

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: rbinmartinpinardel@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 Martin-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].