

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: rbinmartinpinardel@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.