

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, Campain 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.