de las principales enfermedades de la retina central, entre ellas, la DMAE. Son trabajos donde establecen una batería de algoritmos de diferentes

Autor	Año	Tarea	Dataset	Tamaño de la imagen	Resultados
Burlina <i>et al.</i> ¹¹	2017	Binary & multi	AREDS	224 x 224	Acc. binary: 93,4%; Acc. ultim: 93,4%
Ting <i>et al.</i> ¹³	2017	Binary	SIDRP	224 x 224	Sens.: 93,2% Spec.: 88,7%
Grassmann <i>et al.</i> ¹⁷	2018	Multiclase	AREDS & KORA	512 x 512	Acc.: 63,3% κ: 92%
Peng <i>et al.</i> ¹⁸	2019	Binary	AREDS	224 x 224	Acc.: 96% κ: 66,3%
González <i>et al.</i> ¹⁹	2020	Binary	Private	224 x 224	AUC: 92,7%
Yan <i>et al.</i>	2020	Binary	AREDS	224x 224	AUC: 85%
Zapata <i>et al.</i> ¹⁶	2020	Binary	Upretina	128 x 128	AUC: 93,6% Acc.: 86,3%
Chea & Nam	2021	Binary	NOISE	384 x 384	Spec.: 98,0%, Sens.: 99,6%
Chakraborty <i>et al.</i>	2021	Binary	BROAD	400 x 400	Acc.: 84%
Domínguez ²⁰	2022	Binary & multi	Upretina	512 x 512	Binary: Acc.: 97,53% κ: 85,28% Multiclase Acc.: 82,55% κ: 84,76%
El-Den21	2023	Multi	Private	224 x 224	Acc.: 96,2%
Acc.: precisión; AUC: área bajo la curva; DMAE: degeneración macular asociada a la edad; κ: kappa; Sens.: sensibilidad; Spec.: especificidad.					

Tabla 1. Resumen de los principales estudios sobre inteligencia artificial para el cribado de la DMAE mediante imágenes en color del fondo de ojo.

patologías^{23,24} y presentan miles de pacientes estudiados, también con índices de precisión muy altos, aunque en estos casos, ninguno de los autores sigue la clasificación internacional de la DMAE, por lo que se hace compleja la comparación con otros estudios.

No existe, hasta la fecha de elaboración de este artículo, estudios de coste efectividad sobre la IA aplicada al cribado de DMAE mediante imágenes en el color del fondo de ojo. Es de suponer que, si el cribado mediante la lectura humana ha sido considerado coste-efectivo, la lectura automática también debería serlo.

Cribado mediante tomografía de coherencia óptica

La OCT ha sido otra de las herramientas más utilizadas para el cribado de la DMAE. En este caso, parecen existir menos publicaciones que con el uso de cámaras no midriáticas, probablemente

por el mayor coste de la prueba y la poca disponibilidad de OCT en centros de atención primaria. El uso de OCT e IA en DMAE es más frecuente para la predicción de respuestas al tratamiento o la progresión en formas avanzadas de la enfermedad.

Celebi *et al.* consiguen sensibilidades y especificidades del 96,72 y 99,98%, respectivamente, en un estudio donde analizaron más de 700 OCT²⁵. Uno de los trabajos más importantes en esta área es el de Mathew *et al.*, en el que usan una base de datos de más de 10.000 OCT etiquetados. Estos autores consiguen sensibilidades y especificidades muy cercanas al 100%.

No existen estudios en la práctica clínica habitual donde se haya utilizado en OCT para el despistaje de la DMAE, todas las publicaciones utilizan bases de datos de forma retrospectiva²⁶. La ausencia de OCT en los centros de atención primaria hace que

este cribado haya sido muy poco utilizado, a diferencia del cribado con cámaras no midriáticas.

Un metaanálisis reciente recoge las principales publicaciones realizadas para la detección de la DMAE, tanto con imágenes de fondo de ojo como con OCT²⁷. El estudio concluye la precisión tan importante que pueden tener los sistemas de *deep learning* (aprendizaje profundo) en la detección de la DMAE, principalmente con redes neuronales ResNets. La sensibilidad media del *pool* de los estudios valorados fue del 94% y la especificidad de un 97%, aunque los autores destacan varias limitaciones importantes que deberán ser solventadas en el futuro: por un lado, la necesidad de usar clasificaciones internacionales consensuadas, ya que la heterogeneidad en la detección de las lesiones hace muy difícil la comparación entre los diferentes trabajos; otra de las limitaciones es la calidad de las imágenes, ya que muchos grupos descartan las imágenes de baja calidad, y se deberá ver cómo puede afectar a la práctica clínica real; y por último, las limitaciones propias de la diferente creación de las redes neuronales, que dificulta también la comparación entre equipos.

Conclusiones

La IA en la detección de la degeneración macular ha demostrado ser eficaz tanto en el uso de imágenes de fondo de ojo como con el uso de la OCT. Existen estudios de práctica clínica real donde las imágenes de fondo de ojo alcanzan altas sensibilidades y especificidades.

No existen hasta la fecha ningún estudio de práctica real con el uso de OCT y tampoco estudios de coste-eficacia con este tipo de sistemas, pero esta tecnología abre la puerta a poder detectar precozmente la degeneración macular con un bajo coste, pudiendo llegar a amplios sectores de la población.

Bibliografía

- Wong WL, Su X, Li X, Cheung CM, Klein R, Cheng CY, *et al*. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2014;2(2):e106-16.
- Zapata MA, Burés A, Gallego-Pinazo R, Gutiérrez-Sánchez E, Olénik A, Pastor S, *et al*. Prevalence of age-related macular degeneration among optometric telemedicine users in Spain: a retrospective nationwide population-based study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2021;259(7):1993-2003.
- Ferris FL, Davis MD, Clemons TE, Lee LY, Chew EY, Lindblad AS, *et al*. A simplified severity scale for age-related macular degeneration: AREDS Report No. 18. *Arch Ophthalmol*. 2005;123(11):1570-4.
- Bird AC, Bressler NM, Bressler SB, Chisholm IH, Coscas G, Davis MD, *et al*. An international classification and grading system for age-related maculopathy and age-related macular degeneration. The International ARM Epidemiological Study Group. *Surv Ophthalmol*. 1995;39(5):367-74.
- Lim LS, Mitchell P, Seddon JM, Holz FG, Wong TY. Age-related macular degeneration. *Lancet*. 2012;379(9827):1728-38.
- Age-Related Eye Disease Study Research Group. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report no. 8. *Arch Ophthalmol*. 2001;119(10):1417-36.
- Bressler NM, Chang TS, Suñer IJ, Fine JT, Dolan CM, Ward J, *et al*. Vision-related function after ranibizumab treatment by better- or worse-seeing eye: clinical trial results from MARINA and ANCHOR. *Ophthalmology*. 2010;117(4):747-56.e4.
- Schmidt-Erfurth U, Sadeghipour A, Gerendas BS, Waldstein SM, Bogunović H. Artificial intelligence in retina. *Prog Retin Eye Res*. 2018;67:1-29.
- Ra H, Song LD, Choi JA, Jee D. The cost-effectiveness of systematic screening for age-related macular degeneration in South Korea. *PLoS One*. 2018;13(10):e0206690.
- Chan CK, Gangwani RA, McGhee SM, Lian J, Wong DS. Cost-Effectiveness of Screening for Intermediate Age-Related Macular Degeneration during Diabetic Retinopathy Screening. *Ophthalmology*. 2015;122(11):2278-85.
- Burlina PM, Joshi N, Pekala M, Pacheco KD, Freund DE, Bressler NM. Automated Grading of Age-Related Macular Degeneration From Color Fundus Images Using Deep Convolutional Neural Networks. *JAMA Ophthalmol*. 2017;135(11):1170-6.
- Hwang DK, Hsu CC, Chang KJ, Chao D, Sun CH, Jheng YC, *et al*. Artificial intelligence-based decision-making for age-related macular degeneration. *Theranostics*. 2019;9(1):232-45.
- Ting DSW, Pasquale LR, Peng L, Campbell JP, Lee AY, Raman R, *et al*. Artificial intelligence and deep learning in ophthalmology. *Br J Ophthalmol*. 2019;103(2):167-75.
- Ferrara D, Newton EM, Lee AY. Artificial intelligence-based predictions in neovascular age-related macular degeneration. *Curr Opin Ophthalmol*. 2021;32(5):389-96.
- Dong L, Yang Q, Zhang RH, Wei WB. Artificial intelligence for the detection of age-related macular degeneration in color fundus photographs: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2021;35:100875.
- Zapata MA, Royo-Fibla D, Font O, Vela JI, Marcantonio I, Moya-Sánchez EU, *et al*. Artificial Intelligence to Identify Retinal Fundus Images, Quality Validation, Laterality Evaluation, Macular Degeneration, and Suspected Glaucoma. *Clin Ophthalmol*. 2020;14:419-29.
- Grassmann F, Mengelkamp J, Brandl C, Harsch S, Zimmermann ME, Linkohr B, *et al*. A Deep Learning Algorithm for Prediction of Age-

- Related Eye Disease Study Severity Scale for Age-Related Macular Degeneration from Color Fundus Photography. *Ophthalmology*. 2018;125(9):1410-20.
18. Peng Y, Dharssi S, Chen Q, Keenan TD, Agrón E, Wong WT, *et al*. DeepSeeNet: A Deep Learning Model for Automated Classification of Patient-based Age-related Macular Degeneration Severity from Color Fundus Photographs. *Ophthalmology*. 2019;126(4):565-75.
 19. González-Gonzalo C, Sánchez-Gutiérrez V, Hernández-Martínez P, Contreras I, Lechanteur YT, Domanian A, *et al*. Evaluation of a deep learning system for the joint automated detection of diabetic retinopathy and age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol*. 2020;98(4):368-77.
 20. Domínguez C, Heras J, Mata E, Pascual V, Royo D, Zapata MÁ. Binary and multi-class automated detection of age-related macular degeneration using convolutional- and transformer-based architectures. *Comput Methods Programs Biomed*. 2023;229:107302.
 21. El-Den NN, Naglah A, Elsharkawy M, Ghazal M, Alghamdi NS, Sandhu H, *et al*. Scale-adaptive model for detection and grading of age-related macular degeneration from color retinal fundus images. *Sci Rep*. 2023;13(1):9590.
 22. Skevas C, Weindler H, Levering M, Engelberts J, Van Grinsven M, Katz T. Simultaneous screening and classification of diabetic retinopathy and age-related macular degeneration based on fundus photos-a prospective analysis of the RetCAD system. *Int J Ophthalmol*. 2022;15(12):1985-93.
 23. Li F, Pan J, Yang D, Wu J, Ou Y, Li H, *et al*. A Multicenter Clinical Study of the Automated Fundus Screening Algorithm. *Transl Vis Sci Technol*. 2022;11(7):22.
 24. Gu C, Wang Y, Jiang Y, Xu F, Wang S, Liu R, *et al*. Application of artificial intelligence system for screening multiple fundus diseases in Chinese primary healthcare settings: a real-world, multicentre and cross-sectional study of 4795 cases. *Br J Ophthalmol*. 2023;bjo-2022-322940. [Online antes de impresión].
 25. Celebi ARC, Bulut E, Sezer A. Artificial intelligence based detection of age-related macular degeneration using optical coherence tomography with unique image preprocessing. *Eur J Ophthalmol*. 2023;33(1):65-73.
 26. Mathews MR, Anzar STM. A lightweight deep learning model for retinal optical coherence tomography image classification. *Int J Imaging Syst Technol*. 2023;33(1):204-16.
 27. Leng X, Shi R, Wu Y, Zhu S, Cai X, Lu X, *et al*. Deep learning for detection of age-related macular degeneration: A systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy studies. *PLoS One*. 2023;18(4):e0284060.

4. INTELIGENCIA ARTIFICIAL, DATOS CLÍNICOS E IMÁGENES

4.1. Predicción y progresión de retinopatía diabética

*P. Romero Aroca, M. Baget Bernaldiz, A. Valls,
E. García-Curto, J. Pascual Fontanilles, R. Sagarra Alamo..... 256*

4.2. Predicción progresión: OCT y OCTA

R. Martin-Pinardel, J. Zarranz-Ventura 264

4.3. Predicción respuesta a tratamientos

R. Martin-Pinardel, J. Zarranz-Ventura 269

Predicción y progresión de retinopatía diabética

Prediction and progression of diabetic retinopathy

P. Romero Aroca, M. Baget Bernaldiz, A. Valls, E. García-Curto, J. Pascual Fontanilles, R. Sagarra Alamo

Resumen

La retinopatía diabética (RD) es la primera causa de ceguera entre adultos jóvenes en edad laboral, lo que tiene gran impacto sobre la sociedad. La forma de prevenirla es el control anual del fondo de ojo mediante retinografías. Debido a la elevada prevalencia de diabetes *mellitus* (DM) en la población, que es de un 10% en España, el control anual es muy difícil de conseguir, por ello, distintas sociedades científicas proponen el control bienal para los pacientes con buen control de la DM, pero sin definir concretamente qué quiere decir buen control.

Para definir qué grupos de pacientes pueden desarrollar RD, diferentes grupos de estudio han desarrollado algoritmos de predicción de RD o de su evolución a formas más graves. En este capítulo, describimos el estado actual de los distintos sistemas que ya están en uso a nivel clínico, tanto de predicción de RD como de avance de esta a formas graves.

Palabras clave: Telemedicina. Teleoftalmología. Retinopatía diabética. Sistema de ayuda al diagnóstico clínico.

Resum

La retinopatía diabètica (RD) és la primera causa de ceguesa entre adults joves en edat laboral, cosa que té gran impacte sobre la societat. La manera de prevenir-ho és el control anual del fons d'ull mitjançant reniografies. A causa de la prevalença elevada de diabetis *mellitus* a la població que és d'un 10% a Espanya, el control anual és molt difícil d'aconseguir, per això diferents societats científiques proposen el control biennal per als pacients amb bon control de la DM, però sense definir concretament què vol dir bon control.

Per definir quins grups de pacients poden desenvolupar RD diferents grups d'estudi han desenvolupat algorismes de predicció de RD o de la seva evolució a formes més greus. En aquest capítol descrivim l'estat actual dels diferents sistemes que ja estan en ús a nivell clínic, tant de predicció de RD o d'avenç d'aquesta a formes greus.

Paraules clau: Telemedicina. Teleoftalmologia. Retinopatia diabètica. Sistema d'ajuda al diagnòstic clínic.

Abstract

Diabetic retinopathy (DR) is the leading cause of blindness among young adults of working age, which has a great impact on society. The way to prevent it is the annual control of the fundus by means of retinographies. Due to the high prevalence of diabetes mellitus in the population, which is 10% in Spain, annual control is very difficult to achieve. For this reason, different scientific societies propose biannual control for patients with good DM control, but without define specifically what good control means.

In order to define which groups of patients can develop DR, different study groups have developed algorithms for the prediction of DR or its evolution to more severe forms. In this chapter, we describe the current status of the different systems that are already in use at the clinical level, both for the prediction of DR or its progression to severe forms.

Key words: Telemedicine. Teleophthalmology. Diabetic retinopathy. Clinical diagnosis support system.

4.1. Predicción y progresión de retinopatía diabética

Prediction and progression of diabetic retinopathy

**P. Romero Aroca^{1,2,3}, M. Baget Bernaldiz^{1,2,3}, A. Valls^{2,3}, E. García-Curto^{2,3},
J. Pascual Fontanilles^{2,3}, R. Sagarra Alamo^{3,4}**

¹Servicio de Oftalmología. Hospital Universitario Sant Joan de Reus. Reus. Tarragona. ²Universitat Rovira i Virgili. Reus. Tarragona.

³Institut d'Investigacions Sanitàries Pere Virgili (IISPV). Reus. Tarragona. ⁴Àrea de Salut Reus-Priorat. Reus. Tarragona.

Correspondencia:

Pere Romero-Aroca

E-mail: romeropere@gmail.com

Introducción

La DM es una enfermedad crónica que se divide en dos tipos: tipo 1 (DM1), en pacientes jóvenes con un debut inicial que obliga al tratamiento con insulina y, posiblemente, asociado al grupo de enfermedades autoinmunes con un posible desencadenante vírico; y tipo 2 (DM2), que es la forma más frecuente y asociada a problemas de resistencia a la insulina secundarios a la obesidad y al síndrome metabólico, es pues una enfermedad crónica y que afectaba a 463 millones de personas en el mundo en 2019, según datos de la Federación Internacional de Diabetes (FID). La misma FID estima que la DM2 afectará a 700 millones de personas en el año 2045¹.

En España, la DM2 afecta a un 14% de la población (en un 6% de ellos permanece oculta sin diagnosticar) y se prevé llegar a más de 3 millones de pacientes en el horizonte del 2030². Dado que la prevalencia de la DM2 es mayor que la DM1, centraremos la presente revisión en la DM2.

La complicación ocular más grave de la DM2 es la RD en sus diversas formas. La RD es una causa de ceguera y discapacidad visual en todo el mundo, siendo la más común entre los adultos

en edad laboral³. En España, la prevalencia es del 15,28% para cualquier forma de RD y del 1,92% para la RD que afecta a la visión (STDR, *sight threatening diabetic retinopathy*), respecto a la incidencia anual de RD, es del 3,83% para todas sus formas y del 0,41% para las formas de STDR⁴.

Las sociedades científicas de oftalmología, en común acuerdo con las asociaciones de pacientes con DM, coinciden en recomendar el cribado con fotografías del fondo de ojo (retinografías) cada 1-2 años, dependiendo del riesgo del paciente de progresión a RD⁵⁻⁷.

Sin embargo, la mayoría de los programas de detección vigentes no consiguen llegar a realizar un control anual del fondo de ojo^{8,9}. Dadas las dificultades reales de aplicar las guías clínicas, las mismas sociedades científicas recomiendan el control bienal para aquellos pacientes con un buen control de la DM. Pero no existe consenso sobre qué quiere decir buen control. Para solventar este déficit, se han desarrollado diferentes algoritmos de predicción de RD, de forma que a su vez sirvan para definir qué pacientes evolucionarán a formas graves de RD a partir de las formas leves. El objetivo de la presente revisión es conocer qué algoritmos existen que sean de aplicación clínica actualmente.

Tipos de algoritmos de predicción actuales

Actualmente podemos dividir los distintos algoritmos de predicción existentes en dos grupos:

- Un primer grupo de algoritmos serían aquellos que a partir de imágenes de la retina intentan predecir la evolución de la RD de formas leves a más avanzadas. En este grupo, destaca el sistema RetMarker desarrollado por Cunha-Vaz *et al.*¹⁰, que se basa en el cambio del número de microaneurismas a nivel del polo posterior.
- Un segundo grupo de algoritmos se basa en los datos clínicos de los pacientes con DM, que predicen la aparición de RD leve o superior o bien de RD severa, o sea la forma STDR. En este grupo, los autores han desarrollado un algoritmo del primer sistema que predice la aparición de RD leve o superior.

Algoritmos basados en la imagen de la retina

Como hemos indicado en este tipo de algoritmos de predicción, destaca el desarrollado por Cunha-Vaz *et al.*, que desde el año 2009 viene trabajando en el estudio del *turnover* de los microaneurismas a nivel del polo posterior (retinografía 2A del estudio ETDRS que se corresponde con la retinografía de 30° centrada en la mácula) y su asociación con la aparición de edema macular diabético^{10,11}.

El grupo de estudio de Cunha-Vaz ha propuesto que la RD tiene tres formas de evolución diferentes o fenotipos¹².

- El fenotipo A sería aquellos pacientes que desarrollan RD a lo largo de los años de evolución de la DM, o sea, tendría una progresión lenta hacia la aparición de RD.
- Un segundo fenotipo tipo B sería más susceptible a una rotura de la barrera hematorretiniana y la aparición de formas húmedas o edematosas de la RD.
- Y finalmente, un tercer fenotipo o tipo C, vinculado a la obstrucción por microtrombosis o bien por oclusión capilar, que daría lugar a formas isquémicas de la RD¹³.

Por otro lado, se ha estudiado el *turnover* de los microaneurismas a nivel del polo posterior, tal y como hemos indicado, y ha asociado este *turnover* a la progresión de la RD. Esta progresión se vería

asociada a los diferentes fenotipos de manera distinta. En base a este *turnover*, han desarrollado un algoritmo de lectura automático de los cambios observados en el número de microaneurismas, mediante un sistema denominado RetMarkerDR®, que permite determinar los cambios en el número de microaneurismas de forma automática. Este cambio ha sido denominado con las siglas MAT, y se ha relacionado con la progresión de la RD a formas más graves, incluso con la formación de edema macular diabético^{14,15}.

Asimismo, la aplicación de este sistema de lectura a los tres fenotipos anteriormente definidos ha demostrado que el *turnover* de los microaneurismas es diferente en cada uno de ellos. Así, el fenotipo C se asoció con cambios más elevados del *turnover* y, a su vez, con pérdida de agudeza visual asociado a un aumento del área avascular foveal.

Algoritmos basados en los datos clínicos

Gracias a los estudios longitudinales como el *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT)-*Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications* (EDIC) *Research Group*¹⁶ y el *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS)¹⁷, sabemos que el mal control de la DM y la duración de esta son los factores de riesgo más importantes en el desarrollo de RD. Asimismo, el control estricto de la glicemia retarda en el tiempo la aparición de la RD o su evolución a formas más graves, en caso de que existan formas iniciales de RD. Otros factores de riesgo conocidos son la hipertensión arterial, el estado de la función renal y el tratamiento de la DM¹⁸⁻²⁰. Finalmente, en otros factores no hay consenso actualmente, como son los niveles o los tipos de lípidos o lipoproteínas^{21,22}.

Pero a pesar de conocer los factores de riesgo, aún no tenemos la certeza de en qué pacientes aparecerá RD, y si esta existe, cuáles serán los factores que incidan en su progresión. Por ello, se recomienda de forma cuasiunánime el control anual de la retina mediante retinografías, y en aquellos pacientes con buen control de la glicemia, controles bienales. Pero no se indica qué quiere decir buen control metabólico, qué niveles de HbA_{1c} son necesarios o cuál es la duración de la DM que podemos tener como límite para decidir un control bienal.

En los últimos años, han ido apareciendo estudios en los que se intenta predecir la aparición de RD en base a diferentes factores.

Seguidamente explicamos los cuatro algoritmos que se han desarrollado actualmente y que han sido validados en poblaciones

de pacientes con DM y que están en uso clínico o muy cercanos al mismo.

Algoritmo de predicción de Aspelund

El más extendido en su aplicación es el desarrollado por Aspelund *et al.* en Dinamarca²³. El algoritmo se construyó a partir de la base de datos de RD del departamento de oftalmología del Hospital Universitario de Aarhus, en Dinamarca. En la base de datos, existen datos clínicos de 5.199 pacientes durante 20 años que permitió probar el algoritmo de forma prospectiva.

El modelo proporciona un intervalo recomendado para el próximo cribado de fondo de ojo entre 6 y 60 meses, para poder detectar la presencia de STDR.

En el artículo de Aspelund del año 2011²³, se puede observar (en la figura 3 de dicho texto) la determinación del cribado en meses, en función de los siguientes factores de riesgo:

- Tipo de DM, tipo 1 o tipo 2: definen dos tablas diferentes, una para cada tipo de DM, en la que se incluyen los otros tres factores de riesgo para cada tabla.
- La duración de la DM entre menos de 5 y 40 años.
- El valor de la HbA_{1c} con valores en porcentaje de 6-12% en pasos de 1%.
- La tensión arterial sistólica, con valores de 120, 140, 160 y 180 mmHg.
- La presencia o no de RD no proliferativa.

Este algoritmo puede ser utilizado de forma gratuita en el sitio web que está disponible en: www.risk.is, donde se halla el algoritmo con el nombre RETINARISK®. El algoritmo de Aspelund *et al.* ha demostrado su eficacia en diferentes poblaciones, aparte de la de Dinamarca²³.

En España, Soto Pedre²⁴ estudió 508 pacientes con DM, la mediana de duración de la diabetes fue de diez años, el 87% tenía DM2 y el 3,1% desarrolló STDR antes de la siguiente visita de detección. El valor del área bajo la curva (AUC) fue de 0,74, y el gráfico de calibración mostró que el modelo tenía un buen ajuste.

En los Países Bajos, Van der Heijden *et al.*²⁵ probaron el algoritmo en 76 pacientes durante una media de 53 meses, demostrando una buena capacidad de discriminación con un valor de la AUC de 0,83 (intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,74-0,92). La incidencia de STDR ocurrió después de una media de 26 meses después

del tiempo de detección basado en el modelo en 67 pacientes (88,2%), si bien en nueve pacientes (11,8%), se había desarrollado STDR antes del tiempo de selección basado en el modelo.

Finalmente, en el Reino Unido, Lund *et al.*²⁶, en una muestra de 9.690 pacientes con DM seguida durante dos años, el algoritmo predijo la aparición de las etapas de RD con unos valores de la AUC de 0,7429 a 0,8030 para una población mixta de DM1 y DM2, y 0,8330 exclusivamente para personas con DM2.

Algoritmo de predicción de Scanlon

El segundo algoritmo utilizado es el desarrollado por Scanlon *et al.* en Gloucestershire, Reino Unido²⁷. En este algoritmo, los factores de riesgo se identificaron utilizando dos modelos de supervivencia mediante el sistema de Markov. Los datos se obtuvieron de: 12.790 pacientes con DM con factores de riesgo conocidos para construir los modelos de estimación de riesgo; 15.877 personas para validar la aceptación de la detección; y 17.043 personas para determinar los costos de uso de recursos de atención médica. Se desarrollaron dos modelos de estratificación de riesgo personalizado para diferenciar grupos con bajo y alto riesgo de desarrollar STDR.

El algoritmo utiliza como variables la edad actual de los pacientes, los niveles de HbA_{1c} y el colesterol sérico total.

En un estudio piloto, realizado por Smith *et al.* en Irlanda²⁸ en una muestra de 2.929 pacientes, se probaron los dos modelos, el de Aspelund *et al.*²³ y el de Scanlon *et al.*²⁷, y sus conclusiones son que ambos resultan aceptables para predecir la STDR con unos valores de la AUC de 0,74 para el modelo de Aspelund y 0,77 para el modelo de Scanlon.

Algoritmo de predicción de Broadbent

Este modelo, también conocido como el motor de cálculo de riesgo de Liverpool (*Liverpool Risk Calculation Engine*), fue desarrollado por Broadbent *et al.*²⁹. El algoritmo desarrolló un método de detección personalizado generalizable para permitir intervalos variables para personas con diabetes con alto y bajo riesgo de desarrollar STDR, a partir de los siguientes factores de riesgo:

- Nivel de RD.
- Duración de la DM1.
- Valor de la HbA_{1c}.
- Valor del colesterol.
- Valor de la tensión arterial sistólica.

- Sexo.
- Edad en el momento del diagnóstico de DM.

El análisis estadístico de este algoritmo encontró un valor de la AUC de 0,88 en la predicción de STDR, con unos valores de sensibilidad de 0,61 y especificidad de 0,93.

Este algoritmo fue testado en una población de pacientes con DM de Liverpool (Reino Unido), y ha sido publicado en forma de protocolo de actuación bajo el nombre de protocolo de detección individualizada de RD (ISDR, *Individualised Screening for Diabetic Retinopathy*)³⁰. El tamaño de la muestra fue de 4.460 pacientes. El objetivo de este estudio fue evaluar la seguridad y la relación costo-efectividad del cribado poblacional individualizado, de intervalo variable y basado en el riesgo en comparación con la atención habitual, con un amplio aporte de personas con diabetes. Este fue un estudio paralelo de dos brazos: uno con el seguimiento habitual del sistema de salud inglés y el otro mediante la aplicación de los intervalos dados por el algoritmo de Broadbent.

Respecto al objetivo primario, el resultado demostró que las tasas de asistencia en el primer seguimiento fueron equivalentes entre los dos brazos: 83,6% en el grupo de detección individualizada y 84,7% en el grupo control, no siendo las diferencias significativas. Respecto a la detección de STDR, no hubo diferencias entre ambos grupos. El ahorro de costes incremental por persona con cribado individualizado fue de 17,34 libras (£) (IC del 95%: 17,02-17,67) desde la perspectiva del Servicio Nacional de Salud, y de 23,11 £ (IC del 95%: 22,73-23,53) desde la perspectiva social, lo que representa una reducción del 21% en los costes generales del programa. En general, se requirieron un 43,2% menos de citas de detección en el brazo individualizado.

Algoritmo de predicción RETIPROGRAM

En el inicio de nuestros estudios, se determinó la incidencia y el grado de afectación de la RD en nuestra población, así como sus principales factores de riesgo. Desde el año 2007 hasta la actualidad, se han examinado 15.811 pacientes con DM2.

Se estudiaron un total de 19 factores de riesgo: edad actual, edad al diagnóstico de DM, sexo, tipo de DM, índice de masa corporal, duración de DM, tratamiento de DM, ser fumador, control de la hipertensión arterial, tasa de tensión diastólica, tasa de tensión sistólica, HbA_{1c} (%), creatinina, filtrado glomerular estimado medido por CKD-EPI, colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL, triglicéridos y microalbuminuria⁹.

De estos, se realizó un primer estudio estadístico determinando cuáles eran los más significativos para poder aplicar el modelo de ayuda al diagnóstico (CDSS, *clinical decision support system*).

De todos los factores de riesgo anteriormente citados, el modelo estadístico utilizado generó los siguientes factores como posibles para introducir en la construcción del algoritmo de predicción de RD:

- Edad actual.
- Sexo.
- Índice de masa corporal.
- Duración de DM2.
- Tratamiento de DM2.
- Control de la hipertensión arterial.
- HbA_{1c} (%).
- Tasa de filtración glomerular estimada, calculada a partir de la creatinina plasmática, utilizando la ecuación de colaboración epidemiológica de la enfermedad renal crónica (ecuación CKD-EPI).
- Microalbuminuria.

Se construyó un algoritmo de predicción basado en los CDSS, que computa el riesgo de un paciente de desarrollar RD en cualquiera de sus formas. El sistema clasifica a un paciente en una de dos clases (con/sin riesgo) y también proporciona un grado numérico de certeza en la predicción. El estudio estadístico utilizado para su construcción se basó en un bosque aleatorio difuso, que es una colección de árboles de decisión difusos, en la que cada nodo corresponde a un factor de riesgo y, a partir de él, salen ramas en forma de árbol con los diferentes factores de riesgo que se van añadiendo. Los mejores resultados en esta validación se obtuvieron con 100 árboles, con tres factores de riesgo seleccionados por nodo. Se puede encontrar una descripción más detallada del algoritmo en Saleh *et al.*³¹.

Construimos nuestro algoritmo (denominado RETIPROGRAM) a partir de una muestra de 2.323 pacientes con DM2, divididos en un conjunto de entrenamiento de 1.212 pacientes y un conjunto de prueba de 1.111 pacientes. El algoritmo se basó en un bosque aleatorio difuso. Se construyó un algoritmo con 200 árboles en el bosque y tres variables en cada nodo. Los resultados estadísticos del conjunto de prueba obtuvieron un valor de la AUC del 0,807%, sensibilidad del 80,67% y especificidad del 85,96%³² (Tabla 1).

Autor (Lugar)		Número de pacientes	AUC
Aspelund	Soto Pedre (España)	508	0,74
RETIRISK	Van der Heijden (Países Bajos)	76	0,83
5.199	Lund (Reino Unido)	9.690	0,74
	Smith (Irlanda)	2.929	0,74
Scanlon	Smith (Irlanda)	2.929	0,77
Broadbent		4.460	0,88
RETIPROGRAM	Training	2.323	0,85
Los autores del artículo	(Primera prueba piloto, Tarragona)	21.360	0,83
Los autores del artículo	(Segunda prueba piloto, Cataluña)	162.374	0,87

AUC: área bajo la curva.

Tabla 1. Comparación del área bajo la curva entre los distintos algoritmos publicados.

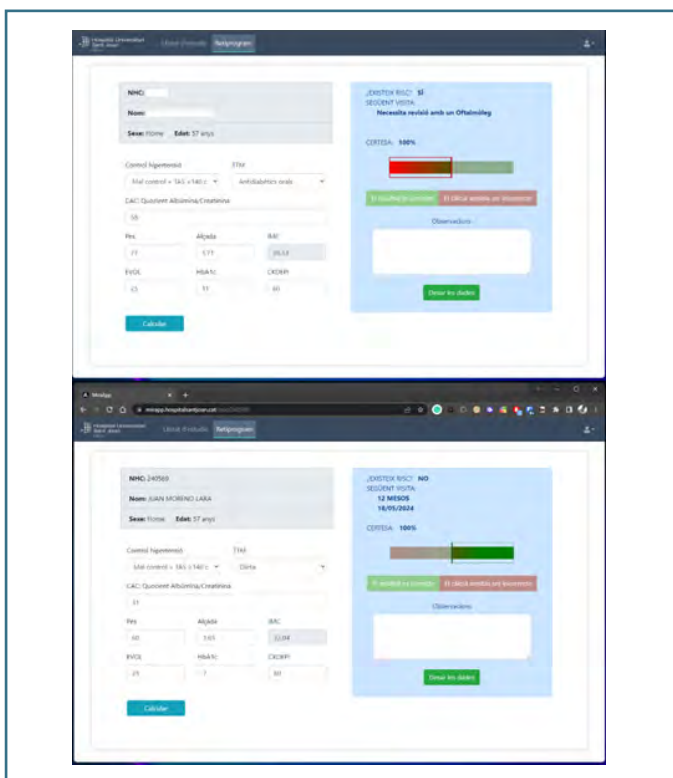


Figura 1. Imágenes que muestran riesgo de retinopatía diabética. **(A)** Paciente en riesgo elevado de retinopatía diabética, debe ser revisado por un oftalmólogo. **(B)** Paciente con bajo riesgo de retinopatía diabética, se puede hacer el siguiente examen a los 18 meses.

En la Figura 1, podemos observar la interfaz actual del algoritmo de predicción. En la parte izquierda, se deben introducir los valores

de los nueve factores de riesgo: edad, sexo, duración de la DM, tratamiento actual de la DM (dieta, oral, insulina), valores de HbA_{1c}, CDK-EPI, microalbuminuria, índice de masa corporal y el control de la hipertensión (este se obtiene a partir de los valores de tensión arterial sistólica y diastólica, adjudicando el sistema un valor de buen o mal control de la tensión arterial a partir de los datos introducidos). Seguidamente, el algoritmo indica la predicción de presencia de RD en porcentaje de certeza y cuándo se ha de hacer la próxima revisión.

Si el algoritmo calcula riesgo bajo, el sistema mostrará una barra con un rectángulo verde a la derecha, cuya longitud dependerá del nivel de certeza. Si el cálculo considera que el paciente está en riesgo de RD, la barra muestra un rectángulo rojo a la izquierda, cuyo tamaño también depende del nivel de certeza (cuanto mayor sea el riesgo, mayor será el rectángulo).

A partir de la construcción del algoritmo (RETIPROGRAM), se ha realizado una prueba piloto en 21.360 pacientes con DM2, dando como resultado un valor de AUC de 0,856, con una sensibilidad de 89,47%, una especificidad de 80,5%, un valor predictivo positivo de 76,47% y un valor predictivo negativo de 95,83% (datos no publicados). Y en un segundo estudio con datos retrospectivos de 139.658 pacientes con DM2 de Cataluña, los resultados fueron un valor de la AUC de 0,876, sensibilidad del 84%, especificidad del 88,5%, un valor predictivo positivo del 63,8% y un valor predictivo negativo del 95,8%³³.

Discusión

Los algoritmos desarrollados hasta la actualidad para detectar el riesgo de desarrollar RD se basan en diferentes técnicas estadísticas, porque tienen unos resultados de precisión similares. Así el algoritmo desarrollado por Aspelund *et al.* tiene una AUC entre 0,74 y 0,83; el de Scanlon, de 0,77; y el de Broadbent, de 0,88. Asimismo el desarrollado por los autores del presente artículo tiene una precisión entre 0,83 y 0,87.

Las diferencias entre los algoritmos es el tipo de RD que predicen, así los tres primeros se basan en el desarrollo de STDR, mientras que el que hemos desarrollado los autores del presente artículo determina el riesgo de desarrollar RD incluso en su forma leve, es decir, determinamos un mayor número de pacientes en riesgo de RD y, sobre todo, al detectar los pacientes en riesgo de desarrollar RD leve.

En estos pacientes, se podría influir en el desarrollo o progresión de esta a partir de la modificación de las diferentes variables de

	Aspelund	Scanlon	Broadbent	RETIPROGRAM
Edad actual				
Edad en el momento del diagnóstico de diabetes mellitus				
Sexo				
Duración de la diabetes				
Tratamiento de la diabetes				
Tensión arterial sistólica				
Tensión arterial diastólica				
Colesterol total				
HbA _{1c} en %				
Microalbuminuria				
Filtrado glomerular medido mediante CKD-EPI				
Índice de masa corporal				
Tipo diabetes mellitus				
Retinopatía diabética: sí o no				

Tabla 2. Factores de riesgo utilizados por cada algoritmo.

riesgo, como sería insistir en el control estricto de la glicemia o un mayor control de los valores de tensión arterial, evitando o enlenteciendo la RD leve.

Respecto a los factores de riesgo que evalúan cada algoritmo, los podemos ver en la Tabla 2, en la que observamos que la única variable común en los cuatro algoritmos son los niveles de HbA_{1c}, el resto varían en cada algoritmo. Aspelund utiliza cinco variables; Scanlon, solo tres; Broadbent, siete; y nuestro algoritmo, nueve (si bien introducimos la tensión arterial sistólica y la diastólica en el algoritmo, este calcula aquellos pacientes que considera con mal control de tensión arterial como variable en la ecuación).

Finalmente, solo el de Broadbent tiene en cuenta la presencia de RD como variable a tener en cuenta para predecir qué pacientes desarrollaran STDR (Tabla 2).

Conclusiones

La tecnología de la información basada en datos epidemiológicos puede facilitar la determinación individualizada de los intervalos de detección de la enfermedad ocular diabética. Las pruebas empíricas sugieren que este enfoque puede ser menos costoso que la detección anual convencional, sin comprometer la seguridad. El algoritmo determina el riesgo individual, y el intervalo de detección se determina individualmente en función del perfil de riesgo de cada persona. El algoritmo tiene potencial para ahorrar recursos sanitarios y horas de trabajo de los pacientes, ya que

reduce el número de visitas de detección para un número cada vez mayor de pacientes diabéticos en el mundo.

Bibliografía

1. Teo ZL, Tham YC, Yu M, Chee ML, Rim TH, Cheung N, *et al.* Global Prevalence of Diabetic Retinopathy and Projection of Burden through 2045: Systematic Review and Meta-analysis. *Ophthalmology*. 2021;128(11):1580-91.
2. Rojo-Martínez G, Valdés S, Soriguer F, Vendrell J, Urrutia I, Pérez V, *et al.* Incidence of diabetes mellitus in Spain as results of the nation-wide cohort di@bet.es study. *Sci Rep*. 2020;10(1):2765.
3. GBD 2019 Blindness and Vision Impairment Collaborators; Vision Loss Expert Group of the Global Burden of Disease Study. Causes of blindness and vision impairment in 2020 and trends over 30 years, and prevalence of avoidable blindness in relation to VISION 2020: the Right to Sight: an analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet Glob Health*. 2021;9(2):e144-60.
4. Romero-Aroca P, López-Gálvez M, Martínez-Brocca MA, Pareja-Ríos A, Artola S, Franch-Nadal J, *et al.* Changes in the Epidemiology of Diabetic Retinopathy in Spain: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Healthcare*. 2022;10(7):1318.
5. Wong TY, Sun J, Kawasaki R, Ruamviboonsuk P, Gupta N, Lansingh VC, *et al.* Guidelines on Diabetic Eye Care: The International Council of Ophthalmology Recommendations for Screening, Follow-up, Referral, and Treatment Based on Resource Settings. *Ophthalmology*. 2018;125(10):1608-22.
6. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 12. Retinopathy, Neuropathy, and Foot Care: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022;45(Supl 1):S185-94.
7. Pareja A, López M, coords. Manejo de las complicaciones oculares de la diabetes. Retinopatía Diabética y Edema Macular. Guías de Práctica

- Clínica de la SERV. [Internet]. 3ª ed. Sociedad Española de Retina y Vítreo (SERV); 2019. [Acceso Abr 2023]. Disponible en: https://serv.es/wp-content/pdf/guias/Guia_SERV_03_terceraRevision.pdf
8. Lee DJ, Kumar N, Feuer WJ, Chou CF, Rosa PR, Schiffman JC, *et al.* Dilated eye examination screening guideline compliance among patients with diabetes without a diabetic retinopathy diagnosis: the role of geographic access. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2014;2(1):e000031.
 9. Romero-Aroca P, De la Riva-Fernández S, Valls-Mateu A, Sagarra-Alamo R, Moreno-Ribas A, Soler N. Changes observed in diabetic retinopathy: eight-year follow-up of a Spanish population. *Br J Ophthalmol.* 2016;100(10):1366-71.
 10. Nunes S, Pires I, Rosa A, Duarte L, Bernardes R, Cunha-Vaz J. Microaneurysm turnover is a biomarker for diabetic retinopathy progression to clinically significant macular edema: findings for type 2 diabetics with nonproliferative retinopathy. *Ophthalmologica.* 2009;223(5):292-7.
 11. Bernardes R, Nunes S, Pereira I, Torrent T, Rosa A, Coelho D, *et al.* Computer-assisted microaneurysm turnover in the early stages of diabetic retinopathy. *Ophthalmologica.* 2009;223(5):284-91.
 12. Nunes S, Ribeiro L, Lobo C, Cunha-Vaz J. Three different phenotypes of mild nonproliferative diabetic retinopathy with different risks for development of clinically significant macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54(7):4595-604.
 13. Cunha-Vaz J, Ribeiro L, Lobo C. Phenotypes and biomarkers of diabetic retinopathy. *Prog Retin Eye Res.* 2014;41:90-111.
 14. Pappuru RKR, Ribeiro L, Lobo C, Alves D, Cunha-Vaz J. Microaneurysm turnover is a predictor of diabetic retinopathy progression. *Br J Ophthalmol.* 2019;103(2):222-6.
 15. Santos AR, Mendes L, Madeira MH, Marques IP, Tavares D, Figueira J, *et al.* Microaneurysm Turnover in Mild Non-Proliferative Diabetic Retinopathy is Associated with Progression and Development of Vision-Threatening Complications: A 5-Year Longitudinal Study. *J Clin Med.* 2021;10(10):2142.
 16. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Research Group; Lachin JM, White NH, Hainsworth DP, Sun W, Cleary PA, *et al.* Effect of intensive diabetes therapy on the progression of diabetic retinopathy in patients with type 1 diabetes: 18 years of follow-up in the DCCT/EDIC. *Diabetes.* 2015;64(2):631-42.
 17. Stratton IM, Kohner EM, Aldington SJ, Turner RC, Holman RR, Manley SE, *et al.* UKPDS 50: risk factors for incidence and progression of retinopathy in Type II diabetes over 6 years from diagnosis. *Diabetologia.* 2001;44(2):156-63.
 18. Hainsworth DP, Bebu I, Aiello LP, Sivitz W, Gubitosi-Klug R, Malone J, *et al.* Risk Factors for Retinopathy in Type 1 Diabetes: The DCCT/EDIC Study. *Diabetes Care.* 2019;42(5):875-82.
 19. Do DV, Han G, Abariga SA, Sleilati G, Vedula SS, Hawkins BS. Blood pressure control for diabetic retinopathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023;3(3):CD006127.
 20. Perais J, Agarwal R, Evans JR, Loveman E, Colquitt JL, Owens D, *et al.* Prognostic factors for the development and progression of proliferative diabetic retinopathy in people with diabetic retinopathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023;2(2):CD013775.
 21. Mozetic V, Pacheco RL, Latorraca COC, Riera R. Statins and/or fibrates for diabetic retinopathy: a systematic review and meta-analysis. *Diabetol Metab Syndr.* 2019;11:92.
 22. Zhou Y, Wang C, Shi K, Yin X. Relationship between dyslipidemia and diabetic retinopathy: A systematic review and meta-analysis. *Medicine.* 2018;97(36):e12283.
 23. Aspelund T, Thórnórisdóttir O, Ólafsdóttir E, Gudmundsdóttir A, Einarsdóttir AB, Mehlisen J, *et al.* Individual risk assessment and information technology to optimise screening frequency for diabetic retinopathy. *Diabetologia.* 2011;54(10):2525-32.
 24. Soto-Pedre E, Pinies JA, Hernaez-Ortega MC. External validation of a risk assessment model to adjust the frequency of eye-screening visits in patients with diabetes mellitus. *J Diabetes Complications.* 2015;29(4):508-11.
 25. Van der Heijden AA, Walraven I, Van 't Riet E, Aspelund T, Lund SH, Elders P, *et al.* Validation of a model to estimate personalised screening frequency to monitor diabetic retinopathy. *Diabetologia.* 2014;57(7):1332-8.
 26. Lund SH, Aspelund T, Kirby P, Russell G, Einarsson S, Pálsson O, *et al.* Individualised risk assessment for diabetic retinopathy and optimisation of screening intervals: a scientific approach to reducing healthcare costs. *Br J Ophthalmol.* 2016;100(5):683-7.
 27. Scanlon PH, Aldington SJ, Leal J, Luengo-Fernández R, Oke J, Sivaprasad S, *et al.* Development of a cost-effectiveness model for optimisation of the screening interval in diabetic retinopathy screening. *Health Technol Assess.* 2015;19(74):1-116.
 28. Smith JJ, Wright DM, Stratton IM, Scanlon PH, Lois N. Testing the performance of risk prediction models to determine progression to referable diabetic retinopathy in an Irish type 2 diabetes cohort. *Br J Ophthalmol.* 2022;106(8):1051-6.
 29. Eleuteri A, Fisher AC, Broadbent DM, García-Fiñana M, Cheyne CP, Wang A, *et al.* Individualised Screening for Diabetic Retinopathy (ISDR) Study Group. Individualised variable-interval risk-based screening for sight-threatening diabetic retinopathy: the Liverpool Risk Calculation Engine. *Diabetologia.* 2017;60(11):2174-82.
 30. Broadbent DM, Wang A, Cheyne CP, James M, Lathe J, Stratton IM, *et al.* Safety and cost-effectiveness of individualised screening for diabetic retinopathy: the ISDR open-label, equivalence RCT. *Diabetologia.* 2021;64(1):56-69.
 31. Saleh E, Błaszczyński J, Moreno A, Valls A, Romero-Aroca P, De la Riva-Fernández S, *et al.* Learning ensemble classifiers for diabetic retinopathy assessment. *Artif Intell Med.* 2018;85:50-63.
 32. Romero-Aroca P, Valls A, Moreno A, Sagarra-Alamo R, Basora-Gallisa J, Saleh Emran, *et al.* A Clinical Decision Support System for diabetic retinopathy screening: Creating a clinical support application. *Telemed J E Health.* 2019;25(1):31-40.
 33. Romero-Aroca P, Verges-Pujol R, Santos-Blanco E, Maarof N, Valls A, Mundet X, *et al.* Validation of a Diagnostic Support System for Diabetic Retinopathy Based on Clinical Parameters. *Transl Vis Sci Technol.* 2021;10(3):17.

Predicción progresión: OCT Y OCTA

Progression prediction: OCT & OCTA

R. Martín-Pinardel, J. Zarranz-Ventura

Resumen

La implementación de sistemas de inteligencia artificial en el contexto de la predicción de progresión de enfermedades oculares resulta clave para procesar de una manera rápida, objetiva y automatizada, toda la información que son capaces de brindar las imágenes de tomografía de coherencia óptica (OCT) y angiografía por OCT (OCTA). Una amplia variedad de estudios en distintas enfermedades oculares subraya la capacidad predictiva que estos sistemas ofrecen a la hora de predecir la progresión a etapas más graves de la enfermedad, lo que puede ayudar a una detección precoz y a una focalización de los esfuerzos.

Palabras clave: Inteligencia artificial. Progresión. OCT. OCTA.

Resum

La implementació de sistemes d'intel·ligència artificial en el context de la predicció de progressió de malalties oculars és clau per processar de manera ràpida, objectiva i automatitzada tota la informació que són capaços de brindar les imatges d'OCT i OCTA. Una àmplia varietat d'estudis en diferents malalties oculars subratlla la capacitat predictiva que aquests sistemes ofereixen a l'hora de predir la progressió a etapes més greus de la malaltia, cosa que pot ajudar una detecció precoç i una focalització dels esforços.

Paraules clau: Intel·ligència artificial. Progressió. OCT. OCTA.

Abstract

The implementation of artificial intelligence systems in the context of ocular disease progression prediction is key to quickly, objectively and automatically process all the information that OCT and OCTA images provide. A wide variety of studies in different ocular diseases underline the predictive power that these systems offer when it comes to the prediction of progression to more serious stages of the disease, which can allow an early detection and targeting of efforts.

Key words: Artificial intelligence. Progression. OCT. OCTA.

4.2. Predicción progresión: OCT Y OCTA

Progression prediction: OCT & OCTA

R. Martín-Pinardel¹, J. Zarranz-Ventura^{1,2}

¹Fundació de Recerca Biomedica Clínic-Institut d'Investigacions Biomediques August Pi i Sunyer (FCRB-IDIBAPS). Barcelona.

²Hospital Clínic de Barcelona. Universitat de Barcelona. Barcelona.

Correspondencia:

Rubén Martín-Pinardel

E-mail: rbtnmartinpinardel@gmail.com

Introducción

Dentro del *machine learning* (aprendizaje automático), el enfoque que más se ha aplicado en el campo de la oftalmología es el del aprendizaje supervisado, donde proporcionamos al modelo tanto las variables de entrada como las respuestas deseadas. Para ello, es necesario disponer de una gran base de datos, rica en información y bien etiquetada, que nos permita entrenar adecuadamente nuestro modelo, con el fin de predecir de manera consistente y generalizada la respuesta correcta.

Las bases de datos dentro de la oftalmología disponen de una amplia variedad de datos clínicos, aunque los recientes avances en generación de imágenes (OCT y OCTA) y en el procesamiento de las mismas han posibilitado la rápida inclusión de avanzados modelos de predicción que se aprovechan de estas nuevas imágenes tridimensionales de las estructuras o redes vasculares retinianas para aumentar la precisión de sus resultados.

El típico esquema a través del cual se llevan a cabo los modelos de predicción consiste en distribuir la base de datos en un subgrupo de entrenamiento y otro de test, existiendo una serie de estrategias, como la *cross-validation* (validación cruzada), para garantizar la independencia con respecto a la partición de datos de la evaluación de los resultados. A continuación, se lleva a cabo una selección de modelos, los cuales pueden ir desde complejas estructuras, como las redes neuronales, hasta regresiones lineales

más sencillas, buscando optimizar principalmente la capacidad de predicción, aunque en ocasiones puede primar la interpretabilidad del modelo.

En los últimos años, se han desarrollado modelos predictivos para predecir la progresión de una enfermedad ocular a grados mayores o el cambio de estadio. En la mayoría de los estudios, se incluían imágenes con el objetivo de aumentar la información anatómica, y aunque en algunas patologías se sigue utilizando en muchas ocasiones las retinografías, hay cada vez más estudios que incluyen las imágenes tridimensionales de OCT, siendo mucho más raro encontrar estudios que utilizan OCTA.

En estos estudios, se aplican diferentes modelos de *machine learning*, con el fin de predecir la progresión de una enfermedad ocular, existiendo una amplia variedad metodológica. Generalmente se procesan las imágenes de OCT u OCTA y se realiza una predicción, pudiendo realizarse todo en el mismo modelo, en dos etapas bien diferenciadas y con diferentes modelos (red neuronal para el procesamiento de imagen y regresiones para la predicción) o incluso añadir información clínica complementaria.

Métodos propuestos, áreas de aplicación y ejemplos

Una de las enfermedades oculares sobre la que más estudios han llevado a cabo modelos predictivos de progresión ha sido

la degeneración macular asociada a la edad (DMAE). Dentro de ella, existe una amplia literatura que modela la predicción de la progresión de las etapas precoces e intermedias a las etapas más avanzadas, como la DMAE neovascular o la atrofia geográfica.

En el caso de la progresión a DMAE neovascular, la mayoría de estudios evalúan cómo un ojo con DMAE precoz o intermedia progresa a su forma exudativa, aunque también hay algún estudio que predice en pacientes con DMAE neovascular ya en un ojo la progresión o no del ojo contralateral. En este caso, todos los estudios que se presentan han utilizado, para realizar dicha predicción, las imágenes de OCT en solitario o con algunos datos clínicos.

Los estudios presentan una amplia variabilidad metodológica, aunque se pueden diferenciar dos grandes subtipos: los estudios que mediante sistemas de inteligencia artificial (específicamente redes neuronales) procesan las imágenes OCT y directamente dan una predicción; y los que extraen marcadores anatómicos cuantitativos del procesamiento de las imágenes de OCT a través de sistemas automatizados y, junto con algunas variables clínicas, generan un modelo predictivo, usando como predictores dichas variables anatómicas y clínicas.

Yim *et al.*¹ propusieron en su estudio un sistema automatizado para predecir la progresión a DMAE neovascular del ojo contralateral en pacientes que ya estaban siendo tratados con anti-VEGF en un ojo. Para ello, recabaron los datos de una cohorte de pacientes en condiciones de práctica clínica real del Moorfields Eye Hospital de Londres (Reino Unido).

La idea consistía en generar un sistema capaz de predecir, a través del OCT basal del ojo contralateral, la conversión a DMAE neovascular o no del mismo. Por lo que implementaron una serie de redes neuronales convolucionales tridimensionales que procesaban el cubo de OCT entero, generando dos flujos de procesamiento que convergían en una predicción conjunta.

De manera simplificada, por una rama segmentaban el cubo de OCT, asignando clases a cada tejido y artefacto, y utilizaban dicho cubo segmentado como entrada para la siguiente red neuronal de clasificación, mientras que por la otra rama, la red neuronal de clasificación recibía directamente el cubo de OCT macular. Con este algoritmo, conseguían predecir la conversión a DMAE neovascular con un margen de seis meses del ojo contralateral con su OCT basal, utilizando como indicador de la conversión la detección de actividad neovascular (con un área bajo la curva [AUC] = 0,75) y la primera inyección (AUC = 0,89).

En un estudio similar, Russakoff *et al.*² emplearon un esquema de dos fases para predecir también la conversión a DMAE neovascular del ojo contralateral en pacientes tratados con anti-VEGF en un ojo. Procesaban el OCT basal del ojo contralateral, seleccionando solo el área del *B-scan* que va de la membrana limitante interna a la coroides (delineada como la membrana de Bruch más un *offset*), y a continuación aplicaban una red neuronal convolucional (VGG16 y *AMDNet model*) para predecir qué ojos desarrollaban actividad neovascular en los dos años siguientes, obteniendo un AUC de 0,89 a nivel de *B-scan* y 0,91 a nivel del cubo de OCT.

En los estudios descritos previamente, la imagen de OCT en sí se utilizaba como un *input* para el modelo, aunque muchos estudios emplean una metodología algo distinta. Así, Banerjee *et al.*³, Schmidt-Erfurth *et al.*⁴ y de Sisternes *et al.*⁵, extraían en primer lugar una serie de variables cuantitativas de las imágenes de OCT (número de drusas, volumen, reflectividad, etc.) mediante su procesamiento a través de sistemas automatizados (redes neuronales, sistemas de grafos, segmentación por umbral de intensidad, etc.), que a continuación utilizaban conjuntamente con algunas variables clínicas (edad, sexo, etc.) como predictores de un modelo de *machine learning*.

Algunos de los modelos utilizados en estos estudios eran el modelo de los riesgos proporcionales de Cox (AUC = 0,68)⁴, una regresión de Poisson con el uso de un *offset* temporal (AUC = 0,74)⁵, e incluso una red neuronal recurrente (AUC = 0,82 dentro de los tres primeros meses y AUC = 0,68 dentro de los 21 primeros meses en una cohorte de vida real externa)³. El objetivo era predecir la conversión de ojos con DMAE precoz o intermedia a DMAE neovascular.

Además, también se han llevado a cabo una serie de estudios para predecir o asignar distintos perfiles de riesgo de progresión a atrofia geográfica. En el artículo de Schmidt-Erfurth *et al.*⁴, utilizando la misma metodología descrita anteriormente, predecían la progresión de los ojos con DMAE intermedia a atrofia geográfica, obteniendo un AUC = 0,80.

Lad *et al.*⁶ describieron cómo una serie de variables derivadas de las imágenes de OCT (focos hiperreflectantes, pérdida de fotorreceptores, volumen de la retina neurosensorial, etc.) y algunas clínicas (edad) permitían asignar a los ojos a cuatro categorías de riesgo (bajo, promedio, por encima del promedio y alto riesgo) de progresión a atrofia geográfica al año y a los dos años mediante el uso de árboles de decisión clasificatorios.

Dentro del contexto de la atrofia geográfica, resulta de especial interés predecir la progresión de las placas de atrofia geográfica en pacientes con DMAE. Niu *et al.*⁷ desarrollaron un modelo predictivo para predecir las nuevas áreas de atrofia. Para ello, primero extraían de manera automática 19 variables cuantitativas (principalmente grosores de capas, reflectividades, drusas, tamaño y forma del área atrofiada) de los cubos de OCT para cada localización axial del *scan* (cada píxel de la reconstrucción del fondo de ojo, incluyendo su profundidad), para a continuación incluir todas estas variables en un modelo clasificador *random forest* (bosque aleatorio, compuesto por 100 árboles de decisión), que clasificaba cada uno de los píxeles del fondo de ojo según fuesen a desarrollar o no atrofia. Obtuvieron unos índices de Dice, entre la región con atrofia predicha y la observada para las localizaciones que no estaban previamente afectadas por la atrofia geográfica, de alrededor del 0,85, según el momento del seguimiento en el que se evaluó. Además, ordenaron las 19 variables según su importancia a la hora de contribuir a la predicción de la atrofia geográfica.

En otro estudio, Pfau *et al.*⁸ cuantificaron en cubos de OCT, mediante una red neuronal convolucional, los grosores de las capas de la retina en distintas localizaciones alrededor del área atrofiada, y con otra red neuronal convolucional, cuantificaron el área atrofiada. De forma que, a través de un análisis univariante, con un modelo de efectos mixtos, encontraron asociaciones significativas entre los grosores de las capas (a diferentes distancias del borde de la placa de atrofia) y el ritmo de progresión de atrofia geográfica. Además, obtuvieron mediante un modelo lineal multivariable de efectos mixtos una predicción de la raíz cuadrada del ritmo de progresión de atrofia geográfica, consiguiendo un valor del coeficiente de determinación del 0,125.

En otros estudios, no se han construido modelos predictivos *per se* para evaluar la progresión del área de atrofia geográfica, aunque se ha asociado con diferentes variables. Por ejemplo, Schmidt-Erfurth *et al.*⁹ cuantificaron mediante una red neuronal convolucional los focos hiperreflectantes en imágenes de OCT a lo largo de todo el volumen, y tras realizar un procesamiento para evitar que el brillo de los vasos sanguíneos en imágenes de OCT se confundiera con los focos hiperreflectantes, evaluaron la correlación de estos focos con las áreas de progresión de atrofia geográfica. De forma que observaron cómo la concentración de focos hiperreflectantes se correlacionaba de manera positiva con la progresión de atrofia y con la velocidad local de progresión.

Otros ejemplos de predicción de progresión a fases más avanzadas de enfermedades oculares sería la predicción de progresión de retinopatía diabética (RD) y del edema macular diabético (DME).

En un estudio, Sun *et al.*¹⁰ derivaron de las imágenes de OCTA del plexo capilar superficial (SCP) y del plexo capilar profundo (DCP), a través de la aplicación de filtros y técnicas de valor umbral (entre otras), los valores de la densidad vascular (VD), del área y circularidad de la zona avascular foveal (FAZ) y de la dimensión fractal (FD).

Seguidamente, realizaron un análisis univariante y multivariante con un modelo de los riesgos proporcionales de Cox de la relación entre las variables extraídas del OCTA en el momento basal y la progresión de la RD y el DME. Encontraron asociaciones significativas entre el área de la FAZ, la VD y la FD del DCP y la progresión de la severidad de la RD, así como una relación entre una menor VD del SCP y un mayor riesgo de desarrollo de DME. Además, estas mismas variables demostraron aumentar significativamente la capacidad predictiva de los modelos a la hora de discriminar la progresión de la RD y el desarrollo de DME.

Conclusión

En la literatura reciente, existe una amplia variedad de artículos científicos que describen modelos de inteligencia artificial que predicen la progresión de enfermedades oculares como la DMAE neovascular, la atrofia geográfica, la RD y el DME mediante el uso de imágenes de OCT y OCTA.

La capacidad predictiva de los modelos varía mucho entre enfermedades y metodologías, aunque en muchas ocasiones se alcanzan valores muy prometedores.

Además, el uso de técnicas de inteligencia artificial permite cuantificar de manera objetiva y precisa los marcadores anatómicos, así como procesar toda la información de una manera rápida y automatizada para ofrecer predicciones. Sin embargo, en la mayoría de casos, la implementación de estos modelos más allá de la cohorte de estudio parece aún lejana, debido a la falta de validación externa.

El interés en este tipo de estudios y modelos predictivos radica en la capacidad de detección temprana de las formas graves de las enfermedades oculares, lo cual puede derivar en un diagnóstico e inicio del tratamiento precoz que, a largo plazo, suele ofrecer mejores resultados finales. Además, el desarrollo de modelos pre-

dictivos de la progresión de las enfermedades oculares con una alta validez podría ayudar a focalizar los esfuerzos o la vigilancia en aquellos que fueran clasificados de mayor riesgo, lo que reduciría la carga asistencial en muchos casos.

Bibliografía

1. Yim J, Chopra R, Spitz T, Winkens J, Obika A, Kelly C, *et al.* Predicting conversion to wet age-related macular degeneration using deep learning. *Nat Med.* 2020;26(6):892-9.
2. Russakoff DB, Lamin A, Oakley JD, Dubis AM. Deep Learning for Prediction of AMD Progression: A Pilot Study. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 2019;60(2):712-22.
3. Banerjee I, De Sisternes L, Hallak JA, Leng T, Osborne A, Rosenfeld PJ, *et al.* Prediction of age-related macular degeneration disease using a sequential deep learning approach on longitudinal SD-OCT imaging biomarkers. *Sci Rep.* 2020;10(1):15434.
4. Schmidt-Erfurth U, Waldstein SM, Klimscha S, Sadeghipour A, Hu X, Gerendas BS, *et al.* Prediction of Individual Disease Conversion in Early AMD Using Artificial Intelligence. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 2018;59(8):3199-208.
5. De Sisternes L, Simon N, Tibshirani R, Leng T, Rubin DL. Quantitative SD-OCT Imaging Biomarkers as Indicators of Age-Related Macular Degeneration Progression. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 2014;55(11):7093-103.
6. Lad EM, Sleiman K, Banks DL, Hariharan S, Clemons T, Herrmann R, *et al.* Machine Learning OCT Predictors of Progression from Intermediate Age-Related Macular Degeneration to Geographic Atrophy and Vision Loss. *Ophthalmol Sci.* 2022;2(2):100160.
7. Niu S, De Sisternes L, Chen Q, Rubin DL, Leng T. Fully Automated Prediction of Geographic Atrophy Growth Using Quantitative Spectral-Domain Optical Coherence Tomography Biomarkers. *Ophthalmology.* 2016;123(8):1737-50.
8. Pfau M, Von Der Emde L, De Sisternes L, Hallak JA, Leng T, Schmitz-Valckenberg S, *et al.* Progression of Photoreceptor Degeneration in Geographic Atrophy Secondary to Age-related Macular Degeneration. *JAMA Ophthalmol.* 2020;138(10):1026-34.
9. Schmidt-Erfurth U, Bogunovic H, Grechenig C, Bui P, Fabianska M, Waldstein S, *et al.* Role of Deep Learning-Quantified Hyperreflective Foci for the Prediction of Geographic Atrophy Progression. *Am J Ophthalmol.* 2020;216:257-70.
10. Sun Z, Tang F, Wong R, Lok J, Szeto SKH, Chan JCK, *et al.* OCT Angiography Metrics Predict Progression of Diabetic Retinopathy and Development of Diabetic Macular Edema: A Prospective Study. *Ophthalmology.* 2019;126(12):1675-84.

Predicción respuesta a tratamientos

Prediction of treatment response

R. Martín-Pinardel, J. Zarranz-Ventura

Resumen

La inteligencia artificial aplicada al procesamiento de imágenes y datos clínicos permite generar sistemas que predicen la respuesta al tratamiento de distintos pacientes con diversas patologías oculares. De manera que los modelos pueden predecir el tratamiento requerido, la respuesta funcional e incluso la respuesta anatómica de los pacientes con una precisión elevada.

Palabras clave: Inteligencia artificial. Tratamiento. Perfiles de evolución. OCT.

Resum

La intel·ligència artificial aplicada al processament d'imatges i dades clíniques permet generar sistemes que prediuen la resposta al tractament de diferents pacients amb diverses patologies oculars. De manera que els models poden predir el tractament requerit, la resposta funcional i fins i tot la resposta anatòmica dels pacients amb una precisió elevada.

Paraules clau: Intel·ligència artificial. Tractament. Perfils d'evolució. OCT.

Abstract

Artificial intelligence applied to the processing of images and clinical data allows the generation of systems that predict the treatment response of different patients with various ocular pathologies. Thus, the models can predict the required treatment, the functional response and even the anatomical response of the patients with high precision.

Key words: Artificial intelligence. Treatment. Evolution profiles. OCT.

4.3. Predicción respuesta a tratamientos

Prediction of treatment response

R. Martín-Pinardel¹, J. Zarranz-Ventura^{1,2}

¹Fundació de Recerca Biomedica Clínic-Institut d'Investigacions Biomediques August Pi i Sunyer (FCRB-IDIBAPS). ²Hospital Clínic de Barcelona. Universitat de Barcelona. Barcelona.

Correspondencia:

Rubén Martín-Pinardel

E-mail: rbtnmartinpinardel@gmail.com

Introducción

La aplicación de técnicas de inteligencia artificial para la predicción de resultados en el campo de la oftalmología ha abierto la posibilidad de realizar una extensa investigación sobre las potenciales aplicaciones de los modelos predictivos.

El uso de los registros médicos electrónicos y la automatización gracias a la inteligencia artificial del procesamiento de imágenes, como el OCT, ha permitido generar grandes bases de datos (en ocasiones multicéntricas e internacionales) con una alta calidad de información que abren la puerta al desarrollo de potentes modelos predictivos.

En el capítulo 4.2, se ha descrito cómo hay ya una amplia variedad de artículos de investigación que han demostrado la capacidad de algunos modelos predictivos para predecir la progresión de enfermedades oculares o el cambio de estadio (degeneración macular asociada a la edad [DMAE] neovascular, atrofia geográfica, retinopatía diabética, edema macular diabético, etc.), mediante el uso de imágenes de tomografía de coherencia óptica (OCT) y angiografía por OCT (OCTA), aunque el alcance de estos modelos llega aún más lejos.

En la literatura reciente, existe una amplia variedad de estudios que predicen la respuesta al tratamiento que van a tener deter-

minados pacientes según la enfermedad y sus variables clínicas y anatómicas, prediciendo tanto la agudeza visual a largo plazo como el tratamiento requerido a lo largo del seguimiento o los posibles cambios anatómicos que sufrirán durante el tratamiento.

Dentro de los estudios que predicen la respuesta al tratamiento, encontramos aquellos que implementan modelos predictivos *per se* (set de entrenamiento y test) y los estudios que establecen asociaciones entre algunas variables clínicas y anatómicas con la respuesta al tratamiento de una serie de ojos, para así poder generar distintos perfiles de respuesta.

En la mayoría de los casos, los estudios implementan sistemas de inteligencia artificial que procesan principalmente las imágenes tridimensionales de OCT. El interés en este tipo de modelos de predicción de respuesta al tratamiento radica en la capacidad que brindan para individualizar el tratamiento mediante una mejor selección de pautas o fármacos que optimicen la respuesta funcional y anatómica de cada paciente.

Métodos propuestos, áreas de aplicación y ejemplos

En la literatura, existe una amplia variedad de metodologías a la hora de desarrollar modelos predictivos de respuesta a tratamien-

to, aplicadas a su vez a distintas enfermedades oculares, como la DMAE neovascular, el edema macular diabético y la oclusión de la vena central de la retina (entre otras). En los estudios que se evalúan en este capítulo, todos los pacientes recibieron como tratamiento inyecciones intravítreas de anti-VEGF.

Dentro de la DMAE neovascular, Bogunovic *et al.*¹ llevaron a cabo un estudio en el que procesaron la base de datos del ensayo clínico HARBOR para generar un modelo que predijese aquellos pacientes que iban a necesitar una carga de inyecciones alta (≥ 16 inyecciones) o baja (≤ 5 inyecciones) durante la fase de mantenimiento (desde el tercer mes hasta el mes 23), con pauta PRN (*pro re nata*).

Para ello, procesaron mediante algoritmos de inteligencia artificial (método de grafos, red neuronal) las imágenes de OCT durante la fase de carga, extrayendo una serie de marcadores anatómicos (fluido intrarretiniano [IRF], fluido subretiniano [SRF], grosor central de la retina, entre otros) en distintas regiones maculares (parafóvea, perifóvea, etc.), calculando tanto los valores absolutos en cada momento temporal como derivando el cambio de un mes a otro.

De manera que, con esta gran cantidad de variables cuantificadas en el momento basal y durante la fase de carga, así como los valores de la agudeza visual durante este periodo, crearon un modelo predictivo basado en un *random forest* (bosque aleatorio, compuesto por 1.000 árboles de decisión), que predecía con un área bajo la curva (AUC) = 0,7 y un AUC = 0,77 aquellos que iban a necesitar una baja y alta carga de inyecciones, respectivamente. Además, realizaron una selección de las variables con mayor influencia predictiva, obteniendo, entre otras, el volumen de SRF en la región central de 3 mm tras la fase de carga.

En un estudio más reciente, Bogunovic *et al.*² aplicaron una metodología similar usando también un *random forest* (con 2.000 árboles de decisión), y como predictores, la agudeza visual, la edad, el sexo y las variables anatómicas (IRF, SRF, desprendimiento del epitelio pigmentario [PED], focos hiperreflectantes y capa de fotorreceptores) cuantificadas de los cubos de OCT mediante redes neuronales, obteniendo sus valores en el momento basal, en la primera visita de seguimiento y en el cambio entre ambos momentos temporales para las regiones maculares centrales de 1 mm, el anillo parafoveal y el anillo perifoveal.

Sin embargo, los objetivos de los modelos predictivos en este caso eran distintos. En primer lugar, se quería predecir qué ojos

habían extendido y mantenido su intervalo entre inyecciones, al menos, a ocho semanas, obteniendo un AUC = 0,71 y mostrando como variables predictoras más importantes el SRF al primer mes en la región parafoveal y central de 1 mm. En segundo lugar, se quería predecir aquellos ojos que respondieron en términos de agudeza visual al tratamiento, los cuales se definieron mediante un análisis previo de la cohorte de estudio, obteniendo un AUC = 0,87 y mostrando como variables predictoras más importantes el IRF central de 1 mm basal y su cambio al primer mes.

En un estudio sobre la DMAE neovascular, Abbas *et al.*³ utilizaron las variables clínicas basales de edad, sexo, etnicidad y agudeza visual, así como las variables anatómicas cuantificadas (IRF, SRF, PED, entre otras) mediante redes neuronales de los cubos de OCT basales, para predecir qué ojos alcanzarían a los 12 meses una agudeza visual de 70 letras o más tras el tratamiento con anti-VEGF.

Como modelo predictivo optaron por usar la aplicación AutoML Tables, la cual automáticamente generó un modelo conjunto compuesto por 15 redes neuronales y 10 *gradient boosted* (potenciación del gradiente) en los árboles de decisión.

Con el fin de comparar el rendimiento del modelo automatizado AutoML con un modelo de *machine learning* (aprendizaje automático) construido manualmente, realizaron una selección de modelos para ver cuál se adaptaba mejor a su cohorte, obteniendo como resultado el modelo XGBoost (compuesto de árboles de decisión). Los resultados de ambos modelos predictivos fueron muy similares, alcanzando el modelo AutoML un AUC = 0,849, y el XGBoost, un AUC = 0,847.

Jack Fu *et al.*⁴ también implementaron unos modelos predictivos para predecir cómo los ojos con DMAE neovascular respondían en términos de agudeza visual al mes 12 desde el inicio del tratamiento anti-VEGF.

Para ello, utilizaron como variables predictivas la agudeza visual basal, durante la fase de carga (incluido el cambio entre momentos temporales), y las variables anatómicas (IRF, SRF, PED, entre otras) cuantificadas mediante una red neuronal en los OCT basales, durante la fase de carga (incluido el cambio entre momentos temporales).

A través de una regresión lineal, calcularon el coeficiente de determinación, para ver lo bien que se ajustaba la agudeza visual predicha y la observada, obteniendo en el modelo con todas las variables (el cual mostró ser el más preciso) un valor de 0,665.

Además, los autores llevaron a cabo una regresión logística no lineal para predecir los ojos que alcanzaban 70 letras o más a los 12 meses, y tras probar también con distintos sets de variables predictivas, encontraron que el modelo que incluía todas las variables obtenía un $AUC = 0,87$, aunque sorprendentemente el modelo que solo incluía las variables predictivas de agudeza visual alcanzó el mayor valor, con un $AUC = 0,89$.

Dentro del amplio abanico de estudios en el contexto de la predicción de respuesta a tratamiento, podemos encontrarlos sobre otro tipo de enfermedades oculares, como para la oclusión de la vena central de la retina. Por ejemplo, Vogl *et al.*⁵ llevaron a cabo un estudio en una cohorte de pacientes con oclusión de la vena central de la retina (tratados con inyecciones anti-VEGF), para ver la capacidad predictiva de su modelo de efectos mixtos a la hora de predecir la agudeza visual a los 12 meses de tratamiento.

Utilizando como variables predictivas el IRF y el SRF foveal y parafoveal, cuantificados mediante una red neuronal de segmentación en imágenes de OCT en cada momento temporal, construyeron un modelo de efectos mixtos para tener en cuenta, mediante los efectos aleatorios, la variabilidad y evolución de cada ojo individual.

Tras estimar los coeficientes de efectos fijos, y con el fin de crear un modelo predictivo, estimaron el efecto aleatorio y los valores de fluido futuros de cada ojo en base a visitas previas (las tres primeras visitas). De esta manera, el modelo era capaz de predecir la agudeza visual de cada ojo para tiempos futuros (a los 12 meses), obteniendo un coeficiente de determinación en el test set, después de las tres primeras visitas, de 0,658 a la hora de predecir la agudeza visual al mes 12.

Una serie de estudios también han examinado la predicción de respuesta a tratamiento en el edema macular diabético. Alryalat *et al.*⁶ desarrollaron un modelo predictivo para predecir qué ojos reducían su grosor central foveal en más de un 25% o, al menos, en 50 μm a los tres meses de la primera inyección anti-VEGF, es decir, aquellos que respondían bien al tratamiento. Para ello, utilizaron una red neuronal de segmentación para procesar las imágenes de OCT basales y, a continuación, otra red neuronal de clasificación (que recibía como *inputs* las imágenes de OCT segmentadas y normales), para predecir los que respondían bien al tratamiento, consiguiendo un $AUC = 0,81$ con el mejor de sus modelos.

En otro estudio, Liu *et al.*⁷ diseñaron un modelo que extraía 15 variables de las imágenes de OCT antes del tratamiento con anti-VEGF mediante un conjunto de redes neuronales.

Seguidamente, utilizaban estas variables anatómicas junto a otras variables clínicas (edad, sexo, agudeza visual basal, presión intraocular, entre otras) como variables predictivas de un modelo conjunto de modelos clásicos de *machine learning* (*random forest*, árboles de decisión, *support vector machines* [máquinas de vectores de soporte]), para predecir las respuestas al mes siguiente de la finalización de la fase de carga. De manera que una respuesta consistía en ver qué ojos habían experimentado una reducción del grosor central foveal de más de 50 μm , y por otro lado, qué ojos habían mejorado su agudeza visual en más de 0,1 en la medida del logaritmo del ángulo mínimo de resolución (LogMAR), consiguiendo un $AUC = 0,94$ y $AUC = 0,81$ en una validación externa, respectivamente.

En todos los ejemplos anteriores, los estudios llevaban a cabo un modelo predictivo *per se*, con una fase de test para comprobar la capacidad de predicción de los modelos. Sin embargo, en otro tipo de estudios, no siguen esta metodología, sino que llevan a cabo un estudio sobre las asociaciones entre las variables clínicas y anatómicas y los resultados tras el tratamiento, con el fin de establecer perfiles de evolución dentro de los pacientes que ayuden a la toma de decisiones.

Algunos ejemplos son los estudios de Chakravarthy *et al.*⁸ y el de Schmidt-Erfurth *et al.*⁹, en los cuales establecen que, en unas cohortes de pacientes con DMAE neovascular tratados con anti-VEGF, como aquellos pacientes con mayores fluctuaciones de cualquier fluido (IRF, SRF, PED) y mayores volúmenes medios de cualquier fluido durante la fase de mantenimiento, asocian peores agudezas visuales a los 24 meses de tratamiento, respectivamente.

Con el fin de obtener asociaciones precisas, llevaron a cabo la cuantificación de los fluidos mediante el uso de sistemas de inteligencia artificial en las imágenes de OCT. Más recientemente, un estudio a nivel nacional español de Martín-Pinardel *et al.*¹⁰ generó, en una cohorte de pacientes con DMAE neovascular tratados con anti-VEGF y con sus fluidos cuantificados mediante un sistema de inteligencia artificial validado en imágenes de OCT, una serie de perfiles de evolución al tratamiento de pacientes según sus características anatómicas en el momento basal y tras la fase de carga.

Conclusión

La inclusión de sistemas de inteligencia artificial en los estudios oftalmológicos, para procesar de una manera rápida, eficaz y objetiva el gran volumen de información que se deriva del se-

guimiento de un paciente, ha supuesto un gran avance a la hora de individualizar los tratamientos.

La literatura expuesta en este capítulo refleja la capacidad que los modelos predictivos presentan a la hora de predecir la respuesta al tratamiento en pacientes con diversas patologías oculares, obteniendo resultados muy prometedores.

Los resultados presentados abren la puerta a personalizar el tratamiento y el pronóstico de los pacientes, ya que demuestran el potencial de estos modelos para detectar ojos con alta actividad neovascular u ojos que responden al tratamiento, lo que permitirá una mejor selección de pautas o fármacos y un mejor asesoramiento individual, derivando a largo plazo en una mejor respuesta funcional y anatómica, y en una menor carga asistencial. Además, la generación de distintos perfiles de evolución de pacientes, según sus marcadores anatómicos en distintas etapas del tratamiento, puede ayudar a los oftalmólogos a una mejor toma de decisiones.

Bibliografía

1. Bogunović H, Waldstein SM, Schlegl T, Langs G, Sadeghipour A, Liu X, et al. Prediction of Anti-VEGF Treatment Requirements in Neovascular AMD Using a Machine Learning Approach. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2017;58(7):3240-8.
2. Bogunović H, Mares V, Reiter GS, Schmidt-Erfurth U. Predicting treat-and-extend outcomes and treatment intervals in neovascular age-related macular degeneration from retinal optical coherence tomography using artificial intelligence. *Front Med*. 2022;9:958469.
3. Abbas A, O'Byrne C, Fu DJ, Moraes G, Balaskas K, Struyven R, et al. Evaluating an automated machine learning model that predicts visual acuity outcomes in patients with neovascular age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2022;260(8):2461-73.
4. Fu DJ, Faes L, Wagner SK, Moraes G, Chopra R, Patel PJ, et al. Predicting Incremental and Future Visual Change in Neovascular Age-Related Macular Degeneration Using Deep Learning. *Ophthalmol Retina*. 2021;5(11):1074-84.
5. Vogl WD, Waldstein SM, Gerendas BS, Schlegl T, Langs G, Schmidt-Erfurth U. Analyzing and predicting visual acuity outcomes of anti-VEGF therapy by a longitudinal mixed effects model of imaging and clinical data. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2017;58(10):4173-81.
6. Alryalat SA, Al-Antary M, Arafa Y, Azad B, Boldyreff C, Ghnaimat T, et al. Deep Learning Prediction of Response to Anti-VEGF among Diabetic Macular Edema Patients: Treatment Response Analyzer System (TRAS). *Diagnostics*. 2022;12(2):312.
7. Liu B, Zhang B, Hu Y, Cao D, Yang D, Wu Q, et al. Automatic prediction of treatment outcomes in patients with diabetic macular edema using ensemble machine learning. *Ann Transl Med*. 2021;9(1):43.
8. Chakravarthy U, Havilio M, Syntosi A, Pillai N, Wilkes E, Benyamini G, et al. Impact of macular fluid volume fluctuations on visual acuity during anti-VEGF therapy in eyes with nAMD. *Eye*. 2021;35(11):2983-90.
9. Schmidt-Erfurth U, Mulyukov Z, Gerendas BS, Reiter GS, Lorand D, Weissgerber G, et al. Therapeutic response in the HAWK and HARRIER trials using deep learning in retinal fluid volume and compartment analysis. *Eye*. 2023;37(6):1160-9.
10. Martín-Pinardel R, Izquierdo-Serra J, De Zanet S, Parrado-Carrillo A, Garay-Aramburu G, Puzo M, et al. Artificial intelligence-based fluid quantification and associated visual outcomes in a real-world, multicentre neovascular age-related macular degeneration national database. *Br J Ophthalmol*. 2023;bjo-2022-322297. [Online antes de impresión].

5. OCULÓMICA

- 5.1. Aplicaciones en neurología: enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple
C. Bernal-Morales, J. Zarranz-Ventura 276
- 5.2. Enfermedades cardiovasculares: *screening* de la población general
X. Múgica, S. Gómez Sánchez, R. Cilla, S. Banderas García, R. Muñoz, X. Gràcia Aloy, Ml. Martínez Segura, A. Sánchez-Fortún Sánchez, MÀ. Pouplana Sardà, P. Campos Figueroa, R. Bouchikh El Jarroudi, A. Garcés, A. Sabala Llopart, F. Ortuño, I. Besada, JA. de Frutos, O. Estrada Cuxart, E. Isusquiza, S. Ruiz Bilbao 280
- 5.3. Enfermedades cardiovasculares: *diabetes mellitus*
J. Rosinés-Fonoll, J. Zarranz-Ventura 289

Aplicaciones en neurología: enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple

Applications in neurology: Alzheimer's disease, multiple sclerosis

C. Bernal-Morales, J. Zarranz-Ventura

Resumen

La oculómica utiliza técnicas de imagen, como la tomografía de coherencia óptica (OCT), la retinografía o la angiografía por OCT (OCTA), para detectar enfermedades neurológicas. Las imágenes retinianas pueden proporcionar información valiosa sobre los cambios estructurales y funcionales relacionados con estas enfermedades.

En el caso de la esclerosis múltiple, la OCT ha demostrado su utilidad tanto en el diagnóstico como para evaluar la progresión de la enfermedad. En cuanto a la enfermedad de Alzheimer, se ha observado que el adelgazamiento de la capa de fibras nerviosas medido por OCT está asociado con un mayor riesgo de demencia. Proyectos como AlzEye investigan el potencial de la oculómica para la detección temprana y el seguimiento de la enfermedad de Alzheimer. La oculómica también ha demostrado mejorar la estratificación del riesgo de accidente cerebrovascular mediante la evaluación de la vasculatura retiniana.

En conclusión, la oculómica es una herramienta muy prometedora para el diagnóstico temprano y el seguimiento de enfermedades neurológicas.

Palabras clave: Oculómica. Alzheimer. Esclerosis múltiple. OCT. Retinografía. Inteligencia artificial.

Resum

L'oculòmica utilitza tècniques d'imatge com ara l'OCT, la retinografia o l'OCTA per detectar malalties neurològiques. Les imatges retinianes poden proporcionar informació valuosa sobre els canvis estructurals i funcionals relacionats amb aquestes malalties.

En el cas de l'esclerosi múltiple, l'OCT ha demostrat la seva utilitat tant el diagnòstic com per avaluar progressió de la malaltia. Pel que fa a la malaltia d'Alzheimer, s'ha observat que l'aprimament de la capa de fibres nervioses mesurat per OCT està associat amb més risc de demència. Projectes com l'AlzEye investiguen el potencial de l'oculòmica per a la detecció precoç i el seguiment de la malaltia d'Alzheimer. L'oculòmica també ha demostrat millorar l'estratificació del risc d'accident cerebrovascular mitjançant l'avaluació de la vasculatura retiniana.

En conclusió, l'oculòmica és una eina molt prometedora per al diagnòstic precoç i el seguiment de les malalties neurològiques.

Paraules clau: Oculòmica. Alzheimer. Esclerosi múltiple. OCT. Retinografia. Intel·ligència artificial.

Abstract

Oculomics uses imaging techniques such as OCT, retinography, or OCTA to detect neurological diseases. Retinal images can provide valuable information about the structural and functional changes associated with these diseases.

In the case of multiple sclerosis, OCT has demonstrated its usefulness both for diagnosis and evaluation of disease progression. As for Alzheimer's disease, it has been observed that the thinning of the nerve fiber layer measured by OCT is associated with an increased risk of dementia. Projects like the AlzEye are investigating the potential of oculomics for the early detection and monitoring of Alzheimer's disease. Oculomics has also been shown to improve stroke risk stratification by assessing the retinal vasculature.

In conclusion, oculomics is a very promising tool for the early diagnosis and follow-up of neurological diseases.

Key words: Oculomics. Alzheimer. Multiple Sclerosis. Retinography. Artificial intelligence.

5.1. Aplicaciones en neurología: enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple

Applications in neurology: Alzheimer's disease, multiple sclerosis

C. Bernal-Morales^{1,2}, J. Zarranz-Ventura^{1,2}

¹Hospital Clínic de Barcelona. Universitat de Barcelona. Barcelona. ²Institut d'Investigacions Biomediques August Pi i Sunyer (IDIBAPS). Barcelona.

Correspondencia:

Carolina Bernal-Morales

E-mail: bernal@clinic.cat

Introducción

Las enfermedades neurológicas plantean desafíos importantes para los sistemas de atención médica en todo el mundo, y realizar una detección precoz y un seguimiento es crucial para una gestión eficaz. La retina proporciona una visión directa, sin necesidad de pruebas invasivas de la vascularización retiniana. Las imágenes retinianas pueden, por lo tanto, proporcionar información valiosa sobre los cambios estructurales y funcionales que ocurren, lo que puede ser indicativo de enfermedades sistémicas subyacentes, entre ellas, las enfermedades neurológicas.

La oculómica es una aplicación de la inteligencia artificial que implica la utilización de técnicas de imagen, como la OCT, la retinografía o la OCTA, para capturar imágenes de alta resolución de la retina e identificar biomarcadores de enfermedades sistémicas. Dos de las principales enfermedades neurológicas que han sido evaluadas en el contexto de la oculómica son la esclerosis múltiple y la demencia, especialmente la enfermedad de Alzheimer.

Áreas de aplicación en enfermedades neurológicas

El uso de tecnologías como la OCT se ha mostrado como una prueba efectiva para identificar casos de esclerosis múltiple y evaluar el riesgo de progresión de la enfermedad.

Algunos estudios ya demostraron que el grosor de la capa de fibras nerviosas medida por OCT era útil para distinguir pacientes sanos de pacientes con esclerosis múltiple, mientras que otros autores utilizaron redes neuronales artificiales en combinación con datos de OCT para diagnosticar la enfermedad¹⁻³.

Por otro lado, también se han aplicado técnicas de aprendizaje automático para identificar características específicas en las imágenes de OCT relacionadas con esta enfermedad, como en el trabajo de Montolio *et al*, donde demostraron que las técnicas de aprendizaje automático aplicadas a datos de OCT podían ayudar a establecer el diagnóstico de esclerosis múltiple y predecir su curso³.

Respecto a la enfermedad de Alzheimer, es un área de investigación muy potente en la actualidad, y ya existen trabajos poblacionales con OCT al respecto, como el trabajo de Mutlu *et al.*⁴ donde describieron que el adelgazamiento de la capa de fibras nerviosas medido por OCT se asociaba con un riesgo aumentado de demencia, incluyendo la enfermedad de Alzheimer o incluso el metaanálisis de Coppola *et al.*⁵, en el que se destacó el importante papel de la OCT para el análisis de la capa de fibras nerviosas en el seguimiento de la progresión de la enfermedad de Alzheimer y en la evaluación de la eficacia de los tratamientos.

Un proyecto destacado en este ámbito es el proyecto AlzEye, del Moorfields Eye Hospital de Londres, que tiene como objetivo investigar el potencial de la oculómica como herramienta para la detección precoz y el seguimiento de enfermedades neurológicas, en particular la enfermedad de Alzheimer⁶.

En él, se estudiarán más de 2 millones de retinografías y OCT de más de 250.000 pacientes atendidos durante diez años en el centro. Este estudio busca establecer posibles asociaciones entre los datos demográficos y sistémicos de los pacientes y los hallazgos en las imágenes. Los resultados iniciales del estudio sugieren que la oculómica tiene el potencial de ser una herramienta no invasiva y rentable para la detección temprana y el seguimiento de la enfermedad de Alzheimer. Sin embargo, se necesita más investigación para validar estos hallazgos y explorar el potencial de la oculómica en otras enfermedades neurológicas.

En general, el proyecto AlzEye destaca el potencial de la oculómica como un área prometedora de investigación en el campo de las enfermedades neurológicas y también cardiovasculares. A medida que avanza la investigación en este campo, se espera que se obtengan nuevos conocimientos y avances en el diagnóstico, pronóstico y tratamiento de estas enfermedades.

Por último, gracias a los *softwares* que se han desarrollado para evaluar y medir la vasculatura retiniana (por ejemplo, SIVA, VAMPIRE o IVA), se ha visto que las imágenes retinianas mejoran la discriminación y estratificación del riesgo de accidente cerebrovascular más allá de los factores de riesgo establecidos, como así demostraron Cheung *et al.*⁷ en un estudio, donde también concluyeron que los cambios microvasculares en la retina están relacionados con un mayor riesgo de accidente cerebrovascular en la población de estudio.

La aplicación de las técnicas de aprendizaje automático (*machine learning*) a estos bancos de datos de imágenes para la identi-

cación de marcadores de enfermedad es un área creciente de investigación en la actualidad.

Conclusión

La oculómica, que utiliza técnicas de imagen como la OCT, la retinografía o la OCTA, para establecer relaciones con parámetros de enfermedades sistémicas, ha demostrado ser una herramienta prometedora para la detección temprana y el seguimiento de enfermedades neurológicas, como la esclerosis múltiple o la enfermedad de Alzheimer.

Las imágenes retinianas de alta resolución proporcionan información sobre los cambios estructurales y funcionales relacionados con estas enfermedades. En particular, la OCT ha sido utilizado como herramienta principal de evaluación, tanto mediante cuantificaciones estructurales de la capa de fibras nerviosas como con los algoritmos de aprendizaje automático (*machine learning*) o aprendizaje profundo (*deep learning*). Así pues, la aplicación de técnicas de aprendizaje automático ha demostrado ser útil para identificar biomarcadores de estas enfermedades neurológicas.

En general, la oculómica ofrece un gran potencial para el futuro del diagnóstico, pronóstico y el seguimiento de las enfermedades neurológicas. La estandarización de los protocolos de imágenes, la validación de los biomarcadores de imágenes y la integración de la oculómica en la práctica clínica diaria, son algunas de las áreas clave para que, a medida que la investigación avanza en este campo, se obtengan nuevos conocimientos y avances que contribuyan a la gestión efectiva y temprana de las enfermedades neurológicas, mejorando así la calidad de vida de los pacientes.

Bibliografía

1. García-Martín E, Pablo LE, Herrero R, Satue M, Polo V, Larrosa JM, *et al.* Diagnostic ability of a linear discriminant function for spectral-domain optical coherence tomography in patients with multiple sclerosis. *Ophthalmology*. 2012;119(8):1705-11.
2. García-Martín E, Pablo LE, Herrero R, Ara JR, Martín J, Larrosa JM, *et al.* Neural networks to identify multiple sclerosis with optical coherence tomography. *Acta Ophthalmol*. 2013;91(8):628-34.
3. Montolio A, Martín-Gallego A, Cegoñino J, Orduna E, Vilades E, García-Martín E, *et al.* Machine learning in diagnosis and disability prediction of multiple sclerosis using optical coherence tomography. *Comput Biol Med*. 2021;133:104416.

4. Mutlu U, Colijn JM, Ikram MA, Bonnemaier PWM, Licher S, Wolters FJ, *et al.* Association of Retinal Neurodegeneration on Optical Coherence Tomography with Dementia: A Population-Based Study. *JAMA Neurol.* 2018;75(10):1256-63.
5. Coppola G, Di Renzo A, Ziccardi L, Martelli F, Fadda A, Manni G, *et al.* Optical coherence tomography in Alzheimer's disease: A meta-analysis. *PLoS One.* 2015;10(8):e0134750.
6. Wagner SK, Hughes F, Cortina-Borja M, Pontikos N, Struyven R, Liu X, *et al.* AlzEye: longitudinal record-level linkage of ophthalmic imaging and hospital admissions of 353 157 patients in London, UK. *BMJ Open.* 2022;12(3):e058552.
7. Cheung CYL, Tay WT, Ikram MK, Ong YT, De Silva DA, Chow KY, *et al.* Retinal microvascular changes and risk of stroke: The Singapore Malay eye study. *Stroke.* 2013;44(9):2402-8.

Enfermedades cardiovasculares: *screening* de la población general

Cardiovascular diseases: screening of the general population

X. Múgica, S. Gómez Sánchez, R. Cilla, S. Banderas García, R. Muñoz, X. Gràcia Aloy, Ml. Martínez Segura, A. Sánchez-Fortún Sánchez, MÀ. Pouplana Sardà, P. Campos Figueroa, R. Bouchikh El Jarroudi, A. Garcés, A. Sabala Llopart, F. Ortuño, I. Besada, JA. de Frutos, O. Estrada Cuxart, E. Isusquiza, S. Ruiz Bilbao

Resumen

La patología macular es aquella que afecta a la porción más importante de la retina, ya que en ella está el punto de mayor función visual, que se conoce como fovea.

Las nuevas técnicas de obtención de imágenes de la retina, como la tomografía de coherencia óptica (OCT) y la retinografía, permiten una visualización directa, no invasiva, y de gran resolución de las capas retinianas.

El objetivo de nuestro proyecto de inteligencia artificial (IA) y OCT macular AI4Ret (PI-20-113) es la creación de un *software* de IA basado en el aprendizaje profundo o *deep learning* (DL) que permita identificar biomarcadores para la predicción del riesgo cardiovascular a partir de imágenes de OCT macular. Las imágenes analizadas son OCT centradas en la mácula, obtenidas del global de la población estudiada en el servicio de oftalmología del Hospital Universitario Germans Trias i Pujol (HUGTiP).

Se ha desarrollado un modelo de IA basado en técnicas de DL que identifica los biomarcadores específicos de la hipertensión arterial (HTA), la diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) y la dislipemia en imágenes de OCT de pacientes sin patología macular, que pueden predecir un riesgo adicional de sufrir un evento cardiovascular.

Se ha obtenido una sensibilidad y especificidad del 84 y el 69% para la HTA, el 86 y el 67% para la DM2, y el 74 y 78% para la dislipemia. Estos resultados indican que los pacientes sin patología macular presentan alteraciones retinianas morfológicas, que son captadas por el modelo de IA, y que podrían mostrar un riesgo elevado de sufrir alteraciones metabólicas, elevando el riesgo de sufrir un evento cardiovascular.

Palabras clave: Enfermedades cardiovasculares. Factores de riesgo. Enfermedad cerebrovascular. Imágenes maculares de OCT. Inteligencia artificial. Biomarcadores OCT.

Resum

La patologia macular és aquella que afecta a la porció més important de la retina ja que en aquesta existeix el punt de major funció visual que es coneix com fòvia.

Les noves tècniques d'obtenció d'imatges de la retina, com la tomografia de coherència òptica (OCT) i la retinografia, permeten una visualització directa, no invasiva, i de gran resolució de les capes retinianes.

L'objectiu del nostre projecte d'Intel·ligència artificial i tomografia de coherència òptica macular AI4Ret (PI-20-113) és la creació d'un *software* d'Intel·ligència artificial (IA) basat en el *deep learning* (DL) que permeti identificar biomarcadors per la predicció del risc cardiovascular a partir d'imatges d'OCT macular. Les imatges analitzades són OCT centrades a la màcula, obtingudes del global de la població estudiada en el servei d'oftalmologia de l'Hospital Universitari Germans Trias i Pujol (HUGTiP).

S'ha desenvolupat un model d'IA basat en tècniques de DL que identifica els biomarcadors específics de la hipertensió arterial (HTA), diabetis *mellitus* tipus 2 (DM2) i dislipèmia en imatges OCT de pacients sense patologia macular, que poden predir un risc addicional de patir un esdeveniment cardiovascular.

S'ha obtingut una sensibilitat i una especificitat del 84 i 69% per la HTA, 86 i 67% per la DM2 i 74 i 78% per la dislipèmia. Aquests resultats indiquen que els pacients sense patologia macular presenten alteracions retinianes morfològiques que són captades pel model d'IA, i que podrien mostrar un risc elevat de patir alteracions metabòliques, elevant el risc de patir un esdeveniment cardiovascular.

Paraules clau: Malalties cardiovasculars. Factors de risc. Malaltia cerebrovascular. Imatges maculars d'OCT. Intel·ligència artificial. Biomarcadors OCT.

Abstract

Macular pathologies affect the fovea, the most important area of the retina for visual function. New retinal imaging techniques, such as optical coherence tomography (OCT) and retinography, allow direct, non-invasive, high-resolution visualization of the retinal layers. The aim of the artificial intelligence and macular optical coherence tomography (OCT) project AI4Ret (PI-20-113) is the creation of an artificial intelligence (AI) software based on deep learning (DL) to identify biomarkers for cardiovascular risk prediction from macular OCT images. AI4Ret has curated a dataset of macula-centered OCT images from the overall population attended by the ophthalmology department of the Hospital Universitario Germans Trias i Pujol (HUGTiP).

Then, a deep learning model has been trained to identify specific biomarkers of arterial hypertension (AHT), type 2 diabetes *mellitus* (DM2), and dyslipidemia in OCT images of patients without macular pathology. These factors could be a predictor for an additional risk from suffering a cardiovascular event.

Currently, the model achieves a sensitivity and specificity of 84% and 69% for AHT, 86% and 67% for DM2, and 74% and 78% for dyslipidemia. Thus, patients without macular pathology present retinal alterations that the AI model detects. Their presence could mean a higher risk of metabolic alterations and a higher probability of suffering a cardiovascular event.

Key words: Cardiovascular disease. Risk Factors. Cerebrovascular disease. Macular OCT images. Artificial intelligence. OCT Biomarkers

5.2. Enfermedades cardiovasculares: *screening* de la población general

Cardiovascular diseases: screening of the general population

X. Múgica¹, S. Gómez Sánchez², R. Cilla¹, S. Banderas García², R. Muñoz³, X. Gràcia Aloy³, Ml. Martínez Segura⁴, A. Sánchez-Fortún Sánchez², MÀ. Pouplana Sardà², P. Campos Figueroa², R. Bouchikh El Jarroudi², A. Garcés², A. Sabala Llopart², F. Ortuño³, I. Besada¹, JA. de Frutos¹, O. Estrada Cuxart⁵, E. Isusquiza¹, S. Ruiz Bilbao²

¹ULMA Medical Technologies. Departamento de Desarrollo. Oñati, Gipuzkoa. ²Servicio de Oftalmología. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol (HUGTiP). Badalona. Barcelona. ³Dirección de Sistemas de Información. HUGTiP. Badalona. Barcelona. ⁴Grup de Recerca en Innovació, Economia de la Salut i Transformació Digital. Instituto de Investigación Germans Trias i Pujol (IGTP). ⁵Direcció d'Estratègia Assistencial i d'Innovació. HUGTiP. Badalona. Barcelona.

Correspondencia:

Susana Ruiz-Bilbao

E-mail: sruiz.germanstrias@gencat.cat

Introducción

Las enfermedades cardiovasculares son la primera causa de muerte a nivel mundial, según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS)¹. La prevalencia de la hipertensión arterial (HTA) supera el 60% en mayores de 60 años². La Diabetes *Mellitus* tipo 2 (DM2) tiene una prevalencia del 13,3% en los mayores de 18 años³ y la dislipemia tiene una prevalencia de casi el 25%⁴ en la población adulta a nivel nacional. Una detección temprana posibilita un manejo correcto de estas enfermedades, con el objetivo de prevenir futuros accidentes cardiovasculares como el infarto agudo de miocardio y el accidente cerebrovascular.

Las calculadoras de riesgo cardiovascular (RCV), como SCORE⁵, el *Framingham Risk Score*⁶ o REGICOR⁷, se crean mediante el análisis de grandes cohortes para identificar factores de riesgo, desarrollar modelos matemáticos y construir herramientas de cálculo validadas en poblaciones clínicas. Una de sus principales limitaciones

es su falta de precisión, ya que se basan en modelos matemáticos que no pueden tener en cuenta todas las variables individuales de cada paciente, y tampoco pueden predecir con precisión los eventos cardiovasculares en un individuo específico, pues solo estiman el riesgo de la población general^{8,9}.

Frente a las calculadoras de RCV, los métodos basados en el análisis de imagen médica pueden proporcionar una evaluación más precisa y detallada del estado cardiovascular de un paciente⁹. Procedimientos invasivos, como la angiografía por catéter, han sido sustituidos paulatinamente por otras técnicas como tomografía axial computerizada (TAC), la resonancia magnética nuclear (RMN), la ecocardiografía o la ecografía Doppler de troncos supraaórticos, para detectar enfermedad coronaria y vascular en los últimos tiempos¹⁰⁻¹³.

Frente a las calculadoras de RCV, los métodos basados en el análisis de imagen médica pueden proporcionar una evaluación más precisa y valiosa sobre la presencia de enfermedades cardiovasculares y factores de riesgo cardiovascular (FRCV)¹⁴.

Sin embargo, también pueden ser costosos y no están ampliamente disponibles. Por lo tanto, se necesita una alternativa no invasiva y más accesible para la detección temprana de enfermedades cardiovasculares y factores de riesgo cardiovascular.

El ojo es una ventana que, de forma directa, a través de su capa más interna, la retina, nos puede proporcionar información sobre el estado de salud del sistema cardiovascular. Las arterias de la retina comparten características anatómicas y fisiológicas con los vasos del riñón, el cerebro y el corazón, por tanto, la afectación retiniana debida a FRCV, como la hipertensión, la DM y la dislipidemia, representarán un reflejo de la afección en estos órganos. Estos FRCV inducen disfunción endotelial, con la consiguiente vasoconstricción y reducción del flujo sanguíneo.

Esta descrito que la severidad de las anomalías del fondo de ojo puede ser predictoras de la gravedad en pacientes hipertensos¹⁵. Los cambios en el diámetro vascular de la retina también se han asociado de forma independiente con la incidencia de accidente cerebrovascular, enfermedades cardiovasculares, mortalidad e insuficiencia renal¹⁶.

El fondo de ojo de pacientes hipertensos presenta cambios en la retina que incluyen signos típicos, tales como aplastamiento en los cruces arteriovenosos, estrechamiento arteriolar¹⁷⁻¹⁹, microaneurismas, hemorragias intrarretinianas, exudados algodonosos y edema de papila. De hecho, en el OCT macular, se observa una disminución del grosor en diferentes capas de la retina²⁰. Se ha demostrado que estos cambios confieren un riesgo más elevado de sufrir daño orgánico a nivel del corazón, el riñón, el cerebro, el ojo, la vasculatura periférica y la incidencia de eventos cardiovasculares²¹.

Sin embargo, no hay criterios definidos que establezcan la utilidad del cribado poblacional con retinografía en aquellos pacientes con HTA bien controlada, ya que se ha constatado en los últimos años, en diferentes estudios, que el fondo de ojo, en los cribados en estadios iniciales, tiene un alto grado de interpretación subjetiva entre diferentes evaluadores, aun siendo expertos, y por tanto, no es reproducible²².

Es por ello que el fondo de ojo, en pacientes con HTA, no se solicita como cribado, sino cuando existe un mal control o complicaciones derivadas de la HTA (grados 2 y 3), como puede ser la nefropatía y ante la presencia de crisis hipertensivas arteriales graves (grado 4).

La OCT es una herramienta de imagen no invasiva para el diagnóstico y la exploración de las estructuras en la retina, mediante la obtención de cortes transversales de alta resolución de las diferentes capas de la retina que, una vez apilados, permiten una exploración tridimensional a una escala cuasicelular. En la actualidad, se considera a la OCT la herramienta principal para el diagnóstico no solo de enfermedades que afecten a la retina, sino también para la detección de aquellos hallazgos retinianos secundarios a patologías sistémicas.

En los últimos años, varios artículos han constatado cambios en los OCT de pacientes hipertensos²³. Algunos grupos han encontrado adelgazamiento en la capa de fibras nerviosas retiniana, la reducción del volumen macular total y las capas de células ganglionares en casos de HTA^{24,25}. También se ha visto que la ateromatosis subclínica en la porción común de la carótida²⁶ o el hábito tabáquico²⁷ tienen efectos a nivel del grosor macular y la capa de fibras nerviosas retiniana.

De esta manera, el desarrollo de un modelo de IA capaz de identificar biomarcadores a través de retinografías digitales y OCTs permitiría la identificación del daño orgánico en ausencia de cualquier síntoma clínico. Esta solución nos brindará potencialmente nuevas estrategias destinadas a revertir o retrasar la progresión de la enfermedad cardiovascular y prevenir futuros eventos clínicos.

La identificación de biomarcadores específicos de los factores de riesgo cardiovasculares mediante modelos de IA de análisis de imagen médica, permitirá comenzar con el tratamiento precozmente, reduciendo así el riesgo de padecer eventos con alta morbilidad, como el ictus y el infarto de miocardio.

El objetivo del proyecto AI4Ret es llevar a cabo la predicción de la presencia de factores de riesgo cardiovascular a partir de imágenes de la retina. Este capítulo presenta los primeros resultados de la fase inicial de este proyecto en la predicción de factores de riesgo cardiovasculares, como son la diabetes, la HTA y la dislipidemia a partir de imágenes de retina.

Material y método

Extracción de datos

La base de datos proviene del servicio de oftalmología del HUGTiP, e incluye el sexo, la edad, los FRCV registrados y los volúmenes de OCT adquiridos con el DRI OCT Triton de Topcon, mediante

una recolección retrospectiva, conteniendo un conjunto parcial de las imágenes adquiridas desde 2011 hasta 2020.

Limpieza y anotación de los datos

La base de datos contiene un total de 2509 imágenes de OCT pertenecientes a 380 pacientes, de los cuales se disponen las etiquetas con los FRCV de 274 pacientes. Asimismo, se han aplicado varios filtros de limpieza en los datos, de tal manera que se obtiene una base de datos final de 1.832 imágenes. Estos filtros consisten en la eliminación de aquellos estudios incompletos, es decir, en los que falta la imagen OCT de algún ojo. Además, se han eliminado los estudios repetidos del mismo día de cada paciente, dejando únicamente el estudio con la fecha más tardía, asumiendo que debería ser la de mejor calidad. Una vez se ha limpiado la base de datos, se ha comenzado con la anotación de las imágenes en la plataforma de anotación de ULMA (Figura 1). El primer paso es clasificar aquellas imágenes con una calidad suficiente como para realizar un diagnóstico correcto sobre las mismas.

Además, se ha anotado la presencia de patología macular junto con el etiquetado de alteraciones intrarretinianas, alteraciones en la retina externa y en la interfase vitreomacular. Por último, también se ha anotado la presencia de diversas patologías, entre

las cuales encontramos: degeneración macular asociada a la edad (DMAE) (seca y húmeda), edema macular diabético (EMD), edema macular por oclusión venosa, coriorretinopatía serosa central, desprendimiento de retina, tracción vitreomacular, membrana macular epirretiniana y agujero macular (lamelar o espesor completo).

En la Figura 2, se puede observar el proceso de limpieza de la muestra inicial, hasta obtener las 324 imágenes OCT que se utilizarán para el desarrollo de los experimentos, las cuales pertenecen a 125 pacientes sin patología macular diagnosticada y con buena calidad de imagen, diagnosticadas por oftalmólogos especialistas.

La distribución de sexos de los pacientes del conjunto es: 55% mujeres y 45% hombres. La edad de los pacientes se encuentra entre los 22 y 89 años, con una media de edad de 60 ± 16 años.

Análisis exploratorio de los datos y de las anotaciones

Se disponen los FRCV de 274 pacientes del total de 352. Las prevalencias de los factores de riesgo son las siguientes: 52% HTA, 16% cardiopatías, 21% insuficiencia renal crónica, 5% DM1, 35% DM2, 57% dislipemia, 39% obesidad y 7% ictus.

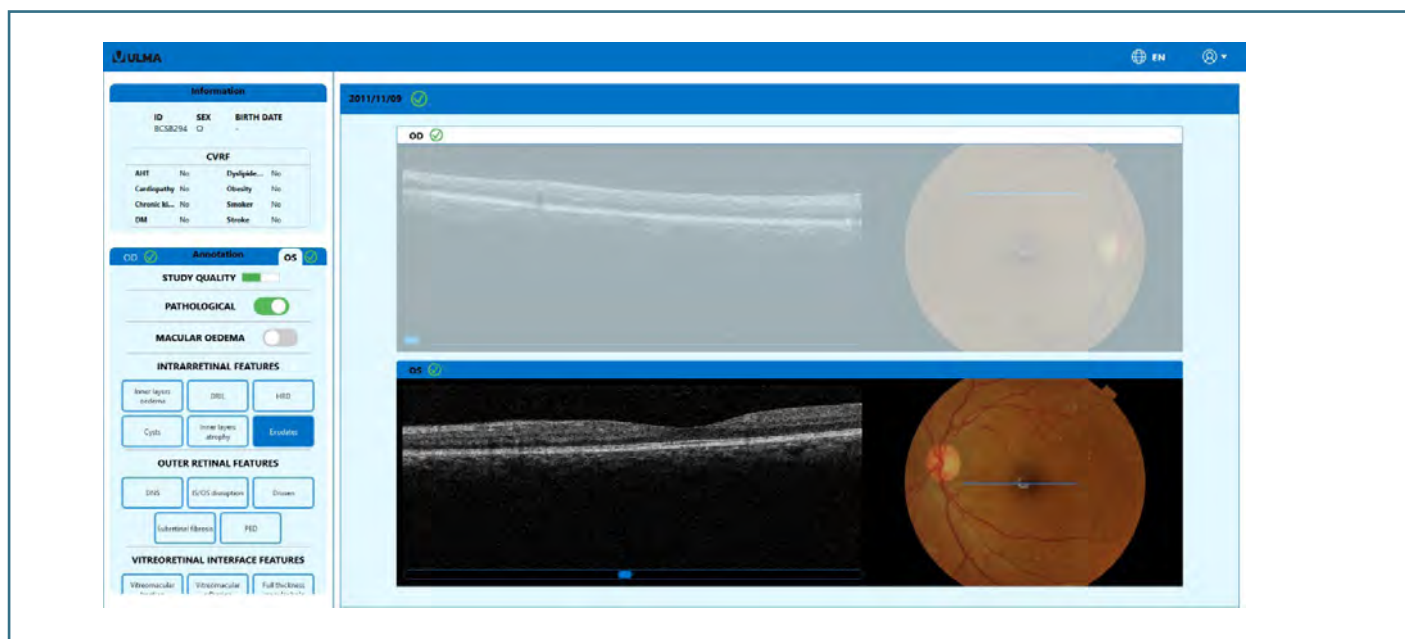


Figura 1. Plataforma de anotaciones AI4Ret.

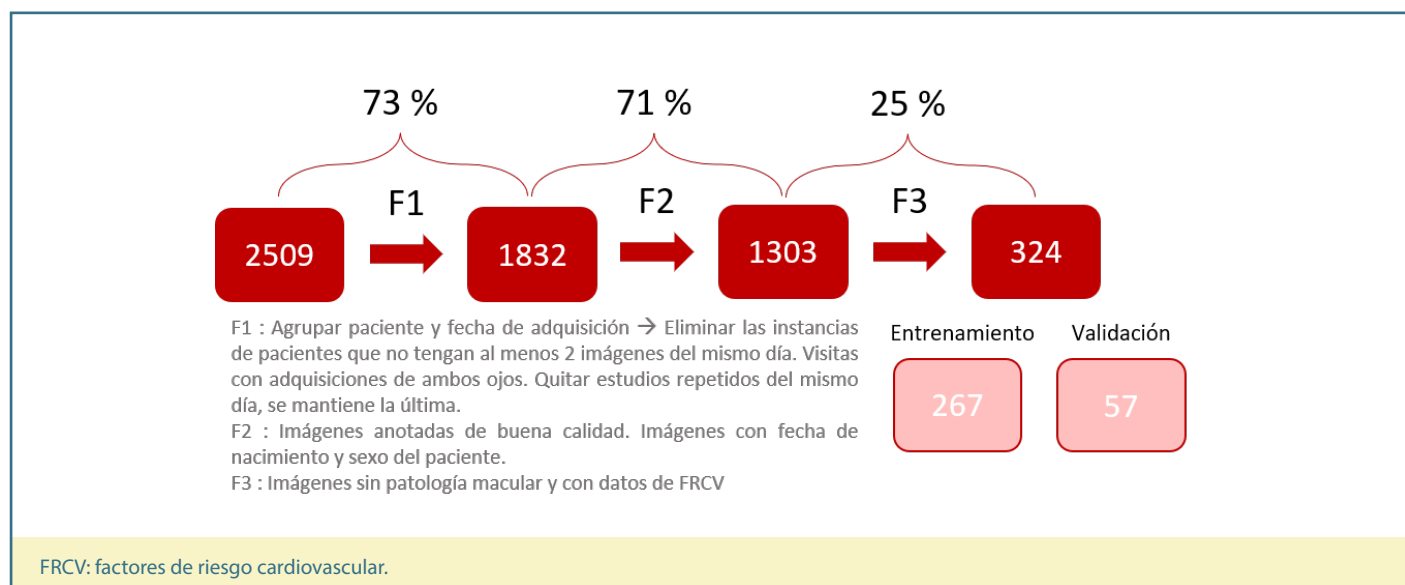


Figura 2. Criterios de exclusión para la limpieza del conjunto de tomografía de coherencia óptica.

Uno de los factores de riesgo que más condicionan estas prevalencias es la obesidad. Entre los pacientes con obesidad (106 de 274), las prevalencias aumentan hasta el 68% en HTA, el 21% en cardiopatías, el 30% en insuficiencia renal crónica, el 5% en DM1, el 52% en DM2, el 70% en dislipemia y el 11% en ictus. Estas prevalencias representan un incremento entre un 150 y un 200% sobre las prevalencias de los pacientes no obesos, en todos los valores, excepto en la DM1, en la cual se mantiene una prevalencia similar, debido a su origen de factor genético.

Conjunto de datos

De cara a llevar a cabo una primera estimación de los FRCV, se han extraído de la base de datos las imágenes anotadas como sanas, sin patologías. En total, se han seleccionado 324 imágenes de 125 pacientes. Este conjunto se ha dividido en dos subconjuntos de imágenes: el 80% de los pacientes (267 imágenes) para entrenamiento y el 20% restante para validación (57 imágenes).

Preprocesado de las imágenes

Las OCT han sido preprocesadas utilizando la librería MONAI, la cual integra funcionalidades para su uso con imágenes médicas. El *pipeline* de preprocesamiento se muestra en la Figura 3.

Una vez terminado el preprocesamiento, se disponen de 324 OCT con resolución $64 \times 64 \times 64$ (*b-scan* $\times$ *a-scan* $\times$ profundidad).

En cuanto a los FRCV, se disponen los datos de presencia de HTA, DM1, DM2, dislipemia, hábito de fumar y obesidad de cada paciente. Se han escogido únicamente la HTA, la DM2 y la dislipemia como factores de riesgo para la predicción, debido a que estas etiquetas están balanceadas. La DM1, la obesidad y el hábito tabáquico, se han descartado debido a que ninguna de ellas alcanza como positivos el 10% de todo el conjunto, y por lo tanto, se utilizarían muy pocas imágenes para el entrenamiento del modelo, y aún menos para la validación del mismo. Teniendo en cuenta lo mencionado, la distribución de los FRCV utilizados en el modelo los podemos ver en la Tabla 1.

Arquitectura de red convolucional

Se ha utilizado EfficientNet en su variante B0, la cual se ha adaptado a los requisitos 3D del experimento y se ha entrenado con imágenes de resolución $64 \times 64 \times 64$. El modelo se entrena conjuntamente con las etiquetas de HTA, DM2 y dislipemia, la cual obtiene como salida la predicción de cada una de ellas a partir de redes lineales independientes. La última activación de la red es una función sigmoide, la cual devuelve una salida con valores entre 0 y 1 (Figura 4).

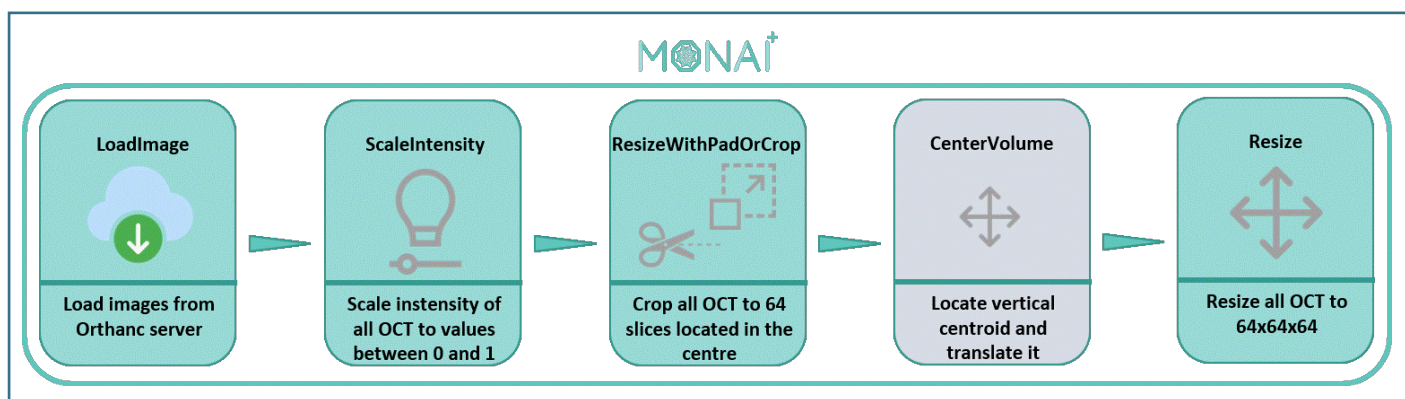
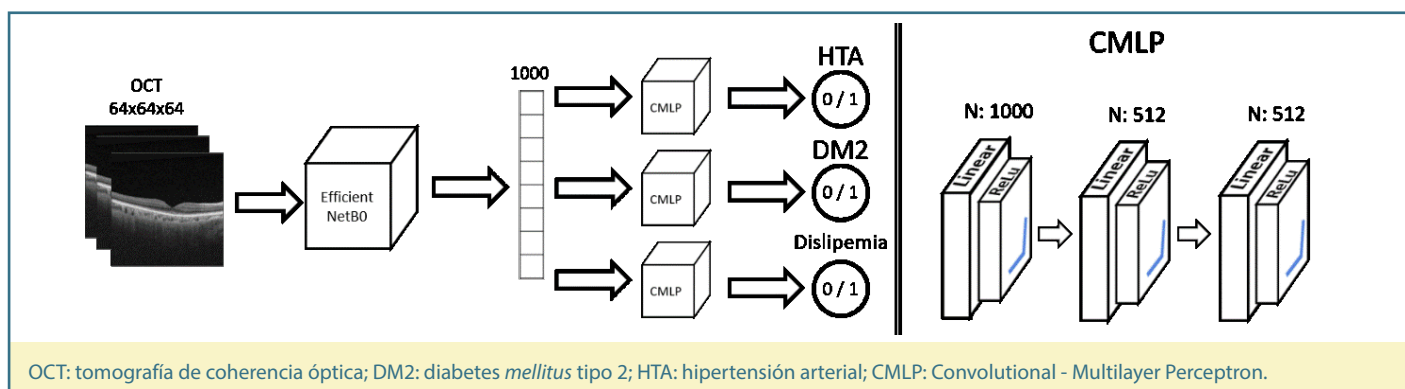


Figura 3. Pipeline de preprocesamiento para el conjunto de tomografía de coherencia óptica.



OCT: tomografía de coherencia óptica; DM2: diabetes mellitus tipo 2; HTA: hipertensión arterial; CMLP: Convolutional - Multilayer Perceptron.

Figura 4. Arquitectura de red convolucional.

FRCV	Sí	No
HTA	162 (50%)	162 (50%)
DM2	121 (37%)	203 (63%)
Dislipemia	197 (61%)	127 (39%)

DM2: diabetes mellitus tipo 2; FRCV: factores de riesgo cardiovascular; HTA: hipertensión arterial.

Tabla 1. Distribución de factores de riesgo cardiovascular de la base de datos.

Entrenamiento

Se ha dividido la base de datos para el entrenamiento (80%) y la validación (20%). Teniendo en cuenta que puede haber varias imágenes del mismo paciente, se han agrupado de tal manera que no haya imágenes del mismo paciente en cada uno de los subcon-

juntos. La distribución final para el entrenamiento y la validación es de 267 y 57 imágenes OCT, respectivamente. Se han utilizado técnicas de aumento de datos, como desplazar, rotar y escalar el volumen original, para reducir el sobreentrenamiento de la red.

La función de coste objetivo de la red es una entropía cruzada binaria, la cual se optimiza mediante el algoritmo de optimización Adam.

Las métricas de evaluación que se han analizado para determinar el rendimiento del modelo son el coeficiente kappa de Cohen, la sensibilidad y la especificidad. El coeficiente kappa de Cohen permite medir la concordancia entre la predicción y los resultados reales. Esta métrica ayuda a identificar el momento en el que se obtiene la mejor sensibilidad y especificidad de manera conjunta. La sensibilidad y la especificidad miden la capacidad de acierto en la predicción de la clase positiva y la clase negativa, respectivamente.

HTA	Predicción				DM2	Predicción				Dislipemia	Predicción		
Real		0	1		Real		0	1		Real		0	1
	0	18	8			0	24	12			0	18	6
	1	5	26			1	3	18			1	9	24
DM2: diabetes <i>mellitus</i> tipo 2; HTA: hipertensión arterial.													

Figura 5. Matriz de confusión de las predicciones de hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2 y dislipemia.

Resultados y discusión

El rendimiento obtenido es muy positivo, considerando la reducida muestra de la que se dispone para el entrenamiento y la validación del modelo (267 y 57 imágenes OCT, respectivamente) en esta primera fase del proyecto. En particular, se han obtenido una sensibilidad y especificidad del 84 y el 69% para la HTA, el 86 y el 67% para la DM2, y el 74 y el 78% para la dislipemia. Estos resultados indican la capacidad del modelo para identificar correctamente algunas de estas enfermedades metabólicas a partir de imágenes OCT, lo cual refleja que existen alteraciones morfológicas retinianas en pacientes que no presentan patologías retinianas, pero que, por el contrario, sí que sufren alguna alteración metabólica, como la HTA, la DM2 y la dislipemia.

En la Figura 5, se muestra la matriz de confusión de los resultados obtenidos en las predicciones sobre la muestra de validación.

El mayor acierto sobre el total de la muestra de validación lo alcanza la HTA, con un 77%. Por otro lado, la DM2 y la dislipemia obtienen el mismo valor de acierto, un 74%.

Conclusiones

Se ha llevado a cabo la extracción y limpieza de datos de una cohorte de pacientes del servicio de oftalmología del HUGTiP. La cohorte ha sido anotada por oftalmólogos expertos, determinando las patologías presentes en cada una de las imágenes.

Se han seleccionado los pacientes sin patologías retinianas para el entrenamiento de una red neuronal que predice la presencia de DM2, HTA y dislipemia.

Los resultados alcanzados muestran que es posible llevar a cabo la predicción de estos FRCV empleando únicamente imágenes

de la retina. Concluyen que estos FRCV generan cambios morfológicos en la estructura retiniana que *a priori* son inapreciables al ojo humano, pero pueden ser predichos a través de la IA. Se espera que mediante este tipo de biomarcadores, en un futuro, se puedan desarrollar calculadoras totalmente personalizadas para medir el riesgo de sufrir eventos cardiovasculares e ictus.

Como consecuencia de los resultados positivos obtenidos durante esta primera fase del proyecto, se ha optado por empezar a trabajar en una segunda fase del mismo, durante la cual se ampliará la cohorte de pacientes estudiada, con el objetivo de mejorar la eficacia de las redes desarrolladas y obtener unos biomarcadores con mayor potencial predictivo.

Durante esta segunda fase, también se estudiará el comportamiento de estos biomarcadores en imágenes de pacientes patológicos, y se incluirán pacientes de otras poblaciones e imágenes adquiridas con otros equipos de OCT, para confirmar la eficacia de los biomarcadores y descartar posibles artefactos en la muestra que estuvieran produciendo los resultados observados.

Bibliografía

- Organización Mundial de la Salud. Enfermedades cardiovasculares. [Nota de prensa]. [Internet]. En: Who.int/es. OMS; 17 May 2017. [Citado 29 May 2023]. Disponible en: [https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))
- Banegas JR, Rodríguez F, De la Cruz JJ, De Andrés B, Del Rey J. Mortalidad relacionada con la hipertensión y la presión arterial en España. *Med Clin*. Barcelona. 1999;112(13):489-94.
- Menéndez E, Delgado E, Fernández-Vega F, Prieto MA, Bordiú E, Calle A, *et al*. Prevalence, Diagnosis, Treatment, and Control of Hypertension in Spain. Results of the Di@bet.es Study. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69(6):572-8.
- Núñez-Cortés JM, Alegría E, Álvarez-Sala LW, Ascaso-Gimilio J, Lahoz-Rallo C, Mantilla-Morató T, *et al*. Documento Abordaje de la dislipi-

- demia. Sociedad Española de Arteriosclerosis (parte III). *Clín Investig Arterioscler*. 2012;24(2):102-7.
5. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, *et al*. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*. 2003;24(11):987-1003.
 6. Flueckiger P, Longstreth W, Herrington D, Yeboah J. Revised Framingham Stroke Risk Score, Nontraditional Risk Markers, and Incident Stroke in a Multiethnic Cohort. *Stroke*. 2018;49(2):363-9.
 7. Marrugat J, Vila J, Baena-Díez JM, Grau M, Sala J, Ramos R, *et al*. Validez relativa de la estimación del riesgo cardiovascular a 10 años en una cohorte poblacional del estudio REGICOR. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64(5):385-94.
 8. Allan GM, Nouri F, Korownyk C, Kolber MR, Vandermeer B, McCormack J. Agreement among cardiovascular disease risk calculators. *Circulation*. 2013;127(19):1948-56.
 9. Farzadfar F. Cardiovascular disease risk prediction models: challenges and perspectives. *Lancet Glob Health*. 2019;7(10):e1288-9.
 10. Mangla A, Oliveros E, Williams KA, Kalra DK. Cardiac Imaging in the Diagnosis of Coronary Artery Disease. *Curr Probl Cardiol*. 2017;42(10):316-66.
 11. Channon KM, Newby DE, Nicol ED, Deanfield J. Cardiovascular computed tomography imaging for coronary artery disease risk: plaque, flow, and fat. *Heart*. 2022;108(19):1510-5.
 12. Gannon MP, Schaub E, Grines CL, Saba SG. State of the art: Evaluation and prognostication of myocarditis using cardiac MRI. *J Magn Reson Imaging*. 2019;49(7):e122-31.
 13. Grant EG, Benson CB, Moneta GL, Andrei V A, Baker JD, Bluth E, *et al*. Carotid artery stenosis: gray-scale and Doppler US diagnosis--Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference. *Radiology*. 2003;229(2):340-6.
 14. López-Jiménez F, Attia Z, Arruda-Olson AM, Carter R, Chareonthaitawee P, Jouni H, *et al*. Artificial Intelligence in Cardiology: Present and Future. *Mayo Clin Proc*. 2020;95(5):1015-39.
 15. Roldán Suárez C, Campo Sien C, Segura de la Morena J, Alcázar de la Ossa JM. Importancia de la valoración del fondo de ojo en el paciente hipertenso. *Hipertens Riesgo Vasc*. 2004;21(4):197-204.
 16. Keith NM, Wagener HP, Barker NW. Some different types of essential hypertension: their course and prognosis. *Am J Med Sci*. 1974;268(6):336-45.
 17. Allon R, Aronov M, Belkin M, Maor E, Shechter M, Fabian ID. Retinal Microvascular Signs as Screening and Prognostic Factors for Cardiac Disease: A Systematic Review of Current Evidence. *Am J Med*. 2021;134(1):36-47.e7.
 18. Wu IW, Sun CC, Lee CC, Liu CF, Wong TY, Chen SY, *et al*. Retinal neurovascular changes in chronic kidney disease. *Acta Ophthalmol*. 2020;98(7):e848-55.
 19. Kasumovic A, Matoc I, Rebic D, Avdagic N, Halimic T. Assessment of Retinal Microangiopathy in Chronic Kidney Disease Patients. *Med Arch*. 2020;74(3):191-4.
 20. Kong M, Kwun Y, Sung J, Ham DI, Song YM. Association Between Systemic Hypertension and Macular Thickness Measured by Optical Coherence Tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015;56(4):2144-50.
 21. Adhi M, Duker JS. Optical coherence tomography--current and future applications. *Curr Opin Ophthalmol*. 2013;24(3):213-21.
 22. Rizzoni D, Porteri E, Boari GE, De Ciuceis C, Sleiman I, Muiesan ML, *et al*. Prognostic significance of small-artery structure in hypertension. *Circulation*. 2003;108(18):2230-5.
 23. MacGillivray TJ, Trucco E, Cameron JR, Dhillon B, Houston JG, Van Beek EJ. Retinal imaging as a source of biomarkers for diagnosis, characterization and prognosis of chronic illness or long-term conditions. *Br J Radiol*. 2014;87(1040):20130832.
 24. Bursali Ö, Altıntaş Ö, Ağır A, Yüksel N, Özkan B. Optical coherence tomography measurements in patients with systemic hypertension. *Scott Med J*. 2021;66(3):115-21.
 25. Lee WH, Park JH, Won Y, Lee MW, Shin YI, Jo YJ, *et al*. Retinal Microvascular Change in Hypertension as measured by Optical Coherence Tomography Angiography. *Sci Rep*. 2019;9(1):156.
 26. Chen Y, Yuan Y, Zhang S, Shaopeng Yang, Junyao Zhang, Xiao Guo, *et al*. Retinal nerve fiber layer thinning as a novel fingerprint for cardiovascular events: results from the prospective cohorts in UK and China. *BMC Med*. 2023;21(1):24.
 27. García-Martín E, Ruiz de Gopegui E, León-Latre M, Otín S, Altemir I, Polo V, *et al*. Influence of cardiovascular condition on retinal and retinal nerve fiber layer measurements. *PLoS One*. 2017;12(12):e0189929.

Enfermedades cardiovasculares: diabetes *mellitus*

Cardiovascular diseases: diabetes *mellitus*

J. Rosinés-Fonoll, J. Zarranz-Ventura

Resumen

La oculómica y el uso de biomarcadores retinianos para evaluar la salud sistémica está experimentando un crecimiento significativo, especialmente en relación con las enfermedades cardiovasculares y la diabetes *mellitus* (DM). Las imágenes de fondo de ojo, así como el uso de tecnologías como la tomografía de coherencia óptica (OCT) y la angio-OCT (OCTA), están siendo empleadas para construir bases de datos que permitan desarrollar algoritmos específicos capaces de identificar y caracterizar detalles clave de la estructura retiniana. En este capítulo, se realizará una breve introducción al uso de la inteligencia artificial (IA) en la clasificación y detección de la retinopatía diabética (RD) y las enfermedades cardiovasculares, con el objetivo final de prevenir la ceguera asociada a estas enfermedades.

Palabras clave: Oculómica. Inteligencia artificial. Enfermedades cardiovasculares. Retinopatía diabética. OCTA.

Resum

La oculòmica i el ús de biomarcadors retinians per avaluar la salut sistèmica està experimentant un creixement significatiu, especialment en relació amb les malalties cardiovasculars i la diabetes *mellitus* (DM). Les imatges de fons d'ull així com l'ús de tecnologies com la tomografia de coherència òptica (OCT) i la angio-OCT (OCTA) estan sent utilitzades per a construir bases de dades que permetin desenvolupar algorismes específics capaços d'identificar i caracteritzar detalls clau de l'estructura retiniana. En aquest capítol, es realitzarà una breu introducció a l'ús de la intel·ligència artificial (IA) en la classificació i detecció de la retinopatia diabètica (RD) i malalties cardiovasculars amb l'objectiu final de prevenir la ceguera associada a aquestes malalties.

Paraules clau: Oculòmica. Intel·ligència artificial. Malalties cardiovasculars. Retinopatia diabètica. OCTA.

Abstract

Oculomics and the use of retinal biomarkers to assess systemic health is experiencing significant growth, particularly in relation to cardiovascular disease and diabetes *mellitus* (DM). Fundus imaging and the use of technologies such as optical coherence tomography (OCT) and angio-OCT (OCTA) are being used to build datasets and develop specific algorithms capable of identifying and characterising key details of retinal structure. This chapter provides a brief introduction to the use of artificial intelligence (AI) in the classification and detection of diabetic retinopathy (DR) and cardiovascular disease, with the ultimate goal of preventing blindness associated with these diseases.

Key words: Oculomics. Artificial intelligence. Cardiovascular disease. Diabetic retinopathy. OCTA.

5.3. Enfermedades cardiovasculares: diabetes mellitus

Cardiovascular diseases: diabetes mellitus

J. Rosinés-Fonoll¹, J. Zarranz-Ventura^{1,2}

¹Hospital Clínic de Barcelona. Universitat de Barcelona. Barcelona. ²Institut d'Investigacions Biomediques August Pi i Sunyer (IDIBAPS). Universitat de Barcelona. Barcelona.

Correspondencia:

Josep Rosinés-Fonoll

E-mail: rosines@clinic.cat

Introducción a la oculómica

La retina es la única estructura ocular directamente accesible que forma una extensión del cerebro, y permite la caracterización de la estructura microvascular y de la función del sistema nervioso central de manera no invasiva y en tiempo real. El término oculómica determina la composición de una serie de datos macroscópicos, microscópicos y de características moleculares oftalmológicas que se asocian con datos sistémicos y de enfermedad¹, permitiendo elaborar algoritmos para estudiar las asociaciones entre las imágenes y de los datos de interés oculares o sistémicos "etiquetados" a esas imágenes. La gran mayoría de abordajes en la oculómica se han realizado en *datasets* (conjunto de datos) de retinografías de fondo de ojo, de OCT y, en menor medida, de OCTA. Estos se basan en la generación de parámetros específicos y la descripción de las imágenes en las denominadas "huellas retinianas".

A lo largo de los años, se han identificado gran cantidad de biomarcadores retinianos para múltiples patologías, específicamente para las enfermedades neurológicas y las enfermedades cardiovasculares².

En este capítulo, se hará una breve introducción de la aplicación de la IA en las enfermedades cardiovasculares y, en especial, de la DM como factor de riesgo cardiovascular, para generar algorit-

mos que sean capaces de caracterizar detalles específicos de la estructura retiniana y poder establecer biomarcadores retinianos para la salud sistémica.

Dataset para análisis de imágenes retinianas

Es bien conocido que en el campo de la imagen vascular retiniana se han desarrollado múltiples algoritmos de IA. El análisis de las mismas se ha visto impulsado por la disponibilidad de grandes conjuntos de datos de imágenes del mundo real. La mayoría de aplicaciones de aprendizaje profundo (*deep learning* [DL]) utilizan bases de datos de imágenes. Una revisión reciente pone de manifiesto un total de 94 *datasets* públicos³ y otros de acceso privado que permiten analizar las imágenes de población heterogénea y, a su vez, que provienen de distintos aparatos. En el ámbito de la DM, los más utilizados son los que se muestran en la Tabla 1.

Softwares de análisis de vasculatura retiniana asistida por ordenador

Cuando hablamos de *software* de análisis de imágenes, podemos diferenciar entre el análisis tradicional o semiautomatizado de aquel completamente automático. Desde 1940, ha aumentado

	País	Nº de imágenes	Patología	Tipo	Aparato
Eye Picture Archive Communication System (Kaggle EyePACS)	EE. UU.	88.702	Gradación de RD	Retinografía	Centervue DRS, Optovue iCam, Canon CR1/Dgi/CR2, Topcon NW
Asia Pacific Tele-Ophthalmology Society (APTOS)	India	5.590	Gradación de RD	Retinografía	Cámara digital
Messidor	Francia	1.200	Gradación de RD Riesgo de EMD	Retinografía	
Messidor 2	Francia	1.748	Gradación de RD	Retinografía	TRC-NW6 cámara no midriática (Topcon)
Indian Diabetic Retinopathy Image Dataset (IDRiD)	India	516	Gradación de RD Segmentación de lesiones	Retinografía	VX-10 alpha digital (Kowa)
Diagnostic assessment of deep learning algorithms for diabetic retinopathy screening (DDR)	China	12.522	Gradación de RD Segmentación de lesiones	Retinografía	-
E-optha	Francia	463	Sanos frente a enfermos Detección de exudados y microaneurismas	Retinografía	-
Kermany/Guangzhou	EE. UU., China	109.312	Gradación de RD, drusas, neovascularización coroidea y ojos sanos	OCT	Heidelberg SPECTRALIS SD-OCT
Standard Diabetic Retinopathy Database Calibration Level 0	Finlandia	130	Segmentación de lesiones	Retinografía	Cámara digital (no especificado)
Standard Diabetic Retinopathy Database Calibration Level 1	Finlandia	89	Segmentación de lesiones	Retinografía	Cámara digital (no especificado)
OCTAGON	España	213		OCTA	DRI OCT Triton (Topcon)
Retina Online Challenge	Países Bajos	100	Detección de hemorragias y microaneurismas	Retinografía	TRC-NW100/200 (Topcon), CR4-45NM (Canon)
Retinal Optical Coherence Tomography Classification Challenge	Irán	165		OCT	SD-OCT (Topcon)
2014 Srinivasan	EE. UU.	3.231	RD, DMAE y ojos sanos	OCT	Heidelberg SPECTRALIS SD-OCT
DMAE: degeneración macular asociada a la edad; EMD: edema macular diabético; OCT: tomografía de coherencia óptica; OCTA: angiografía por tomografía de coherencia óptica; RD: retinopatía diabética; SD: dominio espectral. Tabla extraída y adaptada de Khan <i>et al.</i> ³ y Tsiknakis <i>et al.</i> ⁴ .					

Tabla 1. Datasets más utilizados para la clasificación de la diabetes mellitus.

el interés en establecer asociaciones entre los signos vasculares retinianos (por ejemplo, hemorragias, exudados o alteración del calibre vascular) y las enfermedades sistémicas⁵.

Tres de los métodos iniciales diseñados para evaluar y medir los cambios vasculares son: el SIVA (*Singapore "I" vessel assessment*), el VAMPIRE (*vessels assessment and measurement platform for images of the retina*) y el IVA (*interactive vessel analysis*). Han demostrado

ser capaces de analizar datos de las imágenes para obtener medidas objetivas, como el calibre vascular arterial y venular, la dimensión fractal, la tortuosidad arteriolar o venular o el ángulo de ramificación de las arterias o de las venas⁶. Aun así, en los últimos años, se han desarrollado múltiples algoritmos de DL totalmente automatizados (por ejemplo, QUARTZ).

Oculómica en enfermedad cardiovascular

La carga en la salud de las enfermedades cardiovasculares hace de ellas un problema importante a nivel mundial. Su mortalidad se ha estimado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 17,9 millones en 2019⁷.

Es crucial entender los mecanismos asociados, establecer los factores de riesgo (edad, sexo, tabaquismo, presión arterial, índice de masa corporal, colesterol o la DM) e identificar aquellos con un mayor perfil de riesgo cardiovascular mediante pruebas no invasivas. Es aquí donde los modelos de DL pueden incorporarse al proceso de diagnóstico y estimación del riesgo cardiovascular.

Se ha visto que la enfermedad de pequeño vaso tiene un papel importante en los procesos que conllevan al desarrollo de enfermedad cardiovascular y sus factores de riesgo^{8,9}.

La caracterización de la estructura microvascular y la determinación de métricas vasculares retinianas se pueden realizar tanto mediante la toma de imágenes de fondo de ojo, la OCT o la OCTA. El aprendizaje automático (*machine learning*) y, en particular, el DL se han empleado para la evaluación del riesgo cardiovascular y presentan un enorme potencial de análisis automático y cuantificación de biomarcadores vasculares retinianos para predecir factores de riesgo cardiovascular y eventos sistémicos vasculares^{10,11}.

Patrones alterados de la microvasculatura retiniana se han asociado con una mayor puntuación de riesgo cardiovascular, tanto en la mortalidad como en los factores de riesgo¹. Uno de los mayores artículos que nos resume los avances en enfermedad cardiovascular y oculómica es el trabajo realizado por Ting *et al.* *Novel Retinal Imaging in assessment of cardiovascular risk factors and systemic vascular disease* publicado en el libro indexado *Diabetic retinopathy and cardiovascular disease* en 2019¹².

Una de las primeras aplicaciones de IA en esta área fue la predicción de la estimación de los factores de riesgo cardiovascular basado en estas imágenes retinianas. El equipo de Google Research¹⁰ designó una red convolucional neuronal (CNN) para predecir múltiples factores de riesgo cardiovascular basado en dos *datasets* (UK Biobank y EyePACS) con imágenes de más de 280.000 pacientes. Los resultados fueron relevantes para la predicción de eventos cardíacos mayores, la edad y la presión arterial sistólica. En otro trabajo reciente realizado con más de 5.000 participantes

del estudio *European Prospective Investigation into Cancer-Norfolk Eye Study*, Owen *et al.*¹³ examinaron el calibre y la tortuosidad de los vasos retinianos mediante el programa informático QUARTZ. El aumento de la tortuosidad arteriolar se asoció con el aumento de la edad y la presión arterial sistólica, mientras que la tortuosidad venular estaba más relacionada con el índice de masa corporal y la DM tipo 2. Además, los biomarcadores retinianos basados en IA podrían motivar una posible modificación de la estratificación del riesgo cardiovascular y el consecuente tratamiento de los pacientes (tratamiento con estatinas o antiagregantes plaquetarios)¹⁴.

No obstante, sigue sin estar claro si el enfoque de la IA supera a los modelos de predicción tradicionales, aunque sí podrían ofrecer un valor añadido para grupos específicos de pacientes.

Como ya se ha dicho, la mayoría de los biomarcadores retinianos obtenidos mediante IA para predecir el riesgo cardiovascular provienen de imágenes de fondo de ojo. No obstante, otras nuevas tecnologías como la OCTA han permitido demostrar asociaciones significativas en la evaluación del perfil cardiovascular¹⁵, ya que permite centrarse en el análisis profundo de la red vascular retiniana, tales como la cuantificación del calibre vascular, la densidad vascular y la zona avascular foveal¹⁶. A continuación, se muestra una tabla con las características de algoritmos de predicción de eventos cardiovasculares mediante retinografías (Tabla 2).

Retinopatía diabética

La DM representa un serio problema actualmente a nivel mundial, afectando un total de 463 millones de personas en el momento actual, y se espera que aumente a 700 millones en el 2045¹⁸. Hasta un 30% de los pacientes diabéticos sufren alguna patología ocular relacionada con la diabetes¹⁹.

La RD es la principal causa de ceguera en los pacientes diabéticos, además de ser también la más frecuente y prevenible de nuevos casos de ceguera entre la población activa en países desarrollados²⁰.

En 2021, la prevalencia de RD en Europa era de 18,75% respecto a la totalidad de pacientes con DM, de los cuales un 5,49% tenían alteración visual grave, y un 5,29%, edema macular clínicamente significativo²¹. Este porcentaje aumenta con la edad, el tiempo de evolución de la DM y parámetros como la hemoglobina glicosilada²².

	Aplicación	Dataset	Arquitectura	Métricas	Resultado
An Overview Lim <i>et al.</i> (2019)	Predicción de ictus	Singapore, Sydney and Melbourne and SCES, SiMES, SiNDI, DMPMelb, SP2	Unet, VGG19	AUC, sensibilidad y especificidad	0,96 (AUC)
Ma <i>et al.</i> (2021)	Diagnóstico de ICVD	China and Beijing Research on Aging, BRAVE (411518)	Inception, ResNet	AUC	0,97 (AUC)
Revathi <i>et al.</i> (2021)	Diagnóstico de CVD	Biobank and EyePACS, STARE	InceptionV3	Acc	0,91 (Acc)
Al-Absi <i>et al.</i> (2022)	Diagnóstico de CVD	Qatar Biobank (1805)	CNN, ResNet	Acc	0,75 (Acc)
Díaz-Pinto <i>et al.</i> (2022)	Predicción de infarto de miocardio	UK Biobank (71515)	Multichannel variational autoencoder, CNN-ResNet50	AUC, sensibilidad y especificidad	0,80 (AUC)

AUC: área bajo la curva; CNN: red convolucional neuronal; CVD: enfermedad cardiovascular; ICVD: ischemic cardiovascular disease; VGG: visual geometry group; Acc: accuracy.
Tabla extraída y adaptada de Barriada *et al.*¹⁷.

Tabla 2. Principales algoritmos de predicción de eventos cardiovasculares.

Aunque la RD en muchos de los casos es asintomática en estados iniciales, se produce una afectación inicial de la retina neurosensorial y cambios clínicamente invisibles a nivel microvascular. Así, los pacientes diabéticos deben someterse a revisiones oculares periódicas para diagnosticar y tratar la enfermedad a tiempo. Es aquí donde el DL ha revolucionado el diagnóstico de la RD en los últimos años.

Los cambios iniciales de la RD son los microaneurismas, que se deben a la pérdida de pericitos de la pared de los vasos sanguíneos y la dilatación de los mismos. Otras alteraciones que se encuentran en la RD no proliferativa son las hemorragias, exudados duros y blandos y anomalías microvasculares intrarretinianas.

La diferencia entre la RD proliferativa y la no proliferativa recae en la presencia de neovascularización, mientras que el edema macular diabético puede ocurrir en cualquier fase de la enfermedad²³.

La clasificación internacional de la RD en uso en la actualidad es clínica y observador-dependiente, y es importante establecer un modelo estandarizado para su clasificación. El protocolo de la *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS) es el más utilizado a nivel de la práctica clínica, aunque no se ha probado que sea fácil o práctico²⁴.

Se han propuesto otras escalas para mejorar la concordancia entre profesionales, como la *International Clinical Retinopathy Disease Severity Scale* (ICDRDSS), promovida por el *Global Diabetic Retinopathy Project Group*, en la que clasifican la RD en cinco grados de severidad²⁵ (Tabla 3).

Además, para reducir la heterogeneidad en las imágenes obtenidas, es importante realizar un preprocesamiento en cada una de ellas (Figura 1). Estas fases corresponden a: la mejora en el contraste; la reducción de ruido y la normalización; la transformación del color; el recorte y el redimensionamiento; y la segmentación de los vasos y del disco óptico⁴.

Clasificación de la retinopatía diabética

El objetivo principal de la clasificación de la RD es su detección y gradación mediante imágenes del fondo de ojo de la retina. La mayoría de estas vienen dadas por una clasificación de cinco niveles, aunque en algunos estudios se ha decidido clasificarla de manera distinta, juntando escalas que van de dos a seis niveles⁴, o incluso definiendo aquellos casos derivables (*referable*), en los que se observan lesiones moderadas, o casos que amenazan la visión cuando se observan lesiones severas en RD no proliferativa o neovascularización, respectivamente. Entre las arquitecturas más utilizadas son: VGG¹⁶, *Inception family* y *ResNet*. Uno de los problemas que surge cuando nos basamos en la clasificación de la RD es categorizar de manera correcta la RD leve. Lam *et al.*²⁶ encontró un 7% de sensibilidad en la clasificación leve, no así cuando se trataba de establecer casos de no RD o RD severa, además de producirse una mala clasificación en estos casos. Se han establecido varios modelos de DL para la clasificación de la RD, como vemos en la Tabla 4, la gran mayoría de ellos con valores de sensibilidad y especificidad por encima del 90%.

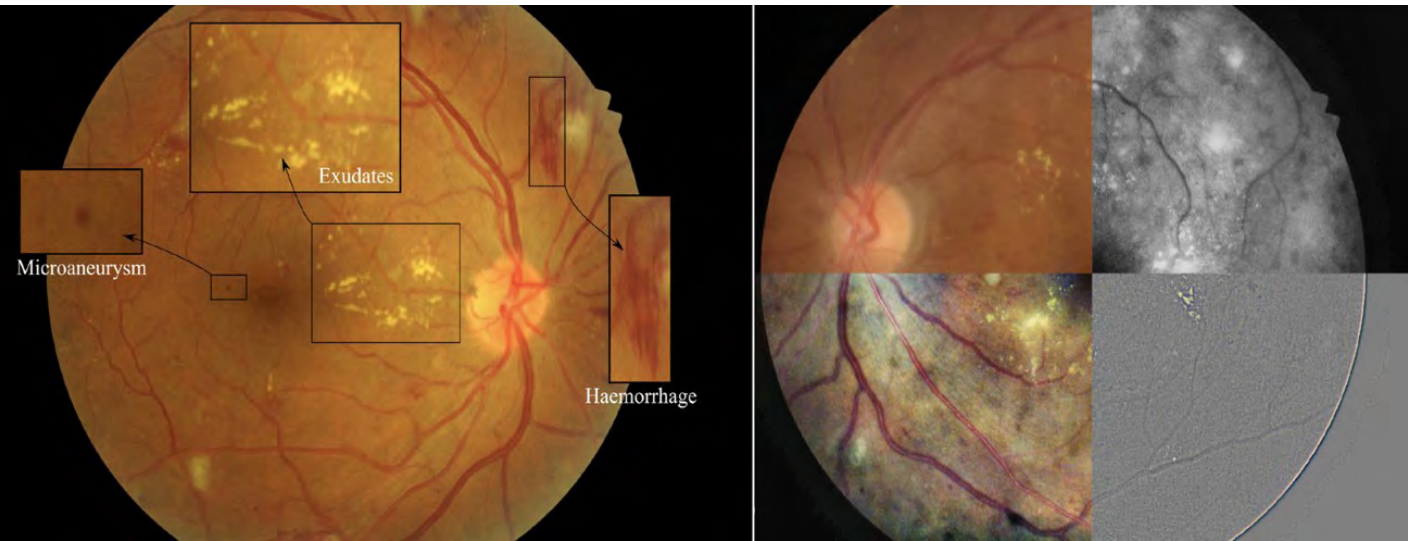


Figura 1. Lesiones típicas de la retinopatía diabética. **(A)** Se observan microaneurismas, exudados y hemorragias. **(B)** Procesamiento y mejora del contraste mediante software. Imagen obtenida de Tsiknakis⁴.

0 = No RD	Sin anomalías
1 = RD leve	Solo microaneurismas
2 = RD moderada	Más que microaneurismas pero menos que RD no proliferativa
3 = RD severa	No hay signos de RD proliferativa y además cualquiera de los siguientes: - >20 hemorragias/cuadrante en los cuatro cuadrantes - Arrosamientos venosos en dos o más cuadrantes - IRMA en 1 o más cuadrantes
4 = RD proliferativa	Uno o ambos: - Neovascularización - Hemorragia vítrea y/o prerretiniana

IRMA: anomalías microvasculares intrarretinarias; RD: retinopatía diabética.

Tabla 3. Clasificación de la retinopatía diabética según la *International Clinical Retinopathy Disease Severity Scale* (ICDRDSS).

Detección y segmentación de lesiones asociadas a la retinopatía diabética

Aunque los modelos para la clasificación son esenciales en la detección de la RD, también es importante la caracterización y la segmentación de las lesiones más relevantes. Algoritmos de IA también han permitido la segmentación automática de lesiones tales como los microaneurismas, los exudados y/o las hemorragias. Es crucial en estos casos separar el fondo de la imagen (*background*) del primer plano (*foreground*), que es donde se encuentran estas lesiones. Especialmente en la RD, los algoritmos más utilizados en la segmentación están basados en UNet²⁶ (Tabla 5).

Algoritmos para el cribado de la retinopatía diabética

Algunos de los algoritmos también se han utilizado como métodos de cribaje, demostrando un gran rendimiento en la detección de la RD. Sin embargo, solo unos pocos están disponibles comercialmente en la actualidad:

- *IDx-DR*²⁷: se trata del primer sistema de IA de diagnóstico completamente autónomo que combina los resultados de la detección de múltiples biomarcadores. Se basa en la cuantificación la calidad de las imágenes y la detección de hemorragias, exudados duros, exudados blandos, lesiones

	Clasificación	Dataset	Arquitectura	Precisión (%)	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	AUC	Kappa
Carson <i>et al.</i> (2018)	2-class 5-class	EyePACS	GoogLeNet		95 29-85	96		
Hagos <i>et al.</i> (2019)	2-class	EyePACS	InceptionV3	90,9%				
Ting Yip <i>et al.</i> (2018)	2-referable 2-VT	Privado	Ensemble		92,2 96,2	98,9 98,9	0,987 0,987	
Gargeya <i>et al.</i> (2017)	2-class 2-class 2-class	EyePACS Messidor2 E-optha	Custom CNN		94 90 90	98 87 94	0,97 0,94 0,95	
Ghosh <i>et al.</i> (2017)	2-class 5-class	EyePACS	Custom CNN	95 85	39,5-95			0,754
Pratt <i>et al.</i> (2016)	5-class	EyePACS	Custom CNN	75	30	95		
Xu <i>et al.</i> (2017)	2-class	EyePACS	Custom CNN	94,5				
Wan <i>et al.</i> (2018)	5-class	EyePACS	VGGNet	95,7	86,5	97,4	0,979	
Saiful <i>et al.</i> (2018)	2-diseased 2-risk 5-class	EyePACS	Custom CNN		94,5 98	90,2 94		0,844
Ardiyanto <i>et al.</i> (2017)	2-class 3-class	FINDeRS	Custom CNN	95,7 60,3	76,9 65,4	100 73,4		
Chen <i>et al.</i> (2018)	5-class	EyePACS	InceptionV3		80			
Alexander <i>et al.</i> (2018)	2-class 2-class	EyePACS Messidor	VGGNet		92 99	72 71	0,923 0,967	
Wang <i>et al.</i> (2018)	5-class	EyePACS	InceptionV3	63,2				
Quellec <i>et al.</i> (2017)	2-referable	EyePACS	Custom CNN				0,954	
Jiang <i>et al.</i> (2019)	2-class	Privado	Ensemble	88,2	85,6	90,9	0,946	
Li <i>et al.</i> (2019)	6-class	DDR	ResNet	4-95,74				0,65
Abràmoff <i>et al.</i> (2016)	4-class	Messidor2	IDx-DR		96,8	87	0,98	
Sayres <i>et al.</i> (2019)	5-class	EyePACS	InceptionV4		91,6	94,7		
Ting <i>et al.</i> (2017)	2-referable 2-VT	Privado	VGGNet		90,5 100	91,6 91,1	0,936 0,958	
de La Torre <i>et al.</i> (2020)	2-class	Messidor2	Custom CNN	91	91,1	90,8		
Gulshan <i>et al.</i> (2016)	2-class 2-class	EyePACS Messidor2	InceptionV3		97,5 96,1	93,4 93,9		
Wang <i>et al.</i> (2017)	5-class 5-class	EyePACS Messidor	Custom CNN					0,865 0,854
Raju <i>et al.</i> (2017)	5-class	EyePACS	Custom CNN		80,3	92,3		
Li <i>et al.</i> (2020)	2-class	Messidor	Custom CNN	92,6	92		0,963	
García <i>et al.</i> (2017)	2-class	EyePACS	VGG16	83,7	54,5	93,6		
Lin <i>et al.</i> (2018)	5-class	EyePACS	Custom CNN	81,10	73,2	93,8	0,92	
Qummar <i>et al.</i> (2019)	5-class	EyePACS	Ensemble	80,8	51,5	86,7	0,97	
Lin <i>et al.</i> (2018)	5-class 5-class	Privado EyePACS	Custom CNN	87,3				0,875 0,859
Zhou <i>et al.</i> (2019)	5-class 5-class	IDRiD EyePACS	Custom CNN	91,3 89,1				0,905 0,872
Orlando <i>et al.</i> (2018)	H vs D Referable	Messidor	Ensemble		89,3 93,5		0,911 0,972	
Peter <i>et al.</i> (2021)	Referable	Privado	EyeArt		95,7	54,5		
Zhang <i>et al.</i> (2019)	H vs D 5-class	Privado	Ensemble	97,7 95,5	97,7 98,1	98 98	0,986	0,953 0,931
Bravo <i>et al.</i> (2017)	H vs D Referable 5-class	EyePACS	InceptionV4	72,4 86,3 45				

AUC: área bajo la curva.

Tabla extraída y adaptada de Tsiknakis *et al.*⁴.Tabla 4. Modelos de *deep learning* para la clasificación de la retinopatía diabética.

	Dataset	Arquitectura	Lesión	Exactitud (%)	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	AUC
Khojasteh <i>et al.</i> (2018)	DiaretDB1 + E-Ophtha	Custom CNN	Exudado	98	96	98	
			Hemorragia	90	84	92	
			Microaneurisma	94	85	96	
			Sano	96	95	97	
Xue <i>et al.</i> (2019)	IDRid E-Ophtha	ResNet	Exudado	99,2	77,9	99,6	
			Microaneurisma	99,7	76,4	99,8	
			Exudado	98,4	84,6	98,8	
			Microaneurisma	99,2	67,2	99,8	
Lam <i>et al.</i> (2018)	EyePACS	InceptionV3	Combinados	96			
Saha <i>et al.</i> (2019)	IDRid	VGG16	Exudados blandos				0,182
			Exudados duros				0,550
			Microaneurisma				0,006
			Hemorragias				0,083
Tan <i>et al.</i> (2017)	IDRid	Custom CNN	Sano		95,7	75,8	
			Exudados		87,6	88,7	
			Microaneurisma		62,6	98,9	
			Hemorragia		46	98	
Chudzik <i>et al.</i> (2018)	ROC DiaretDB1 E-Ophtha	Custom UNet	Microaneurisma		48,5		
			Microaneurisma		64,1		
			Microaneurisma		85,9		
Benzamin <i>et al.</i> (2018)	IDRid	Custom CNN	Exudados duros	96,6	98,3	43,4	
Yu <i>et al.</i> (2017)	E-Ophtha	Custom CNN	Exudados	91,1	88,9	96	
Prentasac <i>et al.</i> (2016)	DRiDB	Custom CNN	Exudados		78		
Playout <i>et al.</i> (2018)	DiaretDB1	Custom UNet	Lesiones rojas		66,9	99,8	
Gondal <i>et al.</i> (2017)	DiaretDB1	Custom CNN	Hemorragia		72		
			Exudados duros		47		
			Exudados blandos		71		
			Microaneurisma		21		
Khojasteh <i>et al.</i> (2019)	DiaretDB1 E-Ophtha	ResNet	Exudados	98,2	99	96	
			Exudados	97,6	98	95	
Quelleg <i>et al.</i> (2017)	DiaretDB1	Custom CNN	Exudados duros				0,735
			Exudados blandos				0,809
			Microaneurisma				0,5
			Hemorragia				0,614
Zheng <i>et al.</i> (2018)	E-Ophtha DiaretDB1 Messidor	Custom UNet	Exudados	99,9	90,9	99,9	0,999
			Exudados	99,9	93,9	99,9	
			Exudados	99,9	95,9	99,9	
Kushwaha <i>et al.</i> (2019)	IDRid	UNet	Hemorragia		79,6	99,9	
			Exudados duros		84,7	99,8	
Peter <i>et al.</i> (2021)	ROC E-Ophtha	Custom CNN	Microaneurisma		76,9		0,660
			Microaneurisma		77,1		0,637
Yang <i>et al.</i> (2017)	EyePACS	Custom CNN	Microaneurisma		70,3		
			Hemorragia		84,3		
			Exudados		90,8		
Yan <i>et al.</i> (2019)	ISBI	Custom UNet	Exudados duros				0,889
			Exudados blandos				0,679
			Microaneurisma				0,525
			Hemorragia				0,703

Tabla 5. Modelos de *deep learning* para la segmentación de las lesiones de la retinopatía diabética (continúa).

	Dataset	Arquitectura	Lesión	Exactitud (%)	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	AUC
Guo et al. (2019)	IDRiD	Custom CNN	Exudados duros				0,795
			Exudados blandos				0,711
			Microaneurisma				0,463
			Hemorragia				0,637
	DDR		Exudados duros				0,555
			Exudados blandos				0,265
			Microaneurisma				0,105
			Hemorragia				0,359
	E-Ophtha		Exudados duros				0,417
			Microaneurisma				0,169
Zhou et al. (2019)	IDRiD	Custom UNet	Exudados blandos				0,993
			Exudados duros				0,993
			Microaneurisma				0,982
			Hemorragia				0,977
Guo et al. (2019)	IDRiD	Custom CNN	Exudados duros		78		
	E-Ophtha		Exudados duros		51,5		
Shan et al. (2016)	DiaretDB1	Custom CNN	Microaneurisma	87,6	86,5	88,7	0,934
Adem et al. (2018)	DiaretDB1	Custom CNN	Exudados		100	98,4	
Sambyal et al. (2020)	E-Ophtha IDRiD	Custom UNet	Exudados + microaneurismas	99,9	99,9	99,9	

AUC: área bajo la curva.

Tabla extraída y adaptada de Tsiknakis N, Theodoropoulos D, Manikis G, Ktistakis E, Boutsora O, Berto A, et al⁴.Tabla 5. Modelos de *deep learning* para la segmentación de las lesiones de la retinopatía diabética (continuación).

irregulares y neovascularización. Recientemente se han verificado los resultados en un escenario real en el Sistema Sanitario Danés²⁸. Las imágenes fueron clasificadas de acuerdo con el sistema ICDRDSS y EURODIAB, obteniendo unos valores de sensibilidad del 68 y el 91%, y de especificidad del 86 y el 84%, respectivamente. En general, se obtuvo una sensibilidad para detectar RD moderada o más del 87,2%, con una especificidad del 90,7%.

- *RetmarkerDR: software* que se ha utilizado para el cribado de la RD durante años. Tiene la habilidad de comparar imágenes actuales con las imágenes previas, comparando si ha habido progresión. Un estudio²⁹ muestra una sensibilidad del 73% para detectar cualquier retinopatía, del 85% en la detección de RD derivable y del 98% para los casos de RD proliferativa.
- *EyeArt: software* limitado al uso en investigación en Estados Unidos y Canadá. Es capaz de detectar, con un 96% de sensibilidad y un 88% de especificidad, RD más que leve, y en un 92 y un 94% de sensibilidad y especificidad, aquella reti-

nopatía que amenaza la visión. Además ha sido validado en un estudio multicéntrico con un total de 30.405 imágenes provenientes del *English Diabetic Eye Screening Programme*.

- *Singapore SERI-NUS*³⁰: se trata de uno de los sistemas capaces de detectar patologías no relacionadas con la RD. Está validado en aproximadamente más de 500.000 imágenes. Se ha demostrado una sensibilidad del 90,5% y una especificidad del 91,6% para la detección de RD derivable, adquiriendo valores mayores de sensibilidad para la detección de RD que amenaza la visión. Además obtuvo resultados comparables o superiores en términos de sensibilidad en comparación con los expertos, no así en términos de especificidad. Sin embargo, no mostró sesgos raciales ni de otro tipo, con un rendimiento comparable en diferentes subgrupos de pacientes; la edad, el sexo y el control glucémico no afectaron a la precisión del algoritmo.

A continuación, se puede consultar en la Tabla 6 un resumen con los *softwares*/algoritmos más utilizados en la actualidad para la detección de RD derivable.

	Año	Dataset	Nº imágenes	Arquitectura	AUC	Sensibilidad	Especificidad
EyeArt	2015		101.710		0,965	91,3	91,1
Abràmoff <i>et al.</i>	2016	Messidor2	1.748	AlexNet/VGG	0,98	96,8	87
	2018	-	892	AlexNet/VGG		87,2	90,7
Gulshan <i>et al.</i>	2016	Messidor2	1.748	InceptionV3	0,99	87	98,5
		EyePACS	9.963		0,991	90,3	98,10
Gargeya <i>et al.</i>	2017	Kaggle images	75.137	Custom CNN	0,97		
		E-Ophtha	463		0,96		
		Messidor2	1.748		0,94		
Ting <i>et al.</i>	2017	SiDRP 14-15	71.896	VGG19	0,936	90,5	91,6
		Guangdong	15.798		0,949	98,70	81,6
		SIMES	3.052		0,889	97,10	82
		SINDI	4.512		0,917	99,3	73,3
		SCES	1.936		0,919	100	76,3
		BES	1.052		0,929	94,4	88,5
		AFEDS	1.968		0,98	98,8	86,5
		RVEEH	2.302		0,983	98,9	92,2
		Mexican	1.172		0,95	91,8	84,8
		CUHK	1.254		0,948	99,3	83,10
		HKU	7.706		0,964	100	81,30

AUC: área bajo la curva.

Tabla extraída y adaptada de Ting *et al.*³¹ y Grzybowski *et al.*³².

Tabla 6. Principales algoritmos para el cribado de la retinopatía diabética.

Angiografía por tomografía de coherencia óptica y retinopatía diabética

La OCTA es una técnica novedosa rápida y no invasiva, basada en OCT, que permite la visualización *in situ* y con alta resolución de las diferentes capas vasculares coriorretinianas y analiza cuantitativamente características de la morfología vascular. Es capaz de objetivar alteraciones que se relacionan directamente con la RD, como la dilatación de capilares, la presencia de microaneurismas, detectar la disminución de la densidad vascular, áreas de no perfusión paramaculares, neovascularización y alteraciones en la zona avascular foveal³³. Se han publicado diferentes estudios que tratan de establecer biomarcadores de RD a partir de los datos cuantitativos generados en imágenes OCTA²².

En el caso de la diabetes, la OCTA ya ha demostrado ser útil para clasificar los grados de RD de forma objetiva y precisa³⁴, establecer relaciones con las cifras de hemoglobina glicosilada como medida del control glucémico sistémico³⁵ o correlacionarse con el grado de afectación renal³⁶.

Se ha visto que las imágenes retinianas y las métricas cuantitativas extraídas mediante OCTA presentan una correlación con la detección, severidad y progresión de distintas enfermedades oculares, como la RD, la oclusión vascular o el glaucoma³⁷.

Los modelos de IA usando la combinación de imágenes de OCT y OCTA parecen ser más precisos en la detección de los cambios de la RD que solo aquellos que usan imágenes de fondo de ojo o de OCT³⁸.

Se han descrito diferentes modelos de DL en OCTA para evaluar la calidad de las imágenes, la segmentación de lesiones y la cuantificación de métricas vasculares con alta precisión³⁹. Por ejemplo, Ryu *et al.* desarrolló un modelo de CNN con una sensibilidad del 86-97%, una especificidad del 90,9% y un 87,2% de precisión. Otros modelos han sido capaces de diferenciar pacientes diabéticos sin RD de aquellos con RD con valores de área bajo la curva de 0,91 o de diagnosticar RD en pacientes no diabéticos con valores de área bajo la curva de 0,8⁴⁰.

El uso de esta nueva técnica ofrece la posibilidad de una detección precoz y puede ayudar en las evaluaciones de la progresión de la RD con gran precisión y fiabilidad, evaluando grandes cantidades de datos en poco tiempo y reduciendo el trabajo humano, desempeñando un papel clave en el análisis de imágenes OCTA de esta patología en desarrollo. Se requieren individuos multiétnicos con millones de muestras para entrenar los dispositivos DL-OCTA.

Conclusiones

Los algoritmos de IA están evolucionando rápidamente, y muchos se aplican para estudiar asociaciones entre imágenes de retina de distintos tipos y datos de interés oculares o sistémicos. La oculómica es la ciencia que estudia la identificación de biomarcadores oculares de enfermedades sistémicas, y no contempla únicamente los algoritmos de IA, habiendo un lugar para los *softwares* de procesamiento de imagen o las cuantificaciones de OCTA, entre otros parámetros.

Sin lugar a dudas, la mayoría de los estudios realizados en este área utilizan datasets de retinografías, en menor medida, OCT, y todavía son escasos los *datasets* de imágenes de OCTA. Desde el punto de vista de enfermedades cardiovasculares, se ha descrito la asociación de datos demográficos, el riesgo cardiovascular o la diabetes mellitus, con otros parámetros obtenidos por medio de procesamiento de imágenes con *softwares* de vasculatura retiniana, cuantificaciones OCTA o por algoritmos de aprendizaje automático o aprendizaje profundo.

La detección de la RD mediante IA podría desempeñar un papel importante en la prevención de la ceguera causada por la diabetes. La investigación futura es crucial para abordar algunos de los retos potenciales con el fin de mejorar la adopción de estas tecnologías en el ámbito sanitario.

Bibliografía

- Wagner SK, Fu DJ, Faes L, Liu X, Huemer J, Khalid H, *et al.* Insights into Systemic Disease through Retinal Imaging-Based Oculomics. *Transl Vis Sci Technol.* 2020;9(2):6.
- Chhablani PP, Ambiya V, Nair AG, Bondalapati S, Chhablani J. Retinal Findings on OCT in Systemic Conditions. *Semin Ophthalmol.* 2018;33(4):525-46.
- Khan SM, Liu X, Nath S, Korot E, Faes L, Wagner SK, *et al.* A global review of publicly available datasets for ophthalmological imaging: barriers to access, usability, and generalisability. *Lancet Digit Health.* 2021;3(1):e51-66.
- Tsiknakis N, Theodoropoulos D, Manikis G, Ktistakis E, Boutsora O, Berto A, *et al.* Deep learning for diabetic retinopathy detection and classification based on fundus images: A review. *Comput Biol Med.* 2021;135:104599.
- Leishman R. The eye in general vascular disease: hypertension and arteriosclerosis. *Br J Ophthalmol.* 1957;41(11):641-701.
- Hubbard LD, Brothers RJ, King WN, Clegg LX, Klein R, Cooper LS, *et al.* Methods for evaluation of retinal microvascular abnormalities associated with hypertension/sclerosis in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Ophthalmology.* 1999;106(12):2269-80.
- GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet.* 2016;388(10053):1459-544.
- Gutterman DD, Chabowski DS, Kadlec AO, Durand MJ, Freed JK, Ait-Aissa K, *et al.* The Human Microcirculation: Regulation of Flow and Beyond. *Circ Res.* 2016;118(1):157-72.
- Strain WD, Paldanius PM. Diabetes, cardiovascular disease and the microcirculation. *Cardiovasc Diabetol.* 2018;17(1):57.
- Poplin R, Varadarajan AV, Blumer K, Liu Y, McConnell MV, Corrado GS, *et al.* Prediction of cardiovascular risk factors from retinal fundus photographs via deep learning. *Nat Biomed Eng.* 2018;2(3):158-64.
- Cheung CY, Xu D, Cheng CY, Sabanayagam C, Tham YC, Yu M, *et al.* A deep-learning system for the assessment of cardiovascular disease risk via the measurement of retinal-vessel calibre. *Nat Biomed Eng.* 2021;5(6):498-508.
- Ting DSW, Peng L, Varadarajan AV, Liu TYA. *Novel Retinal Imaging in Assessment of Cardiovascular Risk Factors and Systemic Vascular Diseases.* [Internet]. Karger; 2019. [Citado 24 May 2023]. Disponible en: <https://karger.com/books/book/332/chapter/5519207/Novel-Retinal-Imaging-in-Assessment-of>
- Owen CG, Rudnicka AR, Welikala RA, Fraz MM, Barman SA, Luben R, *et al.* Retinal Vasculometry Associations with Cardiometabolic Risk Factors in the European Prospective Investigation of Cancer-Norfolk Study. *Ophthalmology.* 2019;126(1):96-106.
- Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, *et al.* 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2021;42(34):3227-337.
- Arnould L, Guenancia C, Azemar A, Alan G, Pitois S, Bichat F, *et al.* The EYE-MI Pilot Study: A Prospective Acute Coronary Syndrome Cohort Evaluated With Retinal Optical Coherence Tomography Angiography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2018;59(10):4299-306.
- Mirshahi R, Anvari P, Riaz-Esfahani H, Sardarinia M, Naseripour M, Fala-varjani KG. Foveal avascular zone segmentation in optical coherence tomography angiography images using a deep learning approach. *Sci Rep.* 2021;11(1):1031.
- Barriada RG, Masip D. An Overview of Deep-Learning-Based Methods for Cardiovascular Risk Assessment with Retinal Images. *Diagnostics.* 2022;13(1):68.
- Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, *et al.* Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019;157:107843.
- Jenkins AJ, Joglekar MV, Hardikar AA, Keech AC, O'Neal DN, Januszewski AS. Biomarkers in Diabetic Retinopathy. *Rev Diabet Stud.* 2015;12(1-2):159-95.
- ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, *et al.* 12. Retinopathy, Neuropathy, and Foot Care: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care.* 2023;46(Supl 1):S203-15.

21. Teo ZL, Tham YC, Yu M, Chee ML, Rim TH, Cheung N, *et al.* Global Prevalence of Diabetic Retinopathy and Projection of Burden through 2045: Systematic Review and Meta-analysis. *Ophthalmology*. 2021;128(11):1580-91.
22. Monteiro-Henriques I, Rocha-Sousa A, Barbosa-Breda J. Optical coherence tomography angiography changes in cardiovascular systemic diseases and risk factors: A Review. *Acta Ophthalmol*. 2022;100(1):e1-15.
23. Wang W, Lo ACY. Diabetic Retinopathy: Pathophysiology and Treatments. *Int J Mol Sci*. 2018;19(6):1816.
24. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Design and Baseline Patient Characteristics: ETDRS Report Number 7. *Ophthalmology*. 1991;98(5 Supl):741-56.
25. Wilkinson CP, Ferris FL, Klein RE, Lee PP, Agardh CD, Davis M, *et al.* Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology*. 2003;110(9):1677-82.
26. Lam C, Yi D, Guo M, Lindsey T. Automated Detection of Diabetic Retinopathy using Deep Learning. *AMIA Jt Summits Transl Sci Proc*. 2018;2017:147-55. eCollection 2018.
27. Abramoff MD, Lou Y, Erginay A, Clarida W, Amelon R, Folk JC, *et al.* Improved Automated Detection of Diabetic Retinopathy on a Publicly Available Dataset Through Integration of Deep Learning. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57(13):5200-6.
28. Van der Heijden AA, Abramoff MD, Verbraak F, Van Hecke MV, Liem A, Nijpels G. Validation of automated screening for referable diabetic retinopathy with the IDx-DR device in the Hoorn Diabetes Care System. *Acta Ophthalmol*. 2018;96(1):63-8.
29. Tufail A, Kapetanakis VV, Salas-Vega S, Egan C, Rudisill C, Owen CG, *et al.* An observational study to assess if automated diabetic retinopathy image assessment software can replace one or more steps of manual imaging grading and to determine their cost-effectiveness. *Health Technol Assess Winch Engl*. 2016;20(92):1-72.
30. Ting DSW, Cheung CYL, Lim G, Tan GSW, Quang ND, Gan A, *et al.* Development and Validation of a Deep Learning System for Diabetic Retinopathy and Related Eye Diseases Using Retinal Images From Multiethnic Populations With Diabetes. *JAMA*. 2017;318(22):2211-23.
31. Ting DSW, Pasquale LR, Peng L, Campbell JP, Lee AY, Raman R, *et al.* Artificial intelligence and deep learning in ophthalmology. *Br J Ophthalmol*. 2019;103(2):167-75.
32. Grzybowski A, Brona P, Lim G, Ruamviboonsuk P, Tan GSW, Abramoff M, *et al.* Artificial intelligence for diabetic retinopathy screening: a review. *Eye*. 2020;34(3):451-60.
33. Goudot MM, Sikorav A, Semoun O, Miere A, Jung C, Courbebaisse B, *et al.* Parafoveal OCT Angiography Features in Diabetic Patients without Clinical Diabetic Retinopathy: A Qualitative and Quantitative Analysis. *J Ophthalmol*. 2017;2017:8676091.
34. Barraso M, Alé-Chilet A, Hernández T, Oliva C, Vinagre I, Ortega E, *et al.* Optical Coherence Tomography Angiography in Type 1 Diabetes Mellitus. Report 1: Diabetic Retinopathy. *Transl Vis Sci Technol*. 2020;9(10):34.
35. Bernal-Morales C, Alé-Chilet A, Martín-Pinardel R, Barraso M, Hernández T, Oliva C, *et al.* Optical Coherence Tomography Angiography in Type 1 Diabetes Mellitus. Report 4: Glycated Haemoglobin. *Diagn Basel Switz*. 2021;11(9):1537.
36. Alé-Chilet A, Bernal-Morales C, Barraso M, Hernández T, Oliva C, Vinagre I, *et al.* Optical coherence tomography angiography in type 1 diabetes mellitus-report 2: Diabetic kidney disease. *J Clin Med*. 2022;11(1):197.
37. Sun Z, Yang D, Tang Z, Ng DS, Cheung CY. Optical coherence tomography angiography in diabetic retinopathy: an updated review. *Eye*. 2021;35(1):149-61.
38. Govindaswamy N, Ratna D, Dalan D, Doralli S, Tirumalai AA, Nagarajan R, *et al.* Vascular changes precede tomographic changes in diabetic eyes without retinopathy and improve artificial intelligence diagnostics. *J Biophotonics*. 2020;13(9):e202000107.
39. Lauermaann JL, Treder M, Alnawaiseh M, Clemens CR, Eter N, Alten F. Automated OCT angiography image quality assessment using a deep learning algorithm. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2019;257(8):1641-8.
40. Ryu G, Lee K, Park D, Park SH, Sagong M. A deep learning model for identifying diabetic retinopathy using optical coherence tomography angiography. *Sci Rep*. 2021;11(1):23024.

6. MISCELÁNEA

6.1. *Deep learning* sin código

*M. Olivera, C. Méndez Mangana, G. Santolària Rossell^t,
Antón Barraquer Kargacin 302*

6.2. Aspectos éticos y legales de la inteligencia artificial

M. Baget Bernaldiz, J. Téllez Vázquez, P. Romero Aroca 310

Deep learning sin código

Code free deep learning-AutoML

M. Olivera, C. Méndez Mangana, G. Santolària Rossell[†], Antón Barraquer Kargacin

Resumen

Mediante las herramientas de aprendizaje profundo sin código (CFDL, *code-free deep learning*), es posible desarrollar algoritmos con desempeño similar a los desarrollados de forma manual mediante la programación de redes neuronales, pero en este caso, sin la necesidad de programar código. Los sistemas basados en la nube, accesibles desde cualquier ordenador, a través de una simple interfaz web, hacen posible el desarrollo de estos algoritmos.

Grupos internacionales han analizado múltiples aplicaciones de esta técnica, especialmente en retinografías, pero nuestro grupo se encuentra probando los límites de esta técnica aplicados a la angiografía por tomografía de coherencia óptica (OCTA) y fotografías del segmento anterior para la detección del fracaso del injerto con interesantes resultados. Sin duda, el desarrollo de estas nuevas tecnologías hace más accesible el mundo de la inteligencia artificial (IA) a grupos de investigación más diversos, y son un importante paso en dirección de la democratización de la atención sanitaria.

Palabras clave: AutoML. Libre de código. Aprendizaje profundo automatizado. OCTA. Fracaso de injerto.

Resum

Mitjançant eines de *code-free deep learning* (CFDL) és possible desenvolupar algorismes amb rendiments similars als desenvolupats de forma clàssica mitjançant la programació manual de xarxes neuronals, però en aquest cas sense la necessitat de programar codi. Per mitjà de sistemes basats en el núvol, accessibles des de qualsevol ordinador, amb una simple interfície web és possible el desenvolupament d'aquests.

Grups internacionals han analitzat diverses aplicacions d'aquesta tècnica, especialment en retinografies, però el nostre grup està experimentant amb els límits d'aquesta tècnica aplicats a l'OCTA i fotografies del segment anterior per a la detecció del fracàs de l'implant amb resultats interessants. Sens dubte, el desenvolupament d'aquestes noves tecnologies fa de fàcil accés el món de la IA a grups de recerca més diversos i són un pas important en direcció a la democratització de l'atenció sanitària.

Paraules clau: AutoML. Lliure de codi. Aprenentatge profund automatitzat. OCTA. Fracàs de l'empelt.

Abstract

Using code-free deep learning (CFDL) tools, it is possible to develop algorithms with performances similar to those developed classically through manual programming of neural networks, but in this case without the need to program code, using cloud-based systems, accessible from any computer, through a simple web interface.

International groups have analyzed several applications of this technique, especially in retinography, but our group is experimenting with the limits of this technique applied to OCTA and photographs of the anterior segment for the detection of implant failure with interesting results. Undoubtedly, the development of these new technologies makes the world of AI easily accessible to more diverse research groups and are an important step in the direction of the democratization of healthcare.

Key words: AutoML. Code-free. Automated deep learning. OCTA. Graft failure.

6.1. Deep learning sin código

Code free deep learning-AutoML

M. Olivera¹, C. Méndez Mangana², G. Santolària Rossell[†], Antón Barraquer Kargacin³

¹Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil-Instituto Canario de la Retina. Las Palmas de Gran Canaria.

²Centro de ojos de La Coruña. ³Centro de Oftalmología Barraquer. Barcelona.

Correspondencia:

Maximiliano Olivera

E-mail: mxolivera@gmail.com



En memoria del Ing. Gil Santolària Rossell (1993-2023), especialista en Inteligencia Artificial. Coautor de capítulos de la presente ponencia, publicaciones científicas y congresos internacionales del grupo de investigación en IA del Centro de Oftalmología Barraquer. Además de sus logros profesionales, y siempre dispuesto a ayudar a los demás, Gil era una persona maravillosa con quien tendremos imborrables recuerdos y viajes compartidos. Tu legado perdurará en cada uno de nosotros. Descansa en paz amigo.

Introducción

Desde el comienzo de la actual época dorada de la IA aplicada a modelos de regresión, clasificación o detección, grandes equipos de ingenieros y expertos de área (por ejemplo: médicos) han colaborado mano a mano para el desarrollo de los algoritmos. A diferencia de un programa (*software*) convencional, que requiere instrucciones paso a paso para su funcionamiento, un algoritmo de IA necesita una serie de instrucciones que sirvan de guía sobre cómo se debe extraer información a partir de los datos a analizar (Figura 1).

A medida que el desarrollo de soluciones basadas en IA ha ido avanzando, se han desarrollado librerías de código abierto de *software* como Tensorflow¹ (por Google Brain Team) o Pytorch² (por Facebook AI Research Lab), basadas en lenguajes de programación como Python³ y C++⁴, que permiten el desarrollo de algoritmos (como redes neurales) mediante instrucciones de código relativamente simples, con una sintaxis amigable. Estas librerías permiten además reutilizar arquitecturas de redes previamente entrenadas por los equipos de desarrollo, fácilmente adaptables (reentrenables) a los nuevos datos, en un proceso denominado transferencia de aprendizaje o *transfer learning*.

Para el desarrollo de todo el proceso descrito, es necesario que los usuarios o equipos de trabajo posean un profundo conocimiento

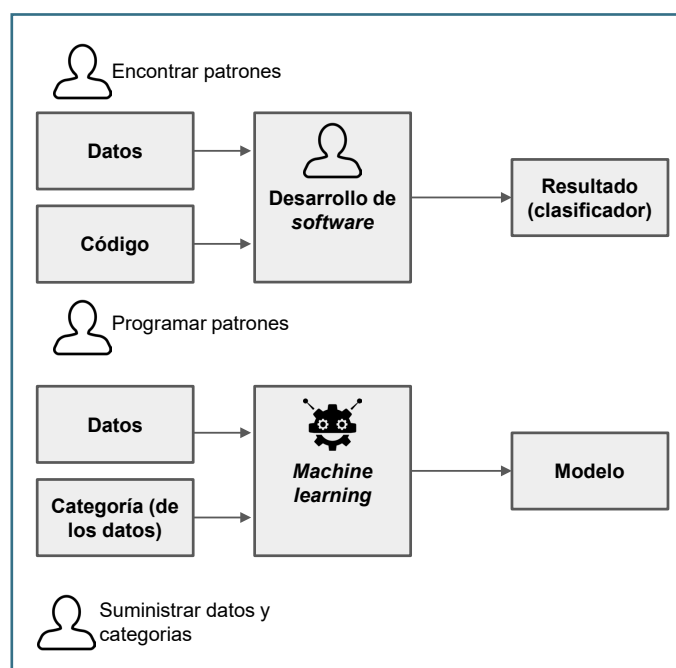


Figura 1. Esquema comparativo entre desarrollo de *software* tradicional frente a *machine learning*.

en programación en los lenguajes necesarios, experiencia previa y conocimiento del funcionamiento de las redes neuronales.

Siguiendo la misma lógica de simplificar el proceso del desarrollo de herramientas de IA, las mismas empresas tecnológicas ya mencionadas y otras como Apple, Microsoft o Amazon, entre otras, están trabajando en optimizar aún más este desarrollo. De esta forma, nace el concepto de “aprendizaje profundo sin código”, el cual podemos definir como un conjunto de herramientas, habitualmente basadas en la nube, que permiten a los usuarios crear, entrenar y desplegar modelos de aprendizaje profundo, sin la necesidad de dar forma a la arquitectura o programar las instrucciones para el desarrollo del modelo.

Técnicamente, si se posee un conjunto de datos, imágenes, por ejemplo, con sus respectivas etiquetas (categorías), mediante una simple interfaz gráfica web, es posible entrenar un modelo de clasificación, analizar las métricas, ponerlo a prueba e implementarlo tanto para su uso *online* como mediante un archivo descargable para integrar en aplicaciones móviles.

Cada una de dichas empresas tecnológicas ofrecen plataformas web con interfaz gráfica sencilla, haciéndolas más accesibles a públicos menos técnicos.

Aprendizaje profundo sin código frente a *deep learning* “clásico”

Mediante este proceso, teóricamente no es necesario el conocimiento de ningún tipo en programación, aunque en nuestra experiencia, el conocimiento del mismo puede facilitar y agilizar el proceso fundamentalmente a la hora de la ingestión y procesamiento de los datos (Figura 2).

Otro aspecto importante a la hora de considerar el uso del CFDL es el de los recursos de *hardware* (medios materiales como ordenadores). Los procesos computacionales involucrados en el desarrollo de algoritmos de IA son intensivos desde el punto

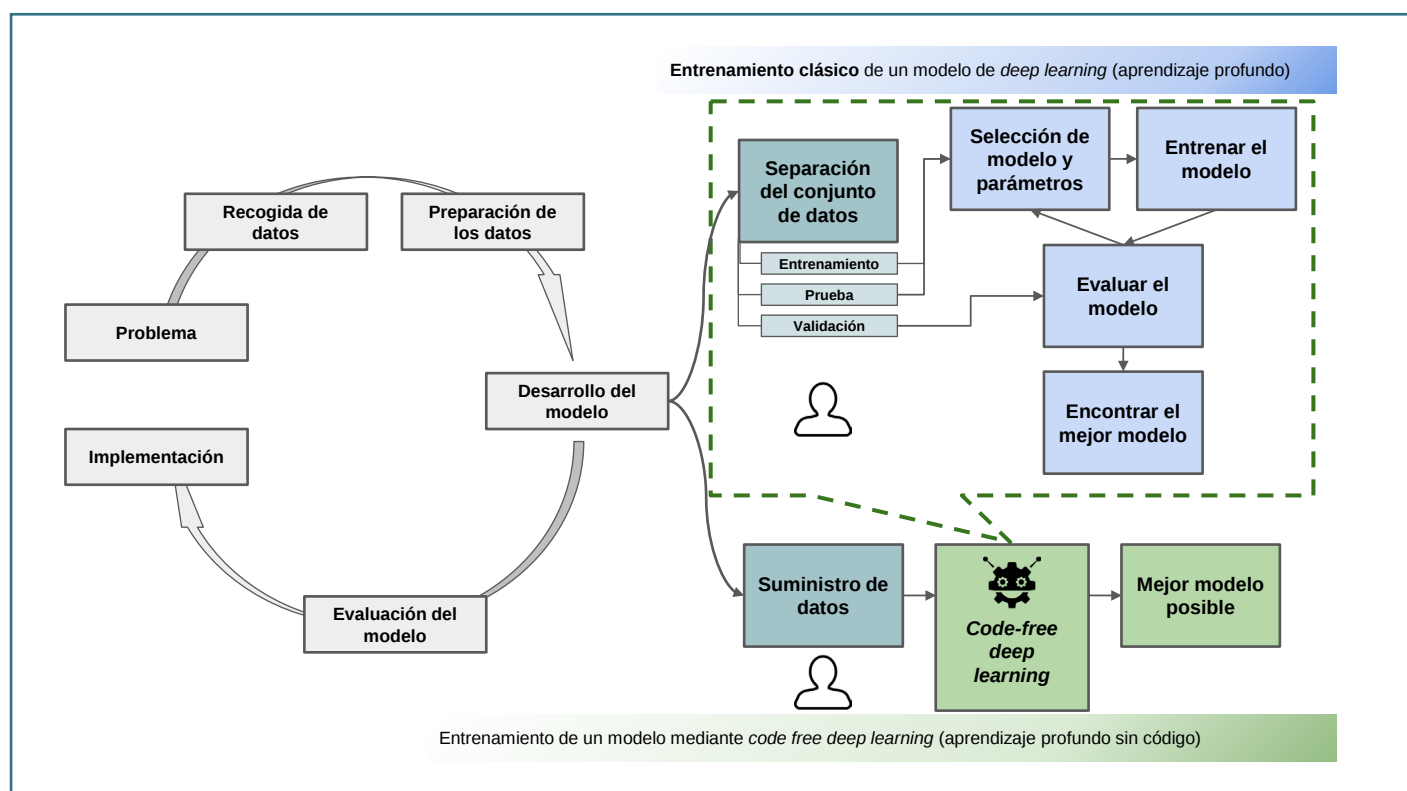


Figura 2. Ciclo de vida de un proyecto de *machine learning* y detalle comparativo de la fase de desarrollo del modelo con la forma clásica frente a aprendizaje profundo sin código (CFDL, *code free deep learning*). Para cada paso del proceso de desarrollo clásico es necesario contar con personal entrenado y con conocimientos de programación en los lenguajes y librerías correspondientes. En el esquema, se pueden ver todos los procesos que se realizan de forma automatizada por el CFDL (línea verde discontinua).

de vista del procesamiento de datos, millones de operaciones matemáticas son ejecutadas en cada fase de entrenamiento de los modelos.

Hoy en día, las gráficas diseñadas para la ejecución de entornos gráficos en tres dimensiones (videojuegos o diseño) están disponibles en cualquier tienda informática, son realmente útiles para el desarrollo de modelos simples de clasificación (lo más habitual en nuestro medio) y, con un coste contenido, es posible adquirir todos los componentes necesarios para su desarrollo.

Esta solución es la empleada por la mayoría de los grupos de investigación trabajando en el área de la IA, pero desde el punto de vista de demanda energética no es la más eficiente, y existen tarjetas gráficas diseñadas específicamente para procesos de aprendizaje automático o *machine learning*, que con una alta eficiencia (y muy elevado coste) pueden optimizar este proceso.

Sin embargo, las plataformas de CFDL, al estar basadas en la nube, no requieren la adquisición de ningún tipo de *hardware* especializado (pero no están exentas de coste), y cualquier ordenador conectado a internet, con capacidad de transferencia de datos, puede ser suficiente.

De esta forma, los procesos de entrenamiento realizados en remoto mediante esta tecnología no solo no requieren la adquisición de *hardware*, sino que también ofrecen la ventaja de pagar solo lo que se usa (alquiler), mediante una facturación basada en los recursos y el tiempo utilizados. Teniendo en cuenta que la mayor parte del tiempo de un proceso de *machine learning*⁵ se gasta en la gestión de los datos y el diseño del experimento, y que el uso del poder de cálculo se hace solo durante el entrenamiento de los modelos, el gasto en equipamiento puede no estar del todo

justificado si no se realizan intensas tareas de entrenamiento de forma frecuente, siendo las soluciones basadas en la nube, como el CFDL, una gran opción.

Publicaciones y trabajos destacados en el campo

Desde los inicios de esta tecnología, se ha hipotetizado sobre su uso en medicina, especialmente en oftalmología. En el año 2019⁶, el grupo del profesor P. Keane, de UCL-Moorfields, demostró que los modelos desarrollados sobre conjuntos de datos de alta calidad de retinografías, OCT, lesiones cutáneas y radiografías torácicas, mediante CFDL, utilizando la plataforma AutoML de Google, obtienen un desempeño comparable a los modelos de *deep learning* o aprendizaje profundo clásicos, considerados como el estándar de la industria, en problemas de clasificación simples.

Las limitaciones sobre la interpretabilidad de los resultados, la falta de acceso completo a la arquitectura empleada y la carencia de conjuntos de datos robustos de libre disponibilidad, son analizados en el artículo citado, y siguen siendo algunas de las limitaciones, que los detractores de esta tecnología siguen indicando a día de hoy.

El mismo grupo ha comparado diferentes plataformas de CFDL en su desempeño ante conjuntos de datos o *datasets* de dominio público en imagen multimodal de retina⁷ (Messidor-2, EyePACS, Waterloo, Kermany y IDRID) (Tabla 1), con buenos desempeños en general, cada uno con sus virtudes y defectos (lectura recomendada), con potenciales ámbitos de desempeño ideales para cada uno.

Puntaje F1	Waterloo (OCT)	Kermany (OCT)	EyePACS (retinografía)	Messidor (retinografía)	Media
Amazon	0,98	0,99	0,90	0,89	0,94
Apple	0,79	0,52	0,82	0,75	0,72
CarifAI	0,79	N/A	N/A	0,69	0,74
Google	0,94	0,98	0,92	0,85	0,92
MedicMind	0,97	N/A	N/A	0,84	0,91
Microsoft	0,95	0,91	0,84	0,85	0,89
Media	0,95	0,94	0,88	0,84	
OCT: tomografía de coherencia óptica. En negrita, se resalta el mejor resultado. Adaptado de Korot et al. ⁷ .					

Tabla 1. Desempeño mediante puntaje F1 ($2 \times [\text{Precisión} \times \text{Sensibilidad} / (\text{Precisión} + \text{Sensibilidad})]$) de cada uno de los sistemas analizados de aprendizaje profundo sin código o *code-free deep learning* en cada uno de los conjuntos de datos.

Por último, el mismo grupo de Moorfields Eye Hospital ha publicado recientemente un artículo donde describen el proceso de desarrollo y validación internacional de un modelo desarrollado mediante CFDL y un modelo clásico para la detección de enfermedad plus en retinopatía del prematuro⁸.

Los modelos desarrollados a partir de 7.414 imágenes retinianas mediante ambas técnicas tienen métricas de desempeño comparables (área bajo la curva de 0,986 para el modelo clásico y 0,989 para el modelo CFDL), pero sin embargo, el modelo desarrollado a partir de CFDL pierde cierta capacidad de generalización con imágenes adquiridas con otros dispositivos durante la validación externa, lo que según los autores debe ser considerado a la hora de la implementación de estos modelos en la práctica habitual, para evitar sesgos que puedan ser negativos para los pacientes.

Nuestra experiencia

OCTA y retinopatía diabética

Siguiendo las recomendaciones generales, en nuestro grupo, hemos utilizado esta herramienta para el desarrollo de dos líneas de investigación. Por un lado, la detección y clasificación de la retinopatía diabética mediante OCTA⁹ y, por otro, la detección

del fracaso del injerto postqueratoplastia mediante fotografía del segmento anterior.

En el caso de la OCTA, el conjunto de datos proviene de un ensayo clínico¹⁰ orientado al seguimiento longitudinal, tanto de variables oculares como sistémicas, de pacientes diabéticos tipo 1 y controles. El uso de esta herramienta permite explorar cada modalidad de imagen (retinografía, OCT-b, OCTA), cada plexo y área de escaneo (OCTA) por separado, con la capacidad de esta herramienta de entrenar modelos de clasificación para diferentes tareas, como la presencia o no de retinopatía diabética y el grado de severidad de la misma. Los hallazgos preliminares nos permiten identificar los modos de imagen con mayor capacidad de discriminación, y a partir de allí, avanzar en tareas más complejas hacia el campo de la oculómica (Figura 3).

Queratoplastias y fracaso del injerto

Otra línea de investigación en desarrollo por nuestro grupo se focaliza en la detección de fracaso del injerto en pacientes post-queratoplastia¹¹. En este caso, hemos seleccionado imágenes del segmento anterior de pacientes a los que se les había realizado una queratoplastia penetrante y han tenido un seguimiento a lo largo de, al menos, un año. Para el desarrollo de este proyecto,

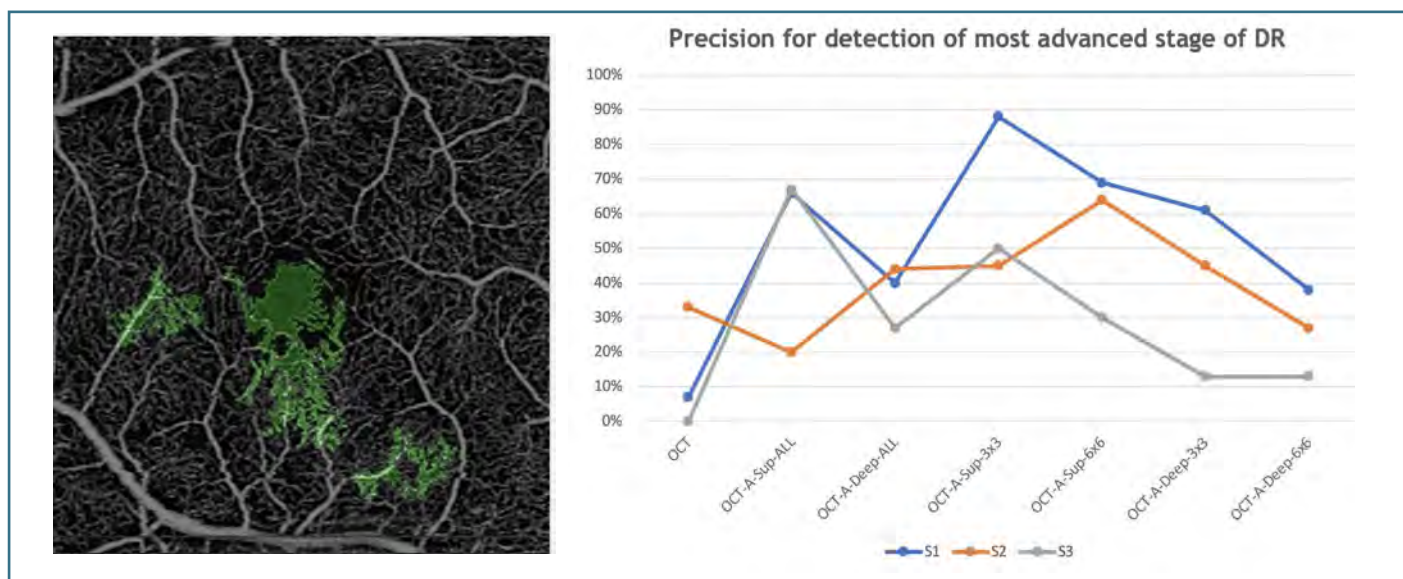


Figura 3. Ejemplo de un caso de angiografía por tomografía de coherencia óptica (OCTA) en el plexo superficial para la clasificación de la retinopatía diabética. El modelo de clasificación utiliza información de la zona avascular foveal y de algunas tramas vasculares para la toma de su decisión. Performance de los modelos en cada tipo de captura de OCTA para la detección de la retinopatía diabética según diferentes estrategias⁹.

hemos optado por el uso del CFDL en dos fases, que se explican a continuación.

Prueba de concepto

Después de las fases iniciales de observación y detección del problema, el planteamiento técnico, la recogida de datos (imágenes) y la verificación de la calidad del etiquetado de las mismas, lo siguiente era saber si era posible entrenar un modelo de visión por computador para clasificar a las imágenes entre fracaso y no fracaso del injerto, ante la ausencia de bibliografía sobre problemas similares y ciertas limitaciones de recursos, problemas sobre qué preprocesado de imágenes realizar, qué arquitecturas utilizar y el *hardware* necesario.

Mediante CFDL, hemos podido entrenar un modelo simple de clasificación binaria: fracaso/sano, en clases balanceadas (50% de representatividad de cada una) y a resolución completa (nativa). El resultado de esta prueba de concepto superó ampliamente nuestras expectativas, mostrando una sensibilidad y especificidad por encima del 90% y un puntaje F1 del 95,99%

Preprocesado de datos, enmascaramiento de imágenes y clases desbalanceadas

En todo modelo de *deep learning* que involucre imágenes, es importante contar con una muestra normalizada de imágenes, idealmente a baja resolución, debido a que el proceso de convoluciones (análisis píxel a píxel por el cual las redes neuronales convolucionales analizan las imágenes suministradas) involucrado en el entrenamiento de la red neural analiza píxel a píxel cada imagen, requiriendo el análisis de alrededor de 3 millones de puntos de información para una imagen de 1 megapíxel (MP), requiriendo un gran poder de cálculo informático. Además, durante la prueba

de concepto, hemos detectado mediante mapas de activación que, en algunas imágenes, el modelo parecía “fijarse” en áreas que no eran clínicamente relevantes, como las pestañas.

Para tratar estas observaciones, mediante el preprocesado de las imágenes, hemos entrenado modelos con imágenes¹² a diversas resoluciones, desde 1,3 MP hasta 0,07 MP, sin máscaras y con máscaras agresivas que eliminan las estructuras anexiales más allá de la conjuntiva (Figura 4).

Para aumentar el desafío, a diferencia de la prueba de concepto inicial, estos modelos fueron entrenados con las clases desbalanceadas, con una incidencia del 20% de fracasos, que es la real de nuestro conjunto de datos y está en línea con la bibliografía.

Con este tratamiento del conjunto de datos, hemos visto que, en las imágenes sin máscara, el desempeño de los modelos baja drásticamente, al mismo tiempo que se reduce la resolución de las mismas, pero, sin embargo, al aplicar máscaras automatizadas (a partir de un *script*-programa en Python-propietario), los modelos vuelven a obtener muy buen desempeño, detectando hasta el 85% de los fracasos en las resoluciones más bajas.

Consideraciones finales y conclusiones

Como algunos de los máximos referentes del área explican¹³, el CFDL puede representar la próxima fase de la atención e investigación sanitaria asistida por IA. Esta tecnología aporta la novedad de simplificar el proceso necesario para el desarrollo de los modelos, ya que, a pesar de comenzar con la misma estructura de planteamiento del problema, recogida y etiquetado de datos,

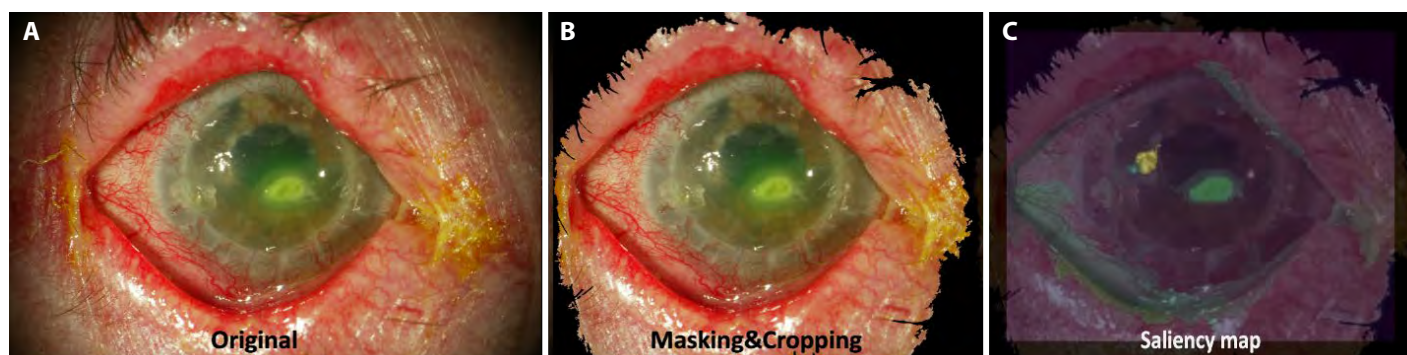


Figura 4. Ejemplo de procesamiento de datos. (A) Imagen original a resolución nativa de 1,3 MP. (B) Imagen con máscara y resolución acotada a 0,07 MP (imagen escalada para la representación en este medio). (C) Se ha aplicado sobre la imagen tratada un mapa de activación correspondiente al modelo de detección de fallo del injerto.

el proceso de entrenamiento de los modelos se hace de forma automatizada. No es necesario programar la red neural, tampoco es necesario procesar las imágenes; simplemente transfiriendo los archivos a los servidores, dentro de carpetas que indiquen su “etiqueta”, es posible, a través de una interfaz gráfica, llegar a entrenar el modelo (Figura 5).

Sin embargo, como hemos intentado remarcar a lo largo del presente capítulo, esto no implica la automatización completa del desarrollo del modelo, el conocimiento (*domain-expertise*) de un oftalmólogo que asegure el planteamiento de un problema lógico, la supervisión por dichos expertos en momentos importantes del desarrollo del modelo y la calidad de los datos, son fundamentales.

Hoy en día, también es importante conocer y entender conceptos básicos de estadística y *machine learning* para poder analizar y entender de forma adecuada los resultados de los procesos de entrenamiento. Otro aspecto fundamental es tener en cuenta que, en el caso de que busquemos desarrollar modelos con imágenes propias, estas serán transferidas a servidores externos (Google, Amazon, Apple...), por lo que es fundamental el proceso de anonimización de las mismas, que no permitan la identificación de los pacientes, quienes además deben haber prestado su consentimiento por escrito para el uso en investigación de sus imágenes clínicas.

Una buena práctica en este sentido es, además del cambio de nombre de los archivos, borrar sus metadatos, que son datos

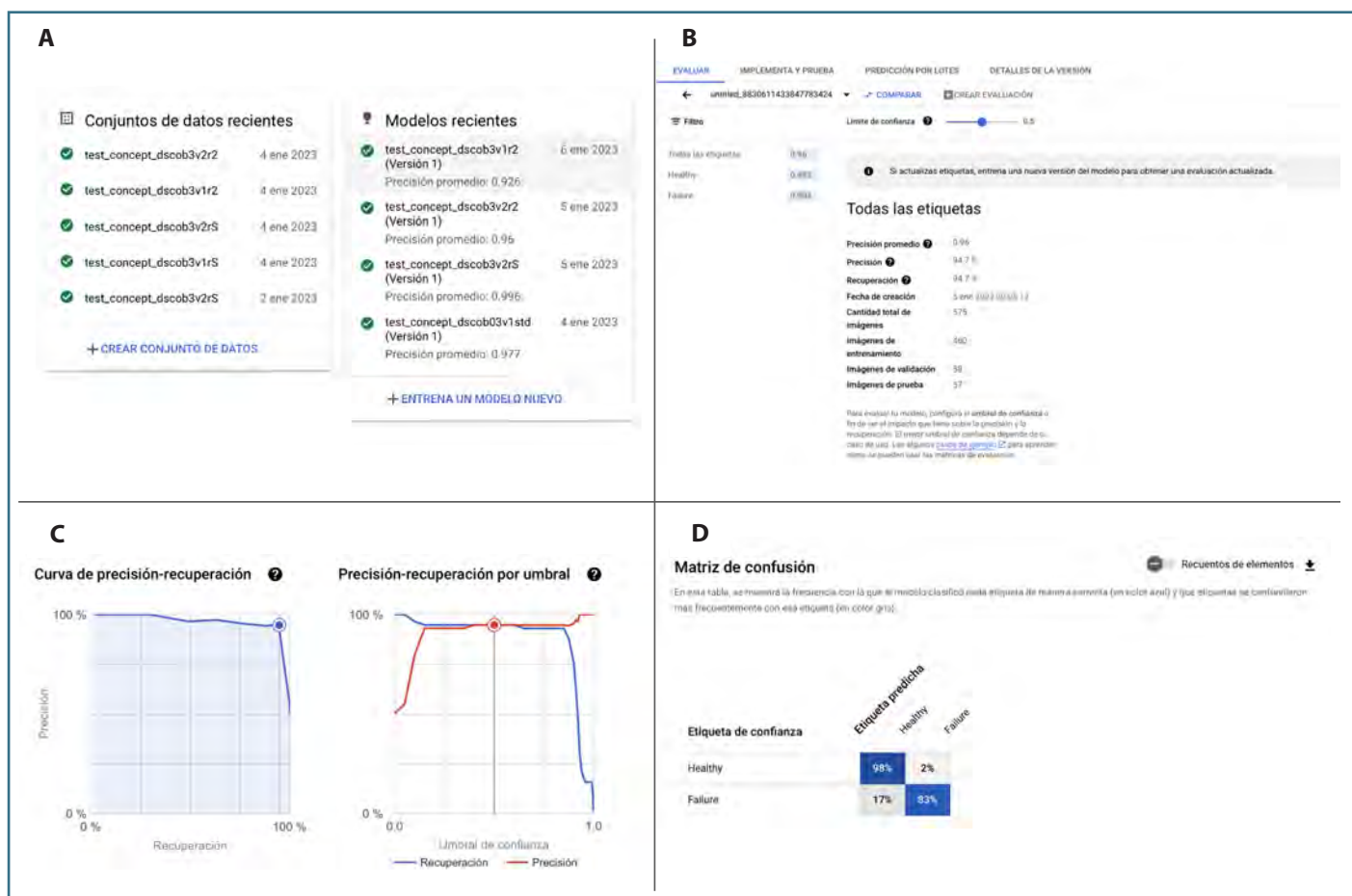


Figura 5. Elementos de la interfaz gráfica de usuario de la plataforma Vertex-AI (AutoML de Google). **(A)** Resumen de los conjuntos de datos y modelos más recientes. **(B)** Resumen de métricas fundamentales de un modelo. **(C)** Curvas de precisión-sensibilidad y precisión según el punto de corte de confianza. **(D)** Matriz de confusión correspondiente a un modelo.

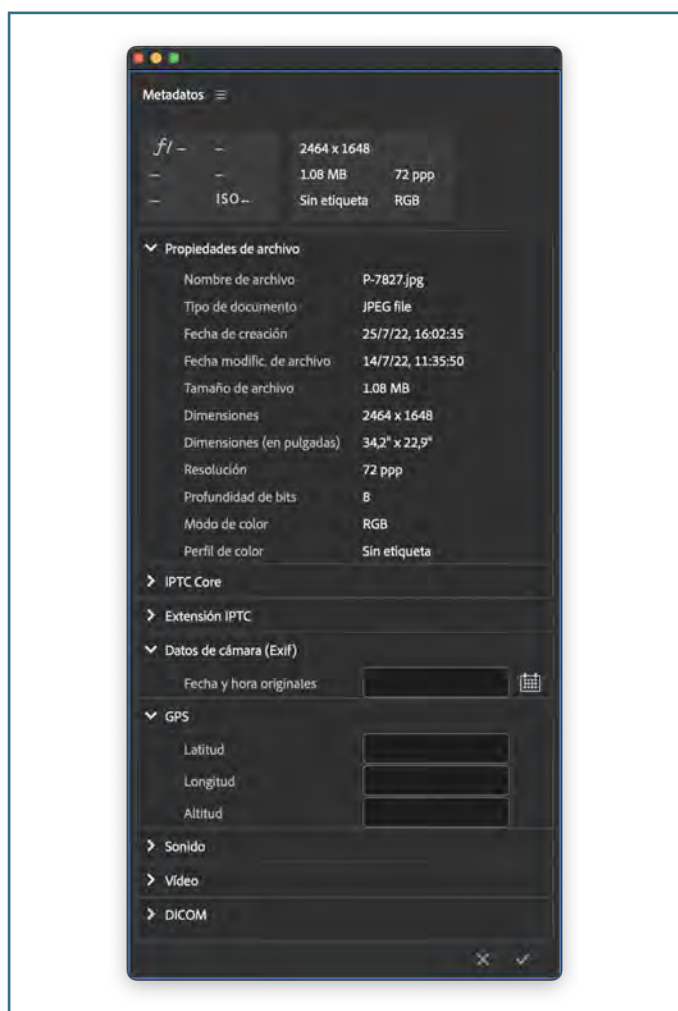


Figura 6. Ejemplo de imagen anonimizada, donde el nombre del archivo no contiene ningún dato trazable, y los metadatos se encuentran borrados o modificados con datos genéricos que evitan la trazabilidad del archivo original.

incluidos no accesibles a “simple vista” por los usuarios, pero sí fácilmente desde el apartado “propiedades” con cualquier explorador de archivos de nuestros ordenadores (Figura 6).

En conclusión, el CFDL es una gran herramienta que puede permitirle a grupos pequeños de investigadores, sin la necesidad de contar con un experto en *machine learning* y con limitaciones de recursos locales, el desarrollo de modelos o, al menos, pruebas de concepto de modelos de *deep learning* con posibilidades de desempeño comparable al abordaje clásico.

Es crucial, sin embargo, que miembros del equipo tengan conocimientos de nivel experto en el área de estudio que aseguren la calidad de los datos, y un nivel mínimo de comprensión de

machine learning que permita analizar de forma correcta el desempeño de los modelos y alcanzar conclusiones adecuadas.

Bibliografía

1. TensorFlow. [Internet]. [Citado 16 Jun 2021]. Disponible en: <https://www.tensorflow.org/>
2. PyTorch. [Internet]. The Linux Foundation. [Citado 16 Jun 2021]. Disponible en: <https://pytorch.org>
3. Python. [Internet]. Python Software Foundation. [Citado 15 May 2023]. Disponible en: <https://www.python.org/>
4. Standard C++. [Internet]. C++ Foundation. [Citado 15 May 2023]. Disponible en: <https://isocpp.org/>
5. Paleyes A, Urma RG, Lawrence ND. Challenges in Deploying Machine Learning: a Survey of Case Studies. [Internet]. En: arXiv.org. 18 Nov 2020. [Actualizado 19 May 2022]. Disponible en: <http://arxiv.org/abs/2011.09926>
6. Faes L, Wagner SK, Fu DJ, Liu X, Korot E, Ledsam JR, *et al.* Automated deep learning design for medical image classification by health-care professionals with no coding experience: a feasibility study. *Lancet Digit Health*. 2019;1:e232-42.
7. Korot E, Guan Z, Ferraz D, Wagner SK, Zhang G, Liu X, *et al.* Code-free deep learning for multi-modality medical image classification. *Nat Mach Intell*. 2021;3(4):288-98.
8. Wagner SK, Liefers B, Radia M, Zhang G, Struyven R, Faes L, *et al.* Development and international validation of custom-engineered and code-free deep-learning models for detection of plus disease in retinopathy of prematurity: a retrospective study. *Lancet Digit Health*. 2023;5(6):e340-9.
9. Olivera M, Bernal-Morales C, Alé-Chilet A, Barraso M, Marin S, Feu S, *et al.* Automated Machine learning models applied to Optical Coherence Tomography Angiography for detection and classification of Diabetic Retinopathy in Diabetes Mellitus type 1. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2022;63(7):2326.
10. Zarranz-Ventura J, Barraso M, Alé-Chilet A, Hernández T, Oliva C, Gascón J, *et al.* Evaluation of microvascular changes in the perifoveal vascular network using optical coherence tomography angiography (OCTA) in type I diabetes mellitus: a large scale prospective trial. *BMC Med Imaging*. 2019;19(1):91.
11. Mangana CM, Kargacin AB, Fernández-Engroba J, Taña P, Santolaria G, Olivera M, *et al.* Detection of graft failure in post-keratoplasty patients by Automated Deep Learning. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2022;63(7):2330.
12. Mangana CM, Kargacin AB, Engroba JF, Ferragut-Alegre Á, Tañá P, Zarranz-Ventura J, *et al.* Post-keratoplasty graft failure detection with Code Free Deep Learning: Image processing and real-life incidence influence on training performance. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2023;64(8):1103.
13. O'Byrne C, Keane PA. Code-free deep learning: The next phase of AI-enabled healthcare? [Internet]. En: Ophthalmologytimes.com. 28 Oct 2021. [Citado 2 May 2023]. Disponible en: <https://europeophthalmologytimes.com/view/code-free-deep-learning-the-next-phase-of-ai-enabled-healthcare->

Aspectos éticos y legales de la inteligencia artificial

Ethical and legal aspects of artificial intelligence

M. Baget Bernaldiz, J. Téllez Vázquez, P. Romero Aroca

Resumen

Los médicos y los pacientes aceptaremos la implementación de los algoritmos si, además de ser eficaces, son transparentes, protegen la privacidad de los datos de los pacientes, entendemos cómo generan sus resultados y queda establecida de quién es la responsabilidad de su funcionamiento. Si participamos como oftalmólogos en el proceso de creación y monitorización de los algoritmos que afecten a la salud ocular, facilitaremos que nuestros pacientes confíen en ellos.

Palabras clave: Algoritmo. Sesgos. Privacidad de los datos. Responsabilidad.

Resum

Tant metges com pacients, anirem acceptant la implementació dels algorismes si a més a més de ser eficaços, son transparents, protegeixen la privacitat de les dades dels pacients, entenem com generen els resultats i queda ben establerta de qui és la responsabilitat del seu funcionament. Si participem com a oftalmòlegs en el procés de creació i monitorització dels algorismes que afecten la salut ocular, facilitarem la confiança dels nostres pacients en ells.

Paraules clau: Algorisme. Biaixos. Privacitat de les dades. Responsabilitat.

Abstract

Both patients and doctors will accept the presence of algorithms in our daily practice if, in addition to being effective, they are transparent, patient privacy is guaranteed, we understand how they generate the results and overall, it is well established who is responsible for their performance. If we, as ophthalmologists, participate in the process of creating and monitoring them, it will be easier for our patients to trust them.

Key words: Algorithm. Biases. Data privacy. Liability.

6.2. Aspectos éticos y legales de la inteligencia artificial

Ethical and legal aspects of artificial intelligence

M. Baget Bernaldiz^{1,2,3}, J. Téllez Vázquez^{5,6}, P. Romero Aroca^{2,3,4}

¹Médico adjunto del Servicio de Oftalmología. Hospital Universitari Sant Joan. Reus. Tarragona. ²Universitat Rovira i Virgili. Reus. Tarragona. ³Institut d'Investigació Sanitària Pere Virgili (IISPV). Reus. Tarragona. ⁴Jefe del Servicio de Oftalmología. Hospital Universitari Sant Joan. Reus. Tarragona. ⁵Médico adjunto del Servicio de Oftalmología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. ⁶Centro de Oftalmología Barraquer. Barcelona.

Correspondencia:

Marc Baget Bernaldiz

E-mail: mbaget@gmail.com

Introducción

La implementación de la inteligencia artificial (IA) va a generar un cambio de paradigma en la mayoría de los aspectos de nuestras vidas. Como oftalmólogos, tomaremos decisiones basadas, al menos en parte, en algoritmos que nos asistirán en el cribado, el diagnóstico y el tratamiento de las enfermedades oculares más prevalentes. A su vez, los pacientes deberán cuestionarse de qué manera aceptarán que este nuevo actor condicione su salud ocular.

Como ciudadanos, deberemos combatir la desinformación con un mayor sentido crítico. Las *fake news* (noticias falsas) son cada vez más elaboradas y difíciles de detectar, debido al uso de las redes neuronales generativas adversarias que generan vídeos falsos indistinguibles de los verdaderos.

Las empresas tecnológicas se han lanzado a la carrera para ver cuál de ellas saca al mercado el mejor algoritmo en su disciplina, ya sea un *chatbot* o un algoritmo médico. Esto puede ocasionar

problemas de privacidad en los datos de los pacientes, así como la creación de algoritmos que no sean suficientemente precisos una vez aplicados en el mundo real.

Quizás ha llegado el momento de parar y reflexionar sobre hasta qué punto queremos que nos condicionen los algoritmos, de lo contrario, podría darse la situación de que los perjuicios pesen más que los beneficios. El documento recientemente firmado por un grupo relevante de profesores de universidad, investigadores y personas relevantes dentro de las empresas tecnológicas, entre ellas el propio Elon Musk, que pide parar el desarrollo de aquellos modelos de IA más potentes que el Chat GPT-4, es una muestra de ello. Aducen que se está produciendo una competición desmesurada entre las diferentes compañías de IA con la generación de algoritmos muy potentes, pero sin acabar de entender cuál es su funcionamiento y, por lo tanto, impredecibles y fuera de control.

Si pretendemos disponer de algoritmos que aporten un beneficio en la salud ocular a escala global, debemos cuestionarlos, para luego decidir y legislar sobre: la propiedad y privacidad de

los datos de los pacientes, evitar la introducción de sesgos en los algoritmos¹, la ciberseguridad y, sobre todo, quién va a ser el responsable del funcionamiento de los algoritmos².

Aspectos éticos

Los profesionales sanitarios y los pacientes, junto con los responsables de la gestión sanitaria, debemos reflexionar sobre la manera en la que estamos dispuestos a implementar la IA en nuestro trabajo, con el objeto de convertirla en una herramienta útil, y así beneficiar a la salud de nuestros pacientes. Los aspectos éticos principales a tener en cuenta son: la seguridad y eficacia, la transparencia, disponer de algoritmos imparciales y libres de sesgos, la privacidad de los datos y el consentimiento informado (Tabla 1).

Seguridad y eficacia de los algoritmos

La compañía IBM creó la herramienta de IA *Watson for Oncology* con el objeto de recomendar el tratamiento más adecuado para los pacientes oncológicos. En el año 2018, se descubrió que algunas de las recomendaciones que había dado eran incorrectas. La causa que se atribuyó a dicho error fue haber utilizado datos imprecisos en el entrenamiento del algoritmo. IBM ocultó el error por más de un año³.

De lo anterior se deduce que la predictibilidad de un algoritmo dependerá, en primer lugar, de la calidad de los datos que se han utilizado para entrenarlo y de la población donde se aplique. Si se pretendiera realizar un cribado de cáncer de piel en la población asiática mediante un algoritmo que ha sido previamente entrenado utilizando datos de población caucásica, este vería disminuida su precisión.

Ya existen en el mercado algoritmos validados para la realización del cribado automático de la retinopatía diabética (RD). Todos ellos declaran una precisión muy alta en la detección de la RD referible (RD moderada o superior). No obstante, existen publicaciones independientes donde se observa una disminución significativa de su eficacia cuando se les somete al escrutinio de otras poblaciones diabéticas que no se han utilizado para su entrenamiento⁴.

La eficacia y seguridad de un modelo algorítmico es el primer requisito que se le exige para ser incorporado dentro de un sistema de salud. Una manera de aumentar la confianza en los algoritmos es poder participar activamente en su creación y monitorización, tal y como recomienda la Comisión Europea (CE)⁵.

Transparencia

Lo ideal sería que los responsables en desarrollar algoritmos proporcionaran información respecto a los datos poblacionales que han utilizado para su creación, así como la tecnología empleada de manera abierta. No obstante, a menudo, las compañías tecnológicas se oponen a causa de los derechos de la propiedad intelectual. Una posible solución sería la auditoría de estas empresas tecnológicas por parte de un organismo gubernamental.

Un aspecto que preocupa a ingenieros, médicos y usuarios, son los algoritmos *black box* (caja negra). Son aquellos algoritmos que nadie sabe muy bien cómo toman internamente sus decisiones. Este fenómeno es característico de las redes neuronales y determina que no podamos entender ni, por lo tanto, explicar a cada uno de los pacientes la razón subyacente por la que el algoritmo les hace determinada recomendación. Mientras se investiga este

	Problema	Solución
Eficacia	Demostrada en poblaciones restringidas	Realización de estudios randomizados
Seguridad	No hay criterios de comparación entre algoritmos	Crear <i>datasets</i> públicos para comparar algoritmos
Sesgos	Ampliamente arraigados en la sociedad	Algoritmos compensados por raza, sexo...
Transparencia	No hay declaración de procedencia de la fuente datos	Creación de organismos de control públicos
Privacidad	Falta de privacidad de datos de los pacientes	Aplicar la legislación de manera restrictiva
Responsabilidad	No hay legislación clara específica para inteligencia artificial	Establecer un marco jurídico claro

Tabla 1. Aspectos éticos y legales sobre el desarrollo de algoritmos basados en la inteligencia artificial en salud.

punto, deberemos exigir la existencia de estudios randomizados que demuestren la efectividad y seguridad de los algoritmos respecto a los métodos *gold standard* (estándar de oro)⁶.

Algoritmos imparciales y libres de sesgos

En el año 2014, ingenieros de Amazon desarrollaron un modelo de IA para que “surfeara” la red en busca de nuevos talentos para la empresa. En el año 2017, Amazon clausura el algoritmo por haber demostrado ser discriminatorio contra las mujeres. Para su creación, se utilizaron datos de años anteriores, donde todavía había un predominio de hombres entre los ingenieros, al igual que los que desarrollaron el algoritmo. El resultado fue una aplicación donde la contratación de mujeres estuvo injustamente discriminada⁷.

En Florida (Estados Unidos), el algoritmo COMPAS se construyó para predecir el riesgo de los delincuentes a reincidir⁸. Mostró una clara discriminación hacia los delincuentes de raza negra, a pesar de que, en muchos casos, el historial delictivo de los individuos blancos era peor. El motivo volvió a ser que los datos utilizados para el entrenamiento del algoritmo estaban fuertemente sesgados.

De lo anterior se deduce que, si quisiéramos construir un algoritmo que leyera y clasificara las retinografías de los pacientes diabéticos con precisión, deberíamos entrenarlo con un número parecido de retinografías de cada tipo de RD y tendría que estar equilibrado en cuanto a edad, raza y sexo. Una vez entrenado y testado, habría que ser prudentes y aplicarlo en poblaciones de pacientes diabéticos parecidas a la muestra de entrenamiento⁹.

Debido a que las compañías tecnológicas no ofrecen información detallada sobre el desarrollo de sus algoritmos, deberían crearse organismos públicos que velen por la ausencia de sesgos en los modelos de IA antes de poder aplicarse en el mundo real¹⁰.

Privacidad de los datos de los pacientes

En el año 2017, el Royal Free NHS Foundation Trust ofreció datos de más de 1,5 millones de pacientes a la empresa Google DeepMind, para que testara una aplicación denominada Streams para la detección del fallo renal. Los pacientes no fueron informados de que sus datos serían utilizados para dicho uso¹¹. La preguntas

que se plantean son: ¿a quién pertenecen los datos? y ¿quién puede utilizarlos?

En términos monetarios, los datos valen mucho dinero. Las empresas tecnológicas han de entender que, sin los datos de los pacientes, no pueden generar ningún tipo de tecnología y, por lo tanto, deben corresponder a los pacientes de algún modo. Siguiendo con el ejemplo anterior, el Royal Free NHS Foundation Trust llegó a un acuerdo con GoogleMind mediante el cual, a cambio de poder disponer de los datos, los pacientes podían utilizar la aplicación durante cinco años de manera gratuita. Mediante este acuerdo, se añadió valor a los datos de los pacientes¹².

Los datos referentes a la salud de las personas son muy sensibles. Un uso malicioso de los mismos podría llegar a afectar sus oportunidades laborales, sus relaciones personales y la contratación de las aseguradoras¹³. Una solución sería aplicar a los datos clínicos la misma legislación altamente restrictiva que se aplica en los datos genéticos y biométricos¹⁴.

Un aspecto relevante y no resuelto es si el paciente tiene derecho a eliminar su información de una base de datos cuando ya se ha utilizado para la construcción de un modelo de IA¹⁵.

El consentimiento informado en la era de la inteligencia artificial

La irrupción de la IA afectará a nuestros protocolos de cribado, de diagnóstico y de tratamiento actuales y, por lo tanto, el tipo de relación bilateral y sin intermediarios que hemos mantenido hasta ahora con el paciente. Ello condicionará cambios significativos en el consentimiento informado.

Se plantea la cuestión de hasta qué punto los médicos tendremos la responsabilidad de educar a los pacientes respecto a la complejidad de la IA en general y del algoritmo que les afecte en particular, así como de la posibilidad de explicar posibles sesgos y fallos del sistema. No obstante, y siendo honestos, los médicos debemos asumir que, hoy por hoy, no podemos justificar las recomendaciones del algoritmo de manera precisa. Esto no quiere decir que no los vayamos a utilizar.

Al igual que existen medicamentos de los que desconocemos los mecanismos exactos de actuación, pero que los utilizamos porque previamente han demostrado su eficacia y seguridad en estudios prospectivos randomizados, así deberemos proceder con

los algoritmos. Sin la demostración previa de su eficacia y seguridad, ni los médicos ni los pacientes estaremos en disposición de incorporarlos en nuestro trabajo. Y el consentimiento informado que acabe aplicándose en nuestro país o en el marco de la Unión Europea (UE) deberá incluir este aspecto.

Aspectos legales

Dos aspectos cruciales en la implementación de la IA son definir quién es el responsable del funcionamiento de los algoritmos y cómo se debe proceder para velar por la privacidad y seguridad de los pacientes.

Responsabilidad del funcionamiento de los algoritmos

Un algoritmo que intervenga en cualquiera de las fases de cribado, evaluación, diagnóstico o tratamiento del paciente, se equipara desde un punto de vista legal a un aparato médico, y se denomina *software* de dispositivos médicos (MDSW, *medical device software*) dentro del marco legislativo de la UE.

Los MDSW se clasifican en función de la repercusión en la salud del paciente que supondría un fallo del sistema. Los de clase I no supondrían perjuicios en términos de salud, y los de clase III podrían poner en riesgo la vida del paciente. Los sistemas de cribado ocular para la RD son de clase IIa, porque si bien su fallo puede empeorar la visión, no suponen un riesgo a nivel de la salud general de los pacientes.

La CE no ha definido un marco de responsabilidad para la IA y la robótica. Declara que la legislación actual es válida para la regulación de las nuevas tecnologías. No obstante, en noviembre del 2019, se constituye el Grupo Experto Independiente en Responsabilidad y Nuevas Tecnologías, que emite un documento sobre IA y el internet de las cosas (IoT, *internet of things*), responsabilizando a cada país de la UE el establecimiento de dicho marco legal, excepto para algunas cuestiones estrictas que serán competencia de la UE. Por lo tanto, vemos cómo hoy en día no está del todo resuelta la cuestión sobre quién tiene la responsabilidad del funcionamiento de los algoritmos.

Privacidad de los datos de los pacientes

La CE exige, desde el año 2018, la protección de los datos de los ciudadanos en todos los estados miembros de la UE (*The General*

Data Protection Regulation, artículo 99(2) del Reglamento General de Protección de Datos [RGPD]). También protege a los ciudadanos en el caso de que sus datos fueran manejados por empresas localizadas fuera de la UE.

Con respecto a los datos de los ciudadanos que hacen referencia a la salud, datos biométricos o genéticos, la legislación es más exigente. Se permite su uso solo cuando el ciudadano ha dado su consentimiento explícito o bien lo exigen las cuestiones de salud comunitaria.

Ciberseguridad

Los *hackers* nos demuestran a diario su gran habilidad para sustraer información sensible de hospitales a través de la introducción de virus maliciosos en los servidores. Tenemos ejemplos fuera y dentro de casa. En Inglaterra, el *National Health Service* (NHS) fue paralizado en el año 2018 por un *ransomware* (secuestro de datos), que acabó justificando una nueva ley de ciberseguridad por parte de la UE en el año 2019. Recientemente, el Hospital Clínic de Barcelona ha sufrido un ataque similar, en el que los datos de algunos pacientes han sido expuestos públicamente.

En un futuro próximo, el IoT, los algoritmos y todos los datos circulando por la nube supondrán un reto para la ciberseguridad de cada centro sanitario. Hoy en día, los modelos de IA son especialmente vulnerables¹⁵. Un ataque malicioso podría causar cambios en los datos de la salud de los pacientes o alterar la precisión de un algoritmo. Cualquiera de estas situaciones conllevaría un riesgo para la salud de los pacientes.

La ciberdelincuencia no conoce fronteras, por lo que los expertos en ciberseguridad piden establecer medidas a escala global para hacer frente a este reto.

Conclusión

La implementación de la IA en nuestro trabajo como oftalmólogos va a ser una realidad en un breve periodo de tiempo. Debemos exigir a las empresas tecnológicas el desarrollo de algoritmos eficaces y seguros. Nuestra implicación en los procesos de desarrollo y monitorización de los algoritmos aportará valor añadido a nuestra profesión y mayor confianza en los pacientes.

Bibliografía

- Gerke S, Minssen T, Cohen G. Ethical and legal challenges of artificial intelligence-driven healthcare. En: *Artificial Intelligence in Healthcare*. Elsevier; 2020. p. 295-336.
- Naik N, Hameed BMZ, Shetty DK, Swain D, Shah M, Paul R, et al. Legal and Ethical Consideration in Artificial Intelligence in Healthcare: Who Takes Responsibility? *Front Surg*. 2022;9:862322.
- Ross C, Swetlitz I. IBM's Watson supercomputer recommended 'unsafe and incorrect' cancer treatments, internal documents show. [Internet]. En: Statnews.com. STAT+. 25 Jul 2018. Disponible en: <https://www.statnews.com/wp-content/uploads/2018/09/IBMs-Watson-recommended-unsafe-and-incorrect-cancer-treatments-STAT.pdf>
- Lee AY, Yanagihara RT, Lee CS, Blazes M, Jung HC, Chee YE, et al. Multi-center, head-to-head, realworld validation study of seven automated artificial intelligence diabetic retinopathy screening systems. *Diabetes Care*. 2021;44(5):1168-75.
- Parlamento Europeo. Council Directive 2013/59/Euratom of 5 December 2013. *Off J Eur Commun L* 13. 2014.
- London AJ. Artificial Intelligence and Black-Box Medical Decisions: Accuracy versus Explainability. *Hastings Cent Rept*. 2019;49(1):15-21.
- Weismann J. Amazon Created a Hiring Tool Using A.I. It Immediately Started Discriminating Against Women. En: Moneybox. 10 Oct 2018.
- Fefegha A. Racial Bias and Gender Bias in AI systems. En: Medium.com. 2 Sep 2018.
- Price II WN. Medical Ai and Contextual Bias. *Harv J Law Technol*. 2019;33(1):65-116.
- Sharkey N. The impact of gender and race bias in AI. En: Humanitarian Law & Policy. [Blog]. International Committee of the Red Cross (ICRC). 28 Ago 2018.
- Information Commissioner's Office. Royal Free - Google DeepMind trial failed to comply with data protection law. ICO. 2017.
- Cohen IG, Lynch HF, Vayena E, Gasser U. Big Data, Health Law, and Bioethics: Introduction (Cambridge University Press, 2018). *SSRN Electronic Journal*. 2018.
- Gerke S, Minssen T, Yu H, Cohen IG. Ethical and legal issues of ingestible electronic sensors. *Nature Electronics*. 2019;2:329-34.
- Roberts JL, Cohen IG, Deubert CR, Lynch HF. Evaluating NFL player health and performance: Legal and ethical issues. *University of Pennsylvania Law Review*. 2017;165:227-314.
- Finlayson SG, Bowers JD, Ito J, Zittrain JL, Beam AL, Kohane IS. Adversarial attacks on medical machine learning. *Science*. 2019;363(6433):1287-9.

7. ÍNDICE DE AUTORES

Acuña Salles M.....	238	Sánchez-Fortún Sánchez A.....	281
Baget Bernaldiz M.....	172, 214, 229, 256, 310	Martin-Pinardel R.....	190, 193, 264, 269
Banderas García S.....	281	Méndez Mangana C.....	177, 302
Barraquer Kargacin A.....	177, 302	Méndez Marín I.....	214
Benali A.....	193	Mingorance Moya E.....	238
Bernal-Morales C.....	190, 276	Moreno A.....	206
Besada I.....	281	Música X.....	281
Bouchikh R.....	281	Muñoz R.....	281
Campos Figueroa P.....	281	Olivera M.....	177, 302
Canut Jordana MI.....	162	Ortuño F.....	281
Cilla R.....	281	Parrado-Carrillo A.....	190
Corretger-Ruhí X.....	186	Pascual Fontanilles J.....	206, 256
Cristiano J.....	206	Pouplana Sardà MA.....	281
Chang-Sotomayor M.....	186	Puig D.....	206
de Frutos JA.....	281	Romero Aroca P.....	163, 166, 172, 206, 214, 229, 256, 310
Estrada Cuxart O.....	281	Romero E.....	198
Garcés A.....	281	Rosinés-Fonoll J.....	289
Sabala Llopart A.....	281	Ruiz Bilbao S.....	281
García-Curto E.....	256	Sagarra Alamo R.....	214, 256
Gómez Sánchez S.....	281	Santolària Rossell G.....	177, 302
Gràcia Aloy X.....	281	Téllez Vázquez J.....	238, 310
Isusquiza E.....	281	Valls A.....	206, 256
Jarroudi EL.....	281	Vellido A.....	198
Loscos Giménez I.....	238	Zapata MA.....	163, 166, 224, 247
Marín Ballesteros A.....	238	Zarranz-Ventura J.....	163, 166, 190, 247, 264, 269, 276, 289
Martínez Segura MI.....	281		

