







## COORDINADOR

### **Javier Zarranz-Ventura**

Institut Clínic de Oftalmologia (ICOF), Hospital Clínic de Barcelona.  
Institut de Investigacions Biomediques August Pi i Sunyer (IDI-BAPS), Barcelona.

Red Temática de Investigación Cooperativa en Salud «Prevención, detección precoz, tratamiento y rehabilitación de las patologías oculares» (RETICS RD 16/0008/0013). Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Economía y Competitividad.

## GRUPO DE TRABAJO

### **Rodrigo Abreu González**

Servicio de Oftalmología. Hospital Universitario de La Candelaria.  
Centro de Oftalmología Abreu.  
Tenerife. Islas Canarias.

### **Maria Isabel Fernández**

Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela.  
Universidade de Santiago de Compostela.  
Instituto Oftalmológico Gómez-Ulla.  
Santiago de Compostela.

Red Temática de Investigación Cooperativa en Salud «Prevención, detección precoz, tratamiento y rehabilitación de las patologías oculares» (RETICS RD 16/0008/0013). Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Economía y Competitividad.

### **Javier Lara Medina**

Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa.  
Instituto de Investigación Sanitaria de Aragón (IIS Aragón). Zaragoza.

---

Patrocinado por:



Fecha de publicación: marzo de 2020.

Este documento debe ser citado como:  
“Inteligencia Artificial en Retina. Monografía”.

Copyright © 2020, Sociedad Española de Retina y Vítreo.

D.L.: C 187-2020  
ISBN: 978-84-09-18591-7  
Maquetación e impresión: CF Comunicación

**Manuel Saenz de Viteri Vazquez**

Clínica Universidad de Navarra. Pamplona.

**Miguel Angel Zapata**

Clínica Girona.

Clínica Baviera.

OptRetina.

Barcelona.

Red Temática de Investigación Cooperativa en Salud «Prevención, detección precoz, tratamiento y rehabilitación de las patologías oculares» (RETICS RD 16/0008/0013). Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Economía y Competitividad.

**AUTORES**

**Pablo Almuña**

Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela (A Coruña).

**Javier Ascaso Puyuelo**

Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza.

Instituto de Investigación Sanitaria de Aragón (IIS Aragón). Zaragoza.

**Carlos Bermúdez Pérez**

Servicio de Tecnologías de la Información. Hospital Universitario de La Candelaria. Tenerife. Islas Canarias.

**Carolina Bernal-Morales**

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

**Juan Donate López**

Servicio de Oftalmología. Hospital Clínico San Carlos. Madrid.

Hospital La Luz. Madrid.

Estudio Oftalmológico. Madrid.

Red Temática de Investigación Cooperativa en Salud «Prevención, detección precoz, tratamiento y rehabilitación de las patologías oculares» (RETICS RD 16/0008/0013). Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Economía y Competitividad.

**Jorge González Zamora**

Clínica Universidad de Navarra. Pamplona.

**Carmen Ispa Callén**

Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza.

Instituto de Investigación Sanitaria de Aragón (IIS Aragón). Zaragoza.

**Joaquim de Moura**

Centro de investigación CITIC, Universidade da Coruña, A Coruña.

Grupo VARPA, Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña (INIBIC), Universidade da Coruña, A Coruña.

**Jorge Novo**

Centro de investigación CITIC, Universidade da Coruña, A Coruña.  
Grupo VARPA, Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña (INIBIC), Universidade da Coruña, A Coruña.

**Marcos Ortega**

Centro de investigación CITIC, Universidade da Coruña, A Coruña.  
Grupo VARPA, Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña (INIBIC), Universidade da Coruña, A Coruña.

Red Temática de Investigación Cooperativa en Salud «Prevención, detección precoz, tratamiento y rehabilitación de las patologías oculares» (RETICS RD 16/0008/0013). Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Economía y Competitividad.

**Manuel G. Penedo**

Centro de investigación CITIC, Universidade da Coruña, A Coruña.  
Grupo VARPA, Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña (INIBIC), Universidade da Coruña, A Coruña.

Red Temática de Investigación Cooperativa en Salud «Prevención, detección precoz, tratamiento y rehabilitación de las patologías oculares» (RETICS RD 16/0008/0013). Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Economía y Competitividad.

**José Julio Rodrigo Bello**

Grafcan. Tenerife. Islas Canarias.

**José Natán Rodríguez Martín**

Servicio de Tecnologías de la Información. Hospital Universitario de La Candelaria. Tenerife. Islas Canarias.

---

En este trabajo colaborativo han participado miembros adscritos a equipos de investigación de la RETICS/RD16/0008/0013 «Prevención, detección precoz, tratamiento y rehabilitación de las patologías oculares» (OFTARED) del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) del Ministerio de Economía y Competitividad.

## Prefacio

La inteligencia artificial (IA) es un campo de estudio que intenta que las computadoras se comporten de maneras que consideraríamos inteligentes si dichos comportamientos los mostrasen los humanos – por ejemplo, la replicación de las capacidades cognitivas humanas como la resolución de problemas-. Sin embargo, la IA tiene un enorme potencial que va mas allá de imitar los comportamientos humanos, es una tecnología fundamental que permite el procesamiento de datos mas allá de la comprensión del cerebro humano. La oftalmología siempre ha sido una de las subespecialidades médicas mas innovadoras y tecnológicas, desde el uso de los láseres médicos y las técnicas de microcirugía hasta las primeras aplicaciones de las terapias génicas y con células madre. Ahora, en la década de 2020, la Oftalmología es una de las especialidades médicas que esta liderando la aplicación de IA en Salud. La IA tiene el potencial de transformar el cribado, triaje, diagnóstico y manejo de las enfermedades de la retina. En esta monografía, Zarranz-Ventura y coautores proporcionan una perspectiva brillante de este tema, incluyendo guías y recomendaciones para el desarrollo de la IA aplicada de forma segura. En este ultimo punto, las organizaciones profesionales como la Sociedad Española de Retina y Vítreo (SERV) tendrán un papel fundamental en la implementación futura de estas excitantes nuevas tecnologías.

### **Pearse A. Keane**

Biomedical Research Centre at Moorfields Eye Hospital NHS Trust and UCL Institute of Ophthalmology, Moorfields Eye Hospital NHS Foundation Trust.  
Londres, Reino Unido

---

La inteligencia artificial (IA) basada en el aprendizaje profundo (*“Deep learning”*, DL) ha levantado un enorme interés en los últimos años. El DL ha sido ampliamente adoptado en el reconocimiento de imágenes, reconocimiento de voz y procesamiento de lenguaje natural, pero apenas esta empezando a impactar en el área de la Salud. En Oftalmología, el DL se ha aplicado a retinografías, imágenes de tomografía de coherencia óptica (OCT) y campos visuales, consiguiendo un magnifico desempeño de forma robusta en la detección de la retinopatía diabética, la retinopatía de la prematuridad, los discos ópticos glaucomatosos, el edema macular y la degeneración macular asociada a la edad. El DL aplicado a imagen ocular puede ser utilizado junto a la telemedicina como una solución viable para el cribado, diagnóstico y monitorización de las principales enfermedades oculares tanto en atención primaria como en la comunidad general. Sin embargo, existen también limitaciones y retos potenciales para la aplicación efectiva del DL en Oftalmología, como por ejemplo las

dificultades clínicas y técnicas, cómo explicar algunos de los resultados de los algoritmos, cómo resolver múltiples implicaciones médico-legales y la propia aceptación por parte de los clínicos y pacientes del fenómeno de la “caja negra” (“*black box*”) en la aplicación de los algoritmos. La realidad es que el DL potencialmente puede revolucionar la práctica de la Oftalmología en el futuro. Esta monografía proporciona un resumen de la situación actual (“*state-of-the-art*”) de los sistemas de IA aplicados en Oftalmología, los retos potenciales para completar su traslación a la clínica y el camino a seguir en este campo en los próximos años.

### **Daniel Shu Wei Ting**

Singapore Eye Research Institute, Singapore National Eye Center  
Duke NUS Medical School, National University of Singapore.  
Singapur, Singapur

---

La Oftalmología siempre ha sido una especialidad médica pionera en el desarrollo e introducción de la tecnología moderna en la práctica diaria. Los métodos quirúrgicos modernos (como por ejemplo la cirugía vítreo-retiniana de mínima incisión o la cirugía de catarata asistida por láser de femtosegundo) difieren significativamente de los métodos empleados hace 30 años. Así mismo, las técnicas diagnósticas de imagen han mejorado considerablemente, como la tomografía de coherencia óptica (OCT) que se ha establecido como un método de diagnóstico no invasivo de uso rutinario que ha permitido avanzar en el conocimiento de las estructuras retinianas, incluso permitiendo obtener imágenes de OCT de campo amplio y evaluaciones de flujo sanguíneo con los últimos dispositivos. Como consecuencia, la aplicación de estas técnicas ha permitido generar grandes volúmenes de datos que pueden ser explotados en interés de los pacientes. En paralelo a este desarrollo, la llegada de la inteligencia artificial ha demostrado de forma prometedora la capacidad de los algoritmos de ver más allá de lo que los humanos pueden ver en las imágenes, y ha permitido mostrar asociaciones entre estas y otros datos clínicos de interés. Sin embargo, la implementación de estas tecnologías en la práctica diaria supone un gran reto, dado que el desarrollo de los nuevos circuitos clínicos variará de forma sustancial respecto a las vías habituales empleadas en el cuidado a los pacientes. Por ello, en los próximos años presenciaremos una revolución en el cuidado de la salud ocular.

### **Karsten Kortuem**

University Eye Hospital, Ludwig-Maximilian-University  
Munich, Alemania



## Índice

<b>1. Introducción a la Inteligencia Artificial .....</b>	<b>11</b>
<i>(Javier Zarranz-Ventura, Carolina Bernal-Morales)</i>	
1. ¿Qué es la Inteligencia Artificial? .....	12
2. Tipos de Inteligencia Artificial .....	12
3. Conceptos básicos .....	13
a. Método de fuerza bruta.....	13
b. Cohortes de entrenamiento, validación y test. Aprendizaje supervisado .....	14
c. Machine Learning y Deep Learning .....	15
4. Aplicaciones en salud. Aplicaciones en Oftalmología .....	15
<b>2. Tipos de Redes Neuronales .....</b>	<b>19</b>
<i>(Manuel Saenz de Viteri, Jorge González Zamora)</i>	
1. Modelos de redes .....	20
a. Arquitectura de las redes neuronales .....	23
b. Tipos de redes neuronales .....	24
c. El procesamiento neuronal.....	24
2. Machine learning. Deep learning.....	25
a. Entrenamiento de la red neuronal .....	26
b. Deep learning .....	27
<b>3. Aplicación de la IA en el procesamiento de imágenes de retinografía .....</b>	<b>31</b>
<i>(Rodrigo Abreu González, Carlos Bermúdez Perez, José Natán Rodríguez Martín, José Julio Rodrigo Bello, Juan Donate López)</i>	
1. Introducción .....	32
2. Desarrollo de un sistema automático para la clasificación de retinografías.....	33
3. Implementación de un sistema de IA basado en retinografías en práctica clínica .....	38
4. Sistemas de cribado de retinopatía diabética basados en IA .....	42
5. Implicaciones asistenciales del cribado poblacional basado en retinografías en práctica clínica .....	43
<b>4. Aplicación de IA en procesamiento de imágenes de Tomografía de Coherencia Óptica (OCT).....</b>	<b>49</b>

(María Isabel Fernández Joaquim de Moura, Pablo Almuiña, Jorge Novo, Marcos Ortega, Manuel G. Penedo)

4.1 Antecedentes y Significancia.....	50
4.2 Identificación y Caracterización de los tipos de EMD mediante Técnicas Avanzadas de Procesado de Imagen e Inteligencia Ar- tificial .....	54
4.2.1 Segmentación de las capas de la retina.....	55
4.2.2 División entre retina interna y externa.....	56
4.2.3 Identificación de los diferentes tipos de EMD .....	57
4.3 Relevancia clínica de la herramienta .....	58
<b>5. IA y predicción de resultados clínicos .....</b>	<b>63</b>
<i>(Javier Lara Medina, Carmen Ispa Callen, Javier Ascaso Puyuelo)</i>	
1. Introducción .....	64
2. Principales modelos y técnicas de IA y Machine Learning utiliza- dos para predicción clínica .....	64
a. Modelos matemáticos clásicos de machine learning.....	64
b. Análisis de supervivencia .....	67
c. Modelos matemáticos de Deep machine learning.....	68
3. Aplicaciones practicas en predicción de resultados clínicos.	68
<b>6. Aplicación de IA y telemedicina .....</b>	<b>75</b>
<i>(Miguel Angel Zapata)</i>	
1. Cribado y diagnóstico de enfermedades de la retina .....	76
a. Diabetes .....	76
b. Degeneración macular asociada a la edad (DMAE) .....	76
- Detección de DMAE mediante IA en retinografías .....	76
• Sistemas binarios.....	76
• Clasificación DMAE.....	76
- Detección y clasificación de DMAE mediante OCT.....	77
c. Retinopatía del prematuro .....	77
2. Pronóstico y seguimiento .....	78
a. Retinopatía diabética .....	78
b. DMAE.....	78
c. Retinopatía del prematuro.....	79
3. Monitorización en casa (“Home monitoring”) .....	79
4. Determinación de alteraciones sistémicas mediante inteligencia artificial y telemedicina en retina .....	81
<b>7. Consideraciones éticas y futuro inmediato .....</b>	<b>85</b>
<i>(Javier Zarranz-Ventura)</i>	

## Abreviaturas

AG:	Atrofia geográfica
AGF:	Angiografía fluoresceínica
AUC:	Area bajo la curva
CAD:	Diagnóstico asistido por ordenador
CME:	Cystoid Macular Edema
CNN:	Convolutional neural network
DM:	Diabetes mellitus
DMAE:	Degeneración macular asociada a la edad
DRT:	Diffuse Retinal Thickening
EMA:	European Medicines Agency
EMD:	Edema macular diabético
ET:	Extra-tree
FDA:	Food and Drug Administration
FPRC:	Fundus Photograph Reading Center
IA:	Inteligencia artificial
ILM:	Inner Limiting membrane
ISOS:	Inner segment Outer segment
LASSO:	Least absolute shrinkage and selection operador
MER:	Membrana epirretiniana
OCT:	Tomografía de coherencia óptica
OCT-A:	Angiografía por tomografía de coherencia óptica
OMS:	Organización Mundial de la Salud
OPL:	Outer plexiform layer
OVR:	Oclusión venosa retiniana
RD:	Retinopatía diabética
RPE:	Retinal pigment epithelium
SELENA:	Singapore Eye Lesion Analyzer
SD-OCT:	Tomografía de coherencia óptica de dominio espectral
SRD:	Serous Retinal Detachment
SVM:	Support vector machines

## Objetivos de la monografía

La aplicación de la inteligencia artificial en todas las disciplinas médicas y en particular en Oftalmología y Retina es un tema en auge que aparece apasionante y en los próximos años será cada vez mas presente en nuestra profesión.

El objetivo de esta monografía es **ofrecer un compendio de las nociones básicas de estas técnicas de computación**, así como ofrecer un **breve resumen del estado actual de las mismas** en cada una de las áreas en las que se están aplicando repartidas en distintos capítulos, con el fin de ser un **documento sencillo de ayuda básica para aquellos oftalmólogos interesados en este tema**. Esta monografía esta concebida como un primer documento de consenso que permita proporcionar una serie de referencias de interés para todos aquellos que quieran profundizar en esta área.

## CAPITULO 1. INTRODUCCIÓN A LA INTELIGENCIA ARTIFICIAL

Javier Zarranz-Ventura<sup>1-3</sup>, Carolina Bernal-Morales<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Institut Clínic de Oftalmologia (ICOF), Hospital Clínic de Barcelona.

<sup>2</sup> Institut de Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona.

<sup>3</sup> Red Temática de Investigación Cooperativa en Salud «Prevención, detección precoz, tratamiento y rehabilitación de las patologías oculares» (RETICS RD 16/0008/0013). Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Economía y Competitividad.

### 1. Introducción a la Inteligencia Artificial

1. ¿Qué es la Inteligencia Artificial?
2. Tipos de Inteligencia Artificial
3. Conceptos básicos
  - a. Método de fuerza bruta
  - b. Cohortes de entrenamiento, validación y test. Aprendizaje supervisado
  - c. Machine Learning y Deep Learning
4. Aplicaciones en salud. Aplicaciones en Oftalmología

- 
- Una inteligencia artificial es un programa informático desarrollado para resolver un problema o tarea determinado.
  - Existen 2 tipos de IA, la fuerte (capacidad de resolver cualquier tipo de problema) y la débil (capacidad de resolver un problema concreto). En la actualidad, todos los sistemas de IA disponibles son de IA débil.
  - Los ordenadores tienen la capacidad de realizar el mismo proceso de forma repetida múltiples veces o ciclos de forma automática (fenómeno conocido como “fuerza bruta”).
  - Existen 3 tipos de cohortes empleadas en el desarrollo y ajuste de un modelo de IA: la cohorte de entrenamiento (“*training dataset*”), la de validación (“*validation dataset*”) y la de prueba (“*test dataset*”).
  - El aprendizaje de las máquinas (“*machine learning*”) consiste en la creación de programas que son capaces de aprender una tarea determinada a base de la experiencia. Un tipo determinado de estas técnicas que permite inferir predicciones futuras en estas tareas es el aprendizaje profundo (“*deep learning*”).
  - Las primeras especialidades médicas en las que la IA se ha aplicado con buenos resultados son Radiología, Dermatología y Oftalmología.
  - En Oftalmología se ha empleado principalmente en cirugía refractiva, glaucoma y retina, siendo las principales enfermedades retinianas evaluadas la retinopatía diabética, la degeneración macular asociada a la edad y la retinopatía del prematuro.
-

## 1. ¿Qué es la Inteligencia Artificial?

La inteligencia artificial (IA) consiste básicamente en el desarrollo de un programa informático para resolver una tarea determinada. Esta área de conocimiento comenzó en los años 50, y ha sido desarrollada de forma progresiva en las siguientes décadas hasta experimentar un repunte marcado desde la primera década del siglo XXI (2000-2010) y un boom exponencial en los últimos 10 años (2010-2020).<sup>1-4</sup> Este gran salto ha sido posible gracias al desarrollo de los equipos informáticos, que han crecido en paralelo en este periodo con potencias de computación cada vez mayores que permiten realizar cálculos muy complejos en cuestión de minutos, cuando antes o bien no se podían hacer o llevaban periodos de varios días.

## 2. Tipos de Inteligencia Artificial

Existen dos tipos de IA, la llamada IA fuerte (“strong”) y la IA débil (“narrow” o “weak”). La primera, la IA fuerte, consiste en una máquina que es consciente y tiene la capacidad de aplicar inteligencia a cualquier problema de forma general mas que a un problema específico, esto es, una máquina capaz de “pensar”. Por el contrario, la IA débil no tiene conciencia y únicamente tiene la capacidad de resolver una única tarea concreta. Contrariamente a la idea transmitida desde hace décadas por las películas y series de ciencia ficción, todos los sistemas de IA existentes en la actualidad son ejemplos de IA débil, en el que cada programa ha sido diseñado específicamente con el objetivo de hacer una única tarea. No existe una máquina capaz de pensar por si misma o de resolver múltiples tareas en distintas áreas, pero si que existen máquinas (programas de ordenador) que han sido diseñadas para resolver una tarea concreta. En la actualidad en nuestra vida diaria tenemos múltiples ejemplos de este ultimo tipo de aplicaciones de IA, como por ejemplo los asistentes virtuales (p.ej. “Siri” desarrollado por Apple para sus modelos de iPhone/iPad/Macbook, “Alexa” desarrollado por Amazon, “Cortana” por Microsoft o “Google Home” por Google), el sistema de anuncios de las redes sociales como Facebook, Twitter o Instagram, o el sistema de recomendaciones de canciones empleado por Spotify. Un ejemplo muy actual y en plena fase de desarrollo es el coche autónomo sin conductor, en

el que un sistema de IA débil integra la información (“*input*”) proveniente de múltiples sensores (de proximidad, distancia a coche anterior y posterior, vehículos y límites laterales, reconocimiento de señales con cámara, señalización de punto de origen y destino con GPS, etc.) y nos da un output que en este caso es el desplazamiento del vehículo de un punto a otro. Otros ejemplos de aplicación de algoritmos de IA en la sociedad actual son los motores de búsqueda de los portales web (p.ej. Google search), los sistemas de detección de fraude con tarjetas de crédito o la detección de hábitos de consumo en las redes sociales.

### 3. Conceptos básicos

Estos programas de ordenador están diseñados con una estructura determinada que intenta replicar la forma de las neuronas humanas, denominadas redes neurales. A los distintos tipos de redes neurales les dedicaremos un capítulo específico de esta monografía (capítulo 2). Estas redes están configuradas para intentar replicar el proceso que se da cuando los humanos pensamos, como sucede con la transmisión sináptica de las neuronas. Análogamente, el programa intenta procesar la decisión de la tarea encomendada a partir de comenzar el circuito por un extremo (“*input*”) y pasar por las distintas capas (cuyo número y complejidad depende de la red empleada) hasta obtener un resultado (“*output*”). Cada una de estas capas responde a una característica determinada de la tarea encomendada y tiene un valor o peso que se puede modificar o ajustar en función de lo que deseemos para cada tarea, según comentaremos a continuación.

#### a. Método de fuerza bruta

Este es el nombre que recibe en criptografía la capacidad de calcular todas las combinaciones posibles para una contraseña y comprobarlas una por una hasta encontrar la correcta. En informática y matemáticas nos referimos a la capacidad de los ordenadores de realizar una repetición sistemática de un proceso de forma automática.<sup>5</sup> Ejemplos de esto último se producen con los softwares maliciosos que intentan identificar una contraseña determinada a base de probar las combinaciones posibles en orden una

detrás de otra, por “derribo”. Esta capacidad de repetir este testeo de forma automática se puede aplicar a los algoritmos de IA, por ejemplo, en el área de reconocimiento de imágenes, donde se puede replicar el ciclo de identificación de una serie de imágenes etiquetadas para entrenar un algoritmo de forma automática.

**b. Cohortes de entrenamiento, validación y test. Aprendizaje supervisado**

En este campo de reconocimiento de imágenes, una vez creamos un sistema de IA con un diseño determinado de red neural convolucional si disponemos una cohorte de imágenes etiquetadas (cohorte de entrenamiento o *“training dataset”*) con el resultado que queremos identificar, por ejemplo el grado de retinopatía diabética) podemos entrenar un algoritmo que identifique estas etiquetas, en lo que denominamos aprendizaje supervisado (*“supervised learning”*).<sup>6,7</sup> Para optimizar el modelo, es preciso ajustar los pesos de cada una de las capas de la red neural para mejorar la capacidad del algoritmo de clasificar las imágenes. Una vez hemos ajustado el modelo, valoramos la actuación del algoritmo en una cohorte de validación (*“validation dataset”*), en lo que es una evaluación no sesgada del modelo definido y ajustado en la cohorte de entrenamiento. En esta fase, evaluamos la capacidad de este modelo para predecir respuestas (etiquetas) en estas nuevas imágenes etiquetadas, y realizamos el ajuste de los denominados hiperparámetros para optimizar la actuación del algoritmo. Por último, se evalúa el modelo final del algoritmo en una cohorte de test con imágenes no evaluadas con anterioridad (*“test dataset”*).



### c. Aprendizaje de las maquinas y aprendizaje profundo (“*Machine learning*” y “*Deep learning*”)

El aprendizaje automático o aprendizaje de las maquinas (“*machine learning*”). consiste en el desarrollo de técnicas por las que un programa informático diseñado para realizar una tarea es capaz de aprender de la experiencia, con cada uno de estos ciclos antes citados, para perfeccionar su desempeño en dicha tarea. Un tipo determinado de este aprendizaje que permite inferir predicciones futuras en estas tareas es el aprendizaje profundo (“*deep learning*”). Estos conceptos serán desarrollados en el siguiente capítulo de la presente monografía.

## 4. Aplicaciones en salud. Aplicaciones en Oftalmología

Existen múltiples ejemplos de la aplicación de sistemas de IA aplicados en Medicina, en áreas tan diversas como la Radiología, la Dermatología o la Oftalmología. En Radiología estos sistemas se han empleado para detectar lesiones de tuberculosis pulmonar o nódulos pulmonares malignos en placas de torax.<sup>8,9</sup> En Dermatología, existen artículos que describen la capacidad de algunos algoritmos para diferenciar lesiones cutáneas benignas de melanomas malignos.<sup>10</sup> En Oftalmología, la IA se ha aplicado en diferentes áreas, como en cirugía refractiva para predecir el estado refractivo corneal postquirúrgico<sup>11</sup>, en calculo de lentes intraoculares, o la detección de glaucoma de ángulo abierto<sup>12</sup>.

En retina, las principales aplicaciones se han planteado en las áreas de reconocimiento de imágenes (bien como diagnóstico o estudio de la asociación con otros parámetros demográficos o clínicos)<sup>13,14</sup>, como medios de optimización de imágenes (sobre todo de OCT, eliminando el ruido de las imágenes) o en la predicción de resultados clínicos (como por ejemplo con imágenes de OCT y resultados con la terapia intravítrea)<sup>15</sup>. Las principales patologías retinianas estudiadas han sido la retinopatía diabética, el edema macular diabético, la degeneración macular asociada a la edad o la retinopatía del prematuro, entre muchas otras.<sup>16-19</sup> En cuanto a tipos de imágenes

retinianas procesadas, estos algoritmos se han aplicado principalmente a retinografías e imágenes de OCT.<sup>4,14</sup> Así, se ha planteado la capacidad de estos algoritmos para detectar asociaciones con la edad, el sexo o los factores cardiovasculares, así como incluso la estimación de defectos refractivos a partir de retinografías.<sup>20</sup>

En la presente monografía se desarrollan cada uno de estos apartados en distintos capítulos, para profundizar en cada uno de ellos.

## Referencias

1. Topol EJ. High-performance medicine: the convergence of human and artificial intelligence. *Nat Med*. 2019. doi:10.1038/s41591-018-0300-7
2. Ting DSW, Peng L, Varadarajan A V., et al. Deep learning in ophthalmology: The technical and clinical considerations. *Prog Retin Eye Res*. 2019;(December 2018):1-24. doi:10.1016/j.preteyeres.2019.04.003
3. Ting DSW, Pasquale LR, Peng L, et al. Artificial intelligence and deep learning in ophthalmology. *Br J Ophthalmol*. 2019;103(2):167-175. doi:10.1136/bjophthalmol-2018-313173
4. De Fauw J, Ledsam JR, Romera-Paredes B, et al. Clinically applicable deep learning for diagnosis and referral in retinal disease. *Nat Med*. 2018. doi:10.1038/s41591-018-0107-6
5. Harel G, Fuller E. Reid, D.A. and Knipping, C.: Proof in mathematics education: research, learning, and teaching. *ZDM*. 2013. doi:10.1007/s11858-013-0497-3
6. James G, Witten D, Hastie T, Tibshirani R. *An Introduction to Statistical Learning with Applications in R.*; 2013. doi:10.1016/j.peva.2007.06.006
7. Ripley BD. *Pattern Recognition and Neural Networks.*; 2014. doi:10.1017/CBO9780511812651
8. Lakhani P, Sundaram B. Deep learning at chest radiography: Automated classification of pulmonary tuberculosis by using convolutional neural networks. *Radiology*. 2017. doi:10.1148/radiol.2017162326
9. Nam JG, Park S, Hwang EJ, et al. Development and validation of deep learning-based automatic detection algorithm for malignant pulmonary nodules on chest radiographs. *Radiology*. 2019. doi:10.1148/radiol.2018180237
10. Esteva A, Kuprel B, Novoa RA, et al. Dermatologist-level classification of skin cancer with deep neural networks. *Nature*. 2017. doi:10.1038/nature21056
11. Koprowski R, Lanza M, Irregolare C. Corneal power evaluation after myopic corneal refractive surgery using artificial neural networks. *Biomed Eng Online*. 2016. doi:10.1186/s12938-016-0243-5
12. Martin KR, Mansouri K, Weinreb RN, et al. Use of Machine Learning on Contact Lens Sensor-Derived Parameters for the Diagnosis of Primary Open-angle Glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 2018. doi:10.1016/j.ajo.2018.07.005
13. Poplin R, Varadarajan A V., Blumer K, et al. Prediction of cardiovascular risk factors from retinal fundus photographs via deep learning. *Nat Biomed Eng*. 2018. doi:10.1038/s41551-018-0195-0
14. Gulshan V, Peng L, Coram M, et al. Development and validation of a deep learning algorithm for detection of diabetic retinopathy in retinal fundus photographs. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2016. doi:10.1001/jama.2016.17216
15. Bogunovic H, Waldstein SM, Schlegl T, et al. Prediction of Anti-VEGF Treatment Requirements in Neovascular AMD Using a Machine Learning Approach. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017. doi:10.1167/iovs.16-21053
16. 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. doi:10.1001/jamaophthalmol.2017.3782

17. Wang Y, Zhang Y, Yao Z, Zhao R, Zhou F. Machine learning based detection of age-related macular degeneration (AMD) and diabetic macular edema (DME) from optical coherence tomography (OCT) images. *Biomed Opt Express*. 2016. doi:10.1364/boe.7.004928
18. ElTanboly A, Ismail M, Shalaby A, et al. A computer-aided diagnostic system for detecting diabetic retinopathy in optical coherence tomography images. *Med Phys*. 2017. doi:10.1002/mp.12071
19. Brown JM, Campbell JP, Beers A, et al. Automated diagnosis of plus disease in retinopathy of prematurity using deep convolutional neural networks. In: *JAMA Ophthalmology*. ; 2018. doi:10.1001/jamaophthalmol.2018.1934
20. Varadarajan A V., Poplin R, Blumer K, et al. Deep learning for predicting refractive error from retinal fundus images. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2018. doi:10.1167/iovs.18-23887

## CAPITULO 2. TIPOS DE REDES NEURALES

Manuel Saenz de Viteri Vazquez<sup>1</sup>, Jorge González Zamora<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Clínica Universidad de Navarra, Pamplona.

### 2. Tipos de redes neurales:

1. Modelos de redes
  - a. Arquitectura de las redes neuronales
  - b. Tipos de redes neuronales
  - c. El procesamiento neuronal
2. Machine learning. Deep learning
  - a. Entrenamiento de la red neuronal
  - b. Deep learning

- 
- Las redes neuronales son sistemas de computación formados por un gran número de elementos simples muy interconectados, que procesan información de forma dinámica en respuesta a estímulos externos.
  - Una neurona artificial realiza una suma ponderada de la información que recibe y transmite el resultado a otras neuronas de la red.
  - La función de activación, permite comparar el resultado de la suma computada con un umbral preestablecido, lo que determina el nivel de activación de la neurona frente al estímulo recibido.
  - Las neuronas se agrupan en capas, constituidas por un número variable de neuronas interconectadas. Los datos se ingresan a través de las neuronas de la capa de entrada y viajan a través de una o varias capas intermedias hasta que se llega a la capa de salida, la cual comunica la decisión final del programa.
  - El *machine learning* se basa en el uso de diferentes algoritmos de aprendizaje que determinan la secuencia de pasos que la máquina debe seguir para realizar una tarea específica y que además le confiere la capacidad de adaptarse a la diversidad de estímulos provenientes de su entorno.
  - Para que la una red neuronal pueda aprender, ésta debe someterse a un proceso de entrenamiento que le permitirá al programa ajustar los pesos de las conexiones sinápticas entre sus neuronas.
  - El *deep learning* es un subtipo de aprendizaje automático en el cual la máquina tiene la capacidad de alimentarse con datos sin procesar y descubrir automáticamente los patrones o características necesarias para las tareas de detección o clasificación.
-

## Tipos de redes neurales

### 1. Modelos de redes

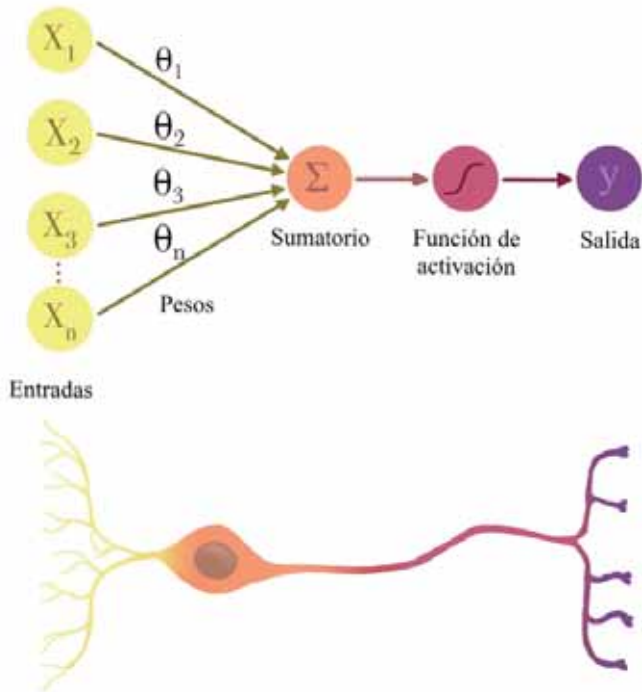
Una red neuronal es un sistema informático diseñado para imitar la forma en la que funciona el cerebro humano. Se puede definir a las redes neuronales como sistemas de computación formados por de un gran número de elementos simples, muy interconectados, que procesan información de forma dinámica, en respuesta a diversos estímulos externos.<sup>1</sup>

Los elementos a los que hace referencia la definición anterior se conocen como neuronas artificiales. De forma análoga a lo que ocurre en el cerebro humano, estas neuronas transforman (en su soma o cuerpo celular) varias señales de entrada (dendritas) en una única salida (axón). Las entradas pueden proceder de otras neuronas o bien ser entradas a la red desde el exterior. La salida, asimismo, puede transmitirse a otras neuronas o funcionar como señal de salida de la red. Las señales de entrada que recibe cada neurona se encuentran moduladas por un factor llamado *peso*, que gradúa la importancia de la conexión existente entre la neurona receptora y el emisor de la señal, generalmente otra neurona<sup>1</sup> (Figura 1).

El procesamiento que realiza cada neurona artificial es una función matemática, más específicamente la suma ponderada de sus entradas, es decir, tomando en cuenta el peso asignado a cada una. Al resultado de esa suma se le aplica una función no lineal, que recibe el nombre de *función de activación*. Este paso, además de añadir no linealidad al sistema, permite comparar el resultado de la función computada con un umbral, también conocido como *bias* (Figura 1). Si se supera el umbral, se produce como salida un valor igual o cercano a 1, lo que supone la “activación” de esa neurona; en su defecto, se producirá un valor igual o cercano a 0, lo cual mantendrá a la neurona en un estado “inactivo”.<sup>1,2</sup>

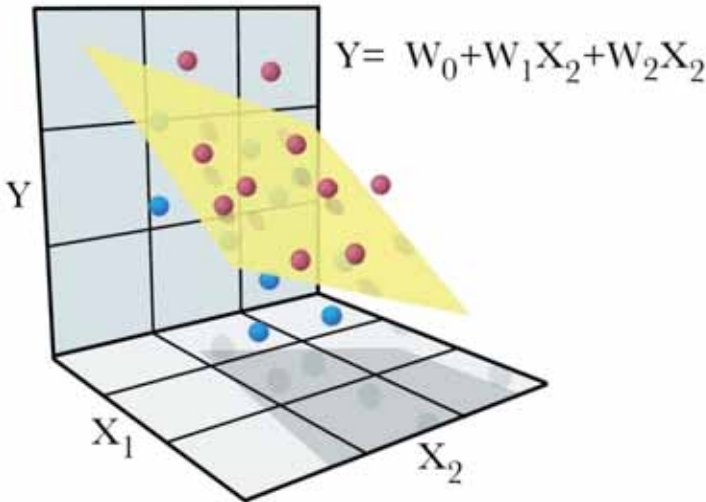
El estado de activación de la neurona será importante durante los procesos de aprendizaje que describiremos más adelante, puesto

que muchos sistemas de inteligencia artificial utilizan como base el modelo de aprendizaje Hebbiano, según el cual el peso de la sinapsis entre dos neuronas se incrementa si las dos neuronas se activan simultáneamente y se reduce si se activan por separado.



**Figura 1. Neurona artificial.** De forma análoga a las neuronas cerebrales, las neuronas artificiales reciben información a través de una o varias entradas, moduladas por un factor llamado "peso", en función de su importancia. Dentro de la neurona se realiza una suma ponderada de todas las entradas y el resultado se transmite a otras neuronas, o bien, puede funcionar como señal de salida de la red. Al resultado de la suma ponderada se le aplica una función no lineal, que recibe el nombre de función de activación.

Cada neurona artificial separa el espacio de los vectores de entrada en dos regiones: una en la que los vectores quedan por encima del umbral y otra en la que estos quedan por debajo, mediante una superficie lineal denominada *hiperplano de n dimensiones* (Figura 2). La posición del hiperplano con respecto al origen (eje y), está definida por el valor del umbral o *bias*, y su orientación se modifica ajustando los pesos de las entradas. Sin embargo, existen problemas que no pueden explicarse mediante modelos lineales o en los que la relación entre las variables es desconocida o muy compleja; para el análisis de este tipo de problemas se requiere la colaboración de varias neuronas, es decir, redes neuronales.<sup>2,3</sup>



**Figura 2. Hiperplano de n dimensiones.** Después de realizar la suma ponderada y aplicarle una función de activación, la neurona artificial separa el espacio de los vectores de entrada en dos regiones: una en la que los vectores quedan por encima del umbral de activación, y otra en la que estos quedan debajo del mismo.

Una red neuronal es una representación matemática de la arquitectura neural humana, reflejando sus habilidades de “aprendizaje” y generalización. Las redes neuronales cada vez se utilizan más en el campo de las ciencias y la medicina, pues constituyen una herramienta poderosa para ayudar a los médicos a analizar, modelar y dar sentido a los datos clínicos complejos y a procesar la creciente cantidad de información a la que nos enfrentamos en nuestra práctica clínica.<sup>3,4</sup>

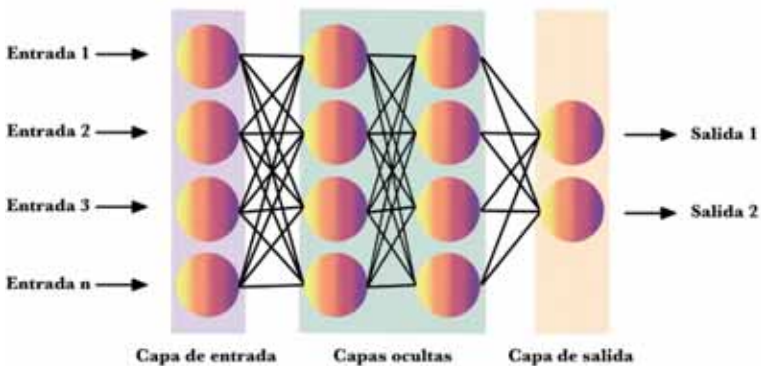


### **a. Arquitectura de las redes neuronales:**

Para entender el funcionamiento de las redes neuronales, resulta fundamental conocer cómo se organizan y conectan sus componentes individuales, las neuronas. Lo primero que se debe saber es que éstas se agrupan en capas, cada una con un número variable de neuronas interconectadas. A su vez, cada capa está conectada a la inmediata posterior total o parcialmente, excepto la última capa, que constituye la salida total de la red neuronal.<sup>1</sup>

Existen 3 tipos de capas (Figura 3):

1. Capa de entrada.
2. Capas intermedias, una o varias, dependiendo del tipo de red y la complejidad del problema a resolver.
3. Capa de salida.



**Figura 3. Redes neuronales.** Las neuronas artificiales son elementos interconectados que se distribuyen en capas (entrada, ocultas, salida). Su arquitectura y número de capas que las componen varían en función del tipo de red y la complejidad del problema que se quiere analizar.

En términos generales se puede decir que los datos se ingresan a través de las neuronas de la capa de entrada y viajan a lo largo de una o varias capas intermedias hasta que se llega a la capa de salida, la cual comunica la decisión final del programa. Sin embargo, existen distintos tipos de redes neuronales en función de: el tipo de neuronas que las componen, definidas a su vez por los tipos de entradas que admite (binarias o continuas); el tipo de función de

activación que utilizan (sigmoide, escalón, RELU); o la distribución, número y composición de las capas que forman la red y determinan la forma en la que la información viaja a través de la misma mientras se computa el problema.<sup>1,2</sup>

### ***b. Tipos de redes neuronales***

**Redes de alimentación anterógrada (*feed-forward*):** La señal se mueve linealmente a través de la red, comenzando en la capa de entrada, hasta llegar a la capa de salida. Ninguna de las conexiones retrocederá nuevamente a través del sistema. Estas redes pueden estar constituidas sólo por una capa de entrada conectada directamente a la capa de salida, o pueden tener una o más capas ocultas entre ambas. Cada una de estas capas tiene conexiones que pueden recibir datos entrantes de la capa anterior y otras conexiones que envían datos de salida a la siguiente. De esta manera, la propagación de una señal ocurre de manera lineal sin la necesidad de ciclos o conexión transversal.<sup>5</sup>

**Redes recurrentes:** Estas redes funcionan de forma cíclica, las salidas de la red se retroalimentan a las neuronas de entrada. De esta forma, la salida de la red depende no solo de las entradas de la misma sino también de las salidas anteriores de la propia red. El uso de ciclos puede tener un efecto importante en los mecanismos de aprendizaje y su funcionamiento. El resultado es un sistema mucho más dinámico.<sup>5,6</sup>

**Redes neuronales apiladas:** Este tipo de redes combinan una serie de redes para mejorar la precisión y robustez del procesamiento de la información. La idea de combinar modelos de redes neuronales se basa en la premisa de que las diferentes redes neuronales capturan diferentes aspectos del comportamiento del proceso, y agregar esta información debería reducir los errores y proporcionar resultados más precisos.<sup>6</sup>

### ***c. El procesamiento neuronal***

Las propiedades del procesamiento neuronal están determinadas por la complejidad de los componentes individuales, muy sencillos si se consideran aisladamente, pero altamente complejos cuando se analiza el comportamiento global del sistema.<sup>1</sup>

Cada una de las unidades individuales de la red se encarga de calcular una función elemental sin necesidad de cooperar con las de-

más. Esto ofrece una importante ventaja frente al procesamiento secuencial que caracteriza a otros sistemas informáticos, donde cada unidad de cálculo debe ejecutarse después de que hayan acabado las anteriores. Esta característica permite el análisis simultáneo de grandes cantidades de información e introduce también cierta tolerancia a fallos, pues el sistema no deja de funcionar, aunque se estropeen algunos de sus componentes. Por otra parte, se crea una memoria asociativa distribuida, es decir, un dato no se encuentra en un único sitio, sino repartido por toda la estructura.<sup>1</sup>

Finalmente, las redes neuronales tienen la capacidad de ir modificando su comportamiento para ajustarlo a los datos que se le van proporcionando. Esta es, quizá, la propiedad más llamativa y que confiere a estos sistemas la capacidad de aprendizaje.<sup>1</sup>

## 2. Machine learning. Deep learning

El término aprendizaje maquina, también conocido como aprendizaje automático o *machine learning*, se usa para denominar a la rama de la informática que busca crear programas o máquinas capaces de aprender y ajustar de forma automática sus funciones, con el objetivo de perfeccionar la forma en la que desarrolla sus tareas.<sup>5</sup>

Este proceso comienza con la capacidad del programa para analizar los datos incorporados y compararlos con datos recopilados previamente, con el fin de encontrar patrones y reajustar sus parámetros en consecuencia.<sup>5</sup>

El *machine learning* se basa en el uso de diferentes algoritmos de aprendizaje pre-programados que determinan la secuencia de pasos que la máquina debe seguir para realizar una tarea específica y que además le confiere la capacidad de adaptarse a la diversidad de estímulos provenientes de su entorno.<sup>5</sup>

Existen dos tipos fundamentales de algoritmos de aprendizaje, basados en el grado de interacción humana con el programa: el aprendizaje supervisado y el aprendizaje no supervisado.

En el aprendizaje supervisado, el programa conoce a priori la respuesta que está tratando de alcanzar y simplemente necesita resolver los diferentes pasos que necesita seguir para llegar a ella. En la actualidad, la mayoría de los sistemas de inteligencia artificial utilizan este algoritmo de aprendizaje, en el que se utilizan conjun-

tos de datos que han sido etiquetados por un ingeniero humano. En el caso de la medicina, por ejemplo, la “etiqueta” de los datos correspondería al diagnóstico de la enfermedad.<sup>5</sup>

En el aprendizaje no supervisado, por el contrario, los resultados de los problemas aún no se conocen y el programa utiliza operaciones lógicas para trazar su camino hacia una decisión. El enfoque principal es localizar patrones e identificar propiedades en los datos que le permita clasificarlos. Inevitablemente, el algoritmo llegará inicialmente a respuestas incorrectas, pero con cada respuesta incorrecta, volverá a analizar los datos y hará los ajustes necesarios para realizar mejor su tarea. Aunque la resolución de problemas con un algoritmo de aprendizaje no supervisado puede plantear dificultades, esta estrategia también ofrece algunas ventajas, y es que el proceso de etiquetado de los datos no siempre es práctico y también puede ser extremadamente costoso. Por otra parte, la interferencia de los humanos supone un riesgo de crear sesgos en el modelo computacional desarrollado.<sup>5</sup>

### ***a. Entrenamiento de la red neuronal***

Como hemos descrito antes, las redes neuronales constituyen una de las herramientas más utilizadas por los sistemas de inteligencia artificial. Para conseguir que estas redes aprendan a realizar la tarea para la cual han sido programadas, deberán pasar por una fase de entrenamiento.

Resulta fundamental contar con una base de datos adecuada para el entrenamiento de la red. En el campo de la medicina, esta base es una matriz de datos para los cuales ya se conoce el diagnóstico. El siguiente paso es seleccionar adecuadamente las características (síntomas, datos de la analítica, pruebas de imagen), que proporcionarán la información necesaria para que el programa sea capaz de discriminar las diferentes condiciones de salud del paciente. Posteriormente, el conjunto de datos se construye y valida, eliminando los valores atípicos.<sup>3</sup>

Alimentando a la máquina con la base de datos creada, existen distintas estrategias que se pueden utilizar para conseguir que ésta aprenda a realizar su tarea.

**Corrección de errores:** Si la máquina comete un error, recibe una señal de error que activará una serie de ajustes internos para que la próxima respuesta se acerque más a la respuesta deseada.<sup>5</sup>

**Aprendizaje basado en la memoria:** Cualquier información clasificada correctamente se conserva de tal manera que cuando se necesita clasificar datos nuevos a los que la máquina no había sido expuesta, ésta accederá a sus bancos de datos en busca de muestras relacionadas para analizar la nueva información.<sup>5</sup>

**Aprendizaje competitivo:** Las neuronas compiten entre sí en un intento de activarse, ya que cada neurona solo puede activarse en un momento determinado.<sup>5</sup>

Aunque todos estos métodos han demostrado ser efectivos, en función del diseño de la red y el problema que se desea analizar, cada uno tiene sus ventajas e inconvenientes. Sin embargo, el método que ha demostrado tener los resultados más positivos es el conocido como algoritmo de propagación del error (*backpropagation* en inglés), el cual funciona de la siguiente manera:

Inicialmente, el peso de las conexiones sinápticas permanece fijo y los datos de entrada ingresan a la red y se extienden a las capas ocultas del sistema hasta que finalmente se produce una salida. La salida obtenida se comparará con la salida esperada para determinar la tasa de error real y el sistema reajustará los pesos específicos de las conexiones sinápticas en la última capa. Esa corrección o ajuste de los parámetros en base a la tasa de error se propaga de forma retrógrada hacia las capas anteriores y se modifican los pesos en un intento de reducir la diferencia entre los resultados obtenidos por el programa y la salida esperada. El proceso se repite hasta que la tasa de error no se pueda reducir más.<sup>5</sup>

### ***b. Deep learning***

Como hemos descrito antes, en las técnicas convencionales de aprendizaje automático, las personas tienen que identificar manualmente las propiedades de los datos de entrada que deben usarse para el proceso de aprendizaje, e ingresarlas en el programa, limitando su capacidad para procesar datos brutos en su forma original.

Esta estrategia de aprendizaje automático requiere una ingeniería cuidadosa y una considerable experiencia para diseñar un extractor de características capaz de transformar los datos brutos en una representación interna adecuada o un vector de características a partir del cual, el sistema pueda detectar o clasificar patrones en la entrada.<sup>5,7</sup>

El *deep learning* es un subtipo de aprendizaje automático en el cual ya no es necesaria esta interacción humana, ya que la máquina tiene la capacidad de alimentarse con datos sin procesar y descubrir automáticamente los patrones o características necesarias para las tareas de detección o clasificación. Este tipo de aprendizaje utiliza redes neuronales compuestas de múltiples capas en la que cada capa recibe información procesada proveniente de la capa anterior, la cual analiza y transmite a la capa siguiente. Lo anterior crea conocimiento jerarquizado en el que cada capa recibe información cada vez más abstracta proveniente de la capa anterior. A medida que los datos pasan a través de las diferentes capas, la red puede seleccionar aspectos diferenciales de los datos y no tener en cuenta aquellos detalles que no son importantes para la resolución del problema en el que está trabajando.<sup>5,7</sup>

El sistema de capas múltiples se complementa con el uso de redes neuronales recurrentes (explicadas previamente), conocidas como redes neuronales convolucionales, que permiten agregar memoria al sistema. Cuando se analiza un problema, se guardan una serie de cálculos que se pueden reutilizar como entrada cada vez que se presenta un problema similar. De esta forma, con cada problema resuelto, la computadora crecerá en su experiencia y conocimiento para que pueda adaptar sus predicciones, basándose en un creciente cuerpo de conocimiento acumulado.<sup>5</sup>

Las redes neuronales profundas explotan la propiedad de que muchas señales naturales son jerarquías compositivas, en las que las características de nivel superior se obtienen al combinar características de niveles inferiores. En las imágenes, por ejemplo, las combinaciones locales de bordes forman motivos, los motivos se ensamblan en partes y las partes forman objetos. Existen jerarquías similares en el texto o en el habla donde los sonidos se agrupan para formar sílabas, las sílabas se unen para formar palabras éstas, a su vez, se integran en oraciones. En los sistemas de *deep learnig*, cada capa se especializa en analizar cada uno de estos niveles.<sup>5,7</sup>

A medida que se acumulan más y más datos, la capacidad de la máquina para pensar y aprender mejora. Los sistemas de *deep learning*, son capaces de examinar millones de imágenes similares y almacenarlas en su memoria. Esto les confiere la capacidad para analizar una imagen y extraer similitudes con miles o millones de imágenes similares, permitiéndole dar un diagnóstico mucho más preciso de la condición médica del paciente.<sup>5</sup>

## Referencias

1. Pino, D. R., Gómez, G. A., & Abajo, M. N. (2001). Redes Neuronales artificiales en Introducción a la inteligencia artificial: Sistemas expertos, redes neuronales artificiales y computación evolutiva (pp.26-87). Gijón: Servicio de Publicaciones. Universidad de Oviedo.
2. Nilsson, N. J. (2000). Redes Neuronales en Inteligencia artificial: una nueva síntesis (pp 32-52). Madrid: McGraw-Hill, Interamericana de España.
3. Amato F, López-Rodríguez A, Peña-Méndez E, Vahara Petr, Hampl A, Havel J. (2013). Artificial neural networks in medical diagnosis. J Appl Biomed. 11. 47-58.
4. Al-Shayea, Q. (2011). Artificial Neural Networks in Medical Diagnosis. Int J Comput Sci Issues. 8. 150-154.
5. Smith H (2018). Machine Learning: The Absolute Beginner's Guide to Learn and Understand Machine Learning Effectively (pp. 4-39). Columbia SC.
6. Curteanu S (2011). Different Types of Applications Performed With Different Types of Neural Networks in Seoyun K (Ed) Artificial neural networks (pp.101-136) New York: Nova Science Publishers.
7. LeCun Y, Bengio Y, Hinton G. Deep learning. Nature. 2015 May 28;521(7553):436-444.



## CAPITULO 3.

# APLICACIÓN DE LA INTELIGENCIA ARTIFICIAL EN EL PROCESAMIENTO DE IMÁGENES DE RETINOGRAFÍA

*Rodrigo Abreu González<sup>1-2</sup>, Carlos Bermúdez Perez<sup>3</sup>, José Natán Rodríguez Martín<sup>3</sup>, José Julio Rodrigo Bello<sup>4</sup>, Juan Donate López<sup>5-8</sup>*

<sup>1</sup> Servicio de Oftalmología. Hospital Universitario de La Candelaria. Tenerife. Islas Canarias.

<sup>2</sup> Centro de Oftalmología Abreu. Tenerife. Islas Canarias.

<sup>3</sup> Servicio de Tecnologías de la Información. Hospital Universitario de La Candelaria. Tenerife. Islas Canarias.

<sup>4</sup> Grafcan. Tenerife. Islas Canarias.

<sup>5</sup> Servicio de Oftalmología. Hospital Clínico San Carlos. Madrid.

<sup>6</sup> Hospital La Luz. Madrid.

<sup>7</sup> Estudio Oftalmológico. Madrid.

<sup>8</sup> Red Temática de Investigación Cooperativa en Salud «Prevención, detección precoz, tratamiento y rehabilitación de las patologías oculares» (RETICS RD 16/0008/0013). Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Economía y Competitividad

### 3. Aplicación de la IA en el procesamiento de imágenes de retinografía:

1. Introducción
2. Desarrollo de un sistema automático para la clasificación de retinografías
3. Implementación de un sistema de IA basado en retinografías en práctica clínica
4. Sistemas de cribado de retinopatía diabética basados en IA
5. Implicaciones asistenciales del cribado poblacional basado en retinografías en práctica clínica

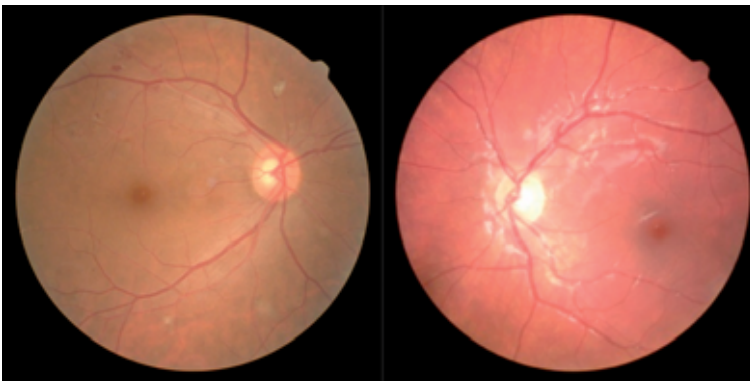
- 
- La diabetes mellitus (DM) constituye uno de los problemas sanitarios más graves de nuestro tiempo, no sólo por una alta prevalencia que sigue en ascenso, sino por las múltiples complicaciones que presenta.
  - La realización de retinografías no midriáticas se ha establecido como gold estándar para el cribado de retinopatía diabética (RD).
  - La aplicación de redes de convolución profunda al diagnóstico de la RD a partir de retinografías, ha tenido un gran éxito, llegando a superar incluso los resultados de los especialistas humanos.
  - La aplicación del análisis automatizado de retinografías, mediante inteligencia artificial, es la nueva revolución en el cribado de patologías retinianas.
-

## 1. Introducción

La diabetes mellitus (DM) afecta actualmente a más de 340 millones de personas en todo el mundo<sup>1</sup>, constituyendo uno de los problemas sanitarios más graves de nuestro tiempo, no sólo por una alta prevalencia que sigue en ascenso, sino por las múltiples complicaciones que presenta. Entre las oculares destaca, con una prevalencia del 7.9% entre la población española con DM tipo 2<sup>1</sup>, el edema macular diabético (EMD), que se ha convertido en la principal causa de discapacidad visual severa en los países desarrollados.<sup>2</sup>

La retinografía, o fotografía del fondo de ojo, es una técnica fotográfica que se desarrolló a mediados del siglo XIX<sup>3</sup> y desde entonces se ha convertido en una prueba básica, de la práctica clínica diaria oftalmológica, y de gran implementación debido a su bajo coste, y su alto coste-beneficio en el cribado, principalmente, de la retinopatía diabética.

La realización de retinografías no midriáticas se ha establecido como gold estándar para el cribado de retinopatía diabética, habiéndose extendido su uso a nivel internacional y demostrado su coste beneficio<sup>4-6</sup>, en una enfermedad como la diabetes la cual supone un gran impacto en costes y morbi-mortalidad.<sup>7,8</sup> (Figs 1 y 2).



**Figura 1.** Retinografía de paciente con retinopatía diabética. **Figura 2.** Retinografía de paciente sano.

La reciente aparición de hardware de bajo coste, con “GPU -Graphics Processing Unit” extremadamente potentes con tarjetas que incluyen en una sola tarjeta más de 18 millones de transistores, junto con la puesta a disposición de la comunidad técnica y científica de “framework” (marco de trabajo) de desarrollo software especializados en realizar operaciones en el ámbito de la inteligencia artificial, que nos permiten aplicar estos modelos teóricos a la práctica clínica diaria, que van a revolucionar, sin duda, el mundo en que vivimos en todos los ámbitos.

La aplicación de redes de convolución profunda al diagnóstico de la Retinopatía Diabética (RD) a partir de retinografías, ha tenido un gran éxito, llegando a superar incluso los resultados de los especialistas humanos. Estos sistemas, correctamente entrenados pueden diagnosticar RD, detectar factores de riesgo cardiovascular, o caracterizar al paciente etiquetando el sexo y la edad.

Estos experimentos sugieren un enorme potencial que estamos empezando a explotar. Al ser la retinografía una prueba inocua y de fácil acceso, se ha convertido en un objetivo interesante a la hora de buscar posibles indicios de patologías no necesariamente relacionadas con la RD.

## **2. Desarrollo de un sistema automático para la clasificación de retinografías**

Para diseñar e implementar un sistema automático, basado en técnicas de inteligencia artificial que sea capaz de clasificar retinografías en función de su grado de Retinopatía diabética necesitamos dos elementos principales: Un conjunto de datos etiquetado y los algoritmos que manipulan esos datos, más concretamente, la implementación de una arquitectura de red de convolución profunda que sea capaz de tomar como entrada una imagen de nuestro conjunto de datos y darnos como salida una clasificación o segmentación de dicha imagen.

### **2.1. Conjuntos de datos. Entrenamiento y validación**

Los conjuntos de datos son parte fundamental de esta tecnología. Se utilizan para realizar las fases de entrenamiento y validación del sistema. Su elección y calidad marcarán la bondad de los resultados obtenidos. Son, por lo tanto, el primer paso y el más importante para la construcción de nuestros algoritmos de aprendizaje profundo.

Para poder entrenar nuestras redes, necesitamos disponer de un gran conjunto de imágenes, correctamente etiquetadas en función de las clases que definen nuestro problema. Debemos evitar introducir posibles sesgos a la hora de seleccionar y clasificar las imágenes al tiempo que maximizamos la variabilidad y representación de las clases.

Un buen conjunto de datos permitirá que la red generalice el problema correctamente y pueda enfrentarse a datos nuevos de forma eficaz.

El conjunto de datos está formado por patrones que son parejas de información (entrada/salida deseada) y que permiten al sistema adquirir el conocimiento específico de la materia de estudio. Se trata por tanto de un sistema de aprendizaje basado en ejemplos y por eso es tan importante disponer de un buen conjunto de datos que caracterice correctamente el problema a resolver.

En el caso concreto del análisis de retinografías para su clasificación en función del grado de Retinopatía Diabética. Nuestro conjunto de datos se conformará a partir de las imágenes previamente diagnosticadas por un especialista, ya que este diagnóstico será la base para la división en clases del conjunto de datos. Al enfrentarnos a un conjunto de imágenes obtenidas en práctica clínica real, nos encontraremos con diversos problemas derivados de la variabilidad de las fuentes de datos. Esta realidad, imágenes desenfocadas, no centradas, con sombras, artefactos nos obliga a implementar un control de calidad que nos permita obtener un conjunto de datos de entrenamiento lo suficientemente bueno como para poder abordar el problema.

Es importante que todas las clases estén igualmente representadas dentro del conjunto de datos de entrenamiento. Esto implica que los datos se distribuyan equitativamente entre las clases objetivo, esta situación no se suele dar en la vida real, por lo que se recurre a técnicas para aumentar las clases menos representadas. Estas técnicas generan patrones de entrenamiento artificiales que se añaden al conjunto de datos de entrenamiento, de esta forma conseguimos un conjunto de datos mejor balanceado.

Estas técnicas para aumentar el conjunto de datos pueden variar en función de la naturaleza del problema, pero suele ser muy común, la rotación, inversión, escalado y recorte de las imágenes. Los cambios en el brillo y contraste también pueden generar nuevos patrones de entrenamiento válidos.

Una vez definido nuestro conjunto de datos correctamente etiquetado debemos dividirlo en dos grupos. Un primer grupo que se utilizará para el entrenamiento de la red y un segundo grupo que se utilizará para validar la red una vez entrenada, de forma que podamos obtener métricas que nos permitan evaluar la bondad de nuestro sistema.

## **2.2. Algoritmos. Arquitectura e implementación.**

A medida que se ha ido desarrollando la teoría y tecnología que cimienta las redes de convolución profunda, han surgido distintas arquitecturas que han logrado destacar por sus resultados. Dichas arquitecturas se han convertido en los estándares a la hora de abordar un problema de clasificación de imágenes.

Arquitecturas como VGG16, ResNET50, Inception, Xception, son comunes y de amplia utilización tanto en la literatura como en la aplicación real. Cada una de estas arquitecturas presenta características que se pueden adaptar mejor o peor a nuestro problema, y son mutables. Seleccionar una arquitectura de partida e introducir modificaciones que nos permitan mejorar los resultados obtenidos, optimizar su ejecución, reducir los requisitos computacionales, es la tarea de los especialistas en este campo.

Actualmente estamos en un estado de desarrollo tecnológico que podemos denominar Inteligencia Artificial “estrecha”. Esto significa que podemos construir buenos algoritmos para resolver problemas concretos y cada problema requiere una adaptación y un trabajo específico. Una técnica comúnmente empleada para minimizar las barreras de entrada para cada nuevo problema es la transferencia de conocimiento que consiste en trasplantar de forma parcial parte de las arquitecturas y conocimientos de redes entrenadas en otra área específica de conocimiento para después proceder a reentrenar y adaptar el comportamiento al nuevo problema.

La experiencia con los conjuntos de datos y el conocimiento de dichas arquitecturas, forman parte de una metodología de trabajo que se configura día a día, al tratarse de un campo tan novedoso como fascinante.

Una vez que hemos diseñado nuestra arquitectura de red partiendo de alguna de las arquitecturas preexistentes o partiendo de cero si la naturaleza de nuestro problema lo requiere, pasamos a su im-

plementación por medio de alguno de los frameworks de desarrollo que tenemos a nuestra disposición.

### **2.3. Framework de desarrollo. Tensorflow**

Actualmente existen varios entornos de desarrollo que nos permiten implementar esta tecnología de forma rápida y cómoda. De entre ellos destaca el “framework” TensorFlow, al tratarse de un entorno totalmente libre y abierto. Desarrollado por Google y puesto al servicio de la comunidad, ha crecido rápidamente convirtiéndose en un estándar de desarrollo en lo que a Deep Learning se refiere (9).

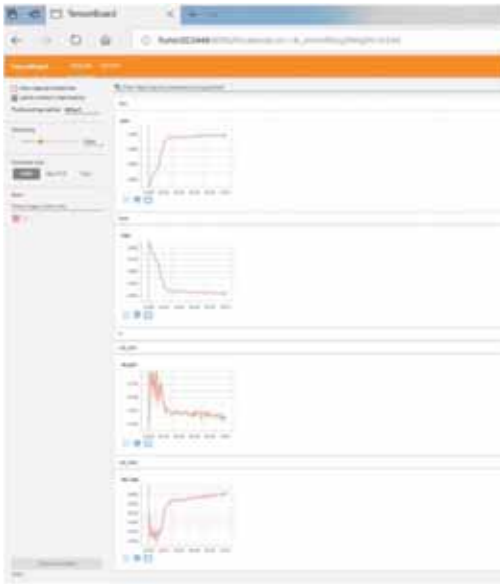
TensorFlow 2.0 nos provee de las herramientas necesarias para diseñar, construir, entrenar, validar y poner en producción, cualquier sistema basado en redes de convolución profunda. Incluso nos proporciona implementaciones de las arquitecturas de red más comunes como son VGG, ResNET, Inception y Xception.

De esta forma podemos implementar nuestra IA especializada de forma ágil y trasladarla a un entorno de producción escalable y en la nube si fuera necesario.

### **2.4 Entrenamiento**

Los sistemas de Inteligencia Artificial requieren de un proceso iterativo de entrenamientos y mejora continua y existen multitud de parámetros (hiperparámetros) que influyen en el comportamiento final del sistema y que debemos probar y ajustar en estas fases. Así mismo se deben de realizar controles de calidad sobre el conjunto de datos de entrenamiento corrigiendo posibles errores en los mismos para mejorar su calidad.

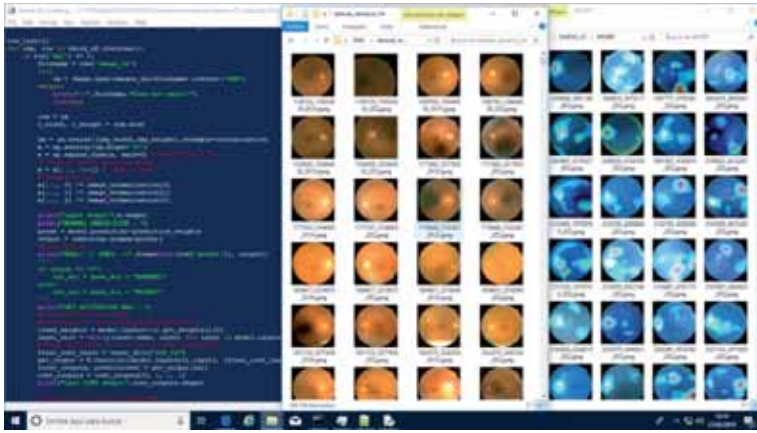
El proceso de entrenamiento consiste dar como entrada a la red nuestro conjunto de datos de entrenamiento y modificar los parámetros de la red en cada iteración intentando minimizar el error en la clasificación de salida. Si hemos implementado nuestra red en un entorno como TensorFlow, tenemos a nuestra disposición todas las funciones necesarias para realizar dichos entrenamientos (Fig 3).



**Figura 3.** Ejemplo de evolución de entrenamiento de redes utilizando TensorFlow

Una iteración del proceso de entrenamiento sobre la totalidad de los datos de entrenamiento es lo que consideramos una época. Al final de cada época obtenemos una serie de indicadores sobre el estado de la red y su nivel de acierto.

Llegado este punto debemos tomar decisiones sobre los hiperparámetros de la red, tratando de obtener los mejores resultados posibles. Podemos cambiar el tamaño de entrada de la red, modificar la tasa de aprendizaje, el número de capas densas, redefinir la función de error, normalizar la entrada a la red... Todo a través de un proceso de ensayo y error que nos conducirá hasta una iteración con unos niveles de error aceptables en función de la naturaleza de nuestro problema. Debemos tener presente que la red generada no es un ente estático. Debemos seguir iterando sobre ella en un proceso de mejora continua. Esto implica arbitrar y ejecutar procesos de ampliación y refinado del conjunto de datos entre otros (Fig 4).



**Figura 4.** Captura de pantalla del proceso de análisis de retinografías, y generación de mapas de activación, en un sistema de inteligencia artificial.

### 3. Implementación de un sistema de inteligencia artificial basado en retinografías en práctica clínica

Existen dos modelos de aplicación de inteligencia artificial, consumidores de inteligencia artificial o generadores de inteligencia, de forma similar al paradigma del software en el que podemos simplemente, instalar y usar los programas de ordenador ya creados o implementar y desarrollar nuestros propios paquetes adaptados a nuestras necesidades y funcionalidades.

Para saber qué es lo que tenemos que hacer para usar inteligencia artificial en mi práctica clínica diaria debemos responder primero a la pregunta de si lo que queremos hacer es simplemente usarla como apoyo en nuestro trabajo diario o generar nuevos sistemas basados en este tipo de tecnología para nuestros procesos. Para cualquiera que sea la respuesta a esta pregunta y siempre previo al abordaje de un cambio en nuestros flujos de proceso usando este tipo de tecnología, deberemos analizar de forma crítica cómo realizamos la captura de datos de nuestros pacientes y el análisis de cómo son tomadas las imágenes del fondo del ojo.



El proceso debe ser de autocrítica rigurosa, pues si sólo disponemos de sistemas informáticos aislados, con registros no normalizados, con entradas manuales de datos en varias fases del proceso -sin integración-, con datos poco estructurados o sin tabular, podremos, en el mejor de los casos, sólo hacer un uso de los sistemas de inteligencia artificial generados por terceros y no deberíamos intentar adentrarnos en el mundo de generar nuevos algoritmos que van a estar siempre limitados por la calidad en la información clínica usada.

Debemos tener en cuenta que todo sistema que no esté conectado, que no esté volcando datos de forma ordenada y pactada, que no permita interactuar con él desde fuera para controlar el flujo del proceso, sólo podrá usar parte de la potencialidad que tienen los nuevos sistemas y nos limitarán el uso en la práctica diaria basada en inteligencia artificial.

Para hacer un análisis realista de nuestra práctica clínica deberemos generar los siguientes mapas que nos ayuden a tener una visión global del proceso y analizar puntos dónde se podría introducir un análisis automático: mapa de retinógrafos, flujo de trabajo y registro de datos.

**3.1. Mapa de Retinógrafos:** en el que deberá quedar reflejado como mínimo los siguientes componentes y funcionalidades:

- Capacidades y funcionalidades tecnológicas de los retinógrafos disponibles.
- Capacidad de conexión del retinógrafo a la red informática del Hospital o de Atención Primaria.
- Formato y resolución de las imágenes tomadas por el retinógrafo (se deberá evaluar la capacidad de recorte automático y formato de la periferia de la imagen, así como si el propio dispositivo genera metainformación asociada a la captura y que pueda ser usada por el algoritmo).
- Capacidad del retinógrafo para interactuar con él de forma externa (selección de áreas a analizar, configuración de los formatos de salida de la imagen, ubicación de los ficheros de salida, etc).
- Capacidad del equipo para interactuar con el mundo exterior (se deberá evaluar si el retinógrafo permite el envío de la imagen a una dirección de internet personalizable para su evaluación fuera del equipo o si por el contrario, si es el propio retinógrafo autónomo para realizar el análisis).

- Versiones de firmware soportados y disponible (en la revisión de los retinógrafos, se deberá revisar si el dispositivo está actualizado y con todas las capacidades y licencias disponibles).
- Antigüedad equipos y grado de obsolescencia.
- Momento y duración del proceso en el que es utilizado en el circuito que recorre el paciente. (para una implantación adecuada de análisis con inteligencia artificial en retinografía, se deberá tener en cuenta si la imagen es tomada en distintos niveles asistenciales -atención primaria, atención especializada- si esta es evaluada en el mismo momento que es tomada y cuales son los circuitos de derivación en caso de requerirlo).
- Afecciones al paciente en la técnica. (Se deberá evaluar el grado de calidad de las imágenes tomadas, pues una imagen sin calidad implica nuevas visitas para la captura de datos y/o derivaciones innecesarias).

**3.2. Flujo de trabajo:** en este esquema deberá quedar reflejado los siguientes componentes del proceso:

- + Actores participantes (definir quienes participan en el proceso -enfermeros, oftalmólogos, técnicos, etc.).
- + Flujo del paciente. (definir el número visitas que debe realizar un paciente para el análisis de su fondo de ojo)
- + Interacciones entre los actores y el sistema. (describir como se usa el sistema: descarga de imágenes, cambio de nombre de los ficheros, almacenar en la historia clínica, etc.)
- + Duración de los flujos en el proceso.
- + Métricas de los procesos.
- + Flujos alternativos a los que se pueda derivar los datos capturados al paciente y que puedan ser usados por otras especialidades.

**3.3. Registro de datos:** en este esquema deberán quedar reflejados los datos que son capturados durante el proceso de atención:

- + Datos de citas (posibilidades de integración con sistema de agendas y cita previa).
- + Datos demográficos.
- + Registros clínicos tomados (cantidad, formatos, calidad, disponibilidad).
- + Registros de actividad. (registro de tiempos, usuarios).
- + Posibilidad de incorporar datos anexados de otros sistemas para un mayor y mejor diagnóstico.

Estos mapas nos permitirán evaluar en que punto es factible la introducción integral o parcial del análisis automático en las retinografía y los requerimientos legales que aplican en según qué tipo de predicciones hagamos, así, por ejemplo, no conlleva la misma repercusión técnico/legal introducir un elemento automático de control de calidad sobre una un fondo de ojos para decidir si la misma tiene calidad o no, que para determinar el grado de retinopatía diabética del. En el primer caso estaríamos evitando molestias y pérdidas innecesarias de tiempo al personal que interviene en el flujo de trabajo, al tener que analizar datos que no tienen la calidad suficiente frente a la otra decisión donde estaríamos haciendo un análisis clínico automático de datos relacionados con salud.

Dentro de este escenario, un aspecto también a tener en cuenta y que deberemos incorporar al retinógrafo es, la capacidad de interactuar con el sistema de inteligencia artificial sin que suponga añadir procesos manuales a los actores que intervienen. Es frecuente, encontrar sistemas que debido a su falta de integración precisan del uso de almacenamiento temporal para intercambiar ficheros o abrir múltiples programas para poder analizar los datos o, simplemente, la exportación y análisis de datos requieren de intervención humana para su evaluación, esto, por tanto, no deja de ser otra amenaza para el éxito de este tipo de proyecto al mantener los flujos casi intactos o complicándolos más. El análisis automático no viene para sustituir al humano, viene para que el humano pueda hacer otros procesos que aporten más valor, aspecto este que hay que presente a la hora de introducir este tipo de técnicas, pues no estará exento de críticas y resistencia al cambio.

En el caso de que nuestros sistemas de información estén lo suficientemente maduros como consecuencia de su nivel de integración con el resto de sistemas, con una buena calidad de la información almacenada y un adecuado etiquetado de las retinografías, además de disponer de los recursos humanos adecuados (clínicos y tecnológicos) para abordar este tipo de retos, deberemos tener además de los mapas anteriores (Mapas de Equipos, Flujos de Trabajo y Registro de Datos) una visión clara de las prioridades y de que es lo que buscamos a la hora de emplear este tipo de técnicas: cribado de pacientes, revisión de casos, atención temprana, aprendizaje, nuevos procesos de diagnóstico, mejora de técnicas, rapidez en la atención, formación, eficiencia, pues esto nos permitirá afrontar de una forma holística desde el principio del proceso y fijando las estrategias de trabajo de cara a cubrir todos los requerimientos técnicos, funcionales y legales necesarios.

#### 4. Sistemas de cribado de retinopatía diabética basados en inteligencia artificial

El desarrollo de los algoritmos de inteligencia artificial (IA) se ha extendido gracias a iniciativas como la de Google Health (9), en la cual no sólo demuestra la alta sensibilidad y especificidad que puede alcanzar un sistema de IA para el screening de la retinopatía diabética (RD), sino que difunde las herramientas necesarias para hacerlo, tal y como comentamos anteriormente.

Tras el desarrollo del algoritmo de IA se debe: publicar los resultados, realizar una validación en práctica clínica real para ser aprobado por los organismos regulatorios correspondientes como la Food and Drug Administration (FDA) para Estados Unidos de América o la European Medicines Agency (EMA) para Europa.

Si bien es verdad que el sistema de Google Health fue el primero en publicar la primera gran validación clínica de su algoritmo de IA en la detección de la retinopatía diabética y el edema macular diabético, no ha presentado una herramienta específica que haya sido validada por la FDA o EMA.

Los requerimientos de la FDA para la validación clínica es la obtención de una sensibilidad superior al 85% y una especificidad del 82.5%, y actualmente existen dos sistemas de IA basado en retinografía validados por la FDA: IDX-DR (10,11) y Singapore Eye Lesion Analyzer (SELENA)(12).

En el año 2018 la FDA validó el primer sistema, basado en inteligencia artificial, para la detección de retinopatía diabética (10): IDX-DR. En 2019 se ha producido la validación del segundo sistema de IA basado en retinografías por la FDA: Singapore Eye Lesion Analyzer (SELENA) (12), si bien es verdad que este sistema no sólo ha sido validado para la retinopatía diabética, sino también para el glaucoma y la degeneración macular asociada a la edad.

Existen diversos sistemas de IA, basados en retinografías, para el screening de la RD sin validación por FDA o EMA, lo cual consideramos ha de ser un criterio indispensable para poder ofrecer el servicio de screening y ser implantado en práctica clínica real (13-17).

Una muestra de los principales algoritmos de IA para el screening de la RD se presenta en la tabla 1.

Autor	Año	Tipo de red	Muestra de entrenamiento	Muestra de validación	AUC	Sensibilidad	Especificidad
<b>Abràmoff et al. (16)</b>	2016	AlexNet	1748	819	0.98	96.8%	87.0%
	2018	VGGNet		1616	NR	87.2%	90.7%
	2019				NR	100%	97.8%
<b>Gulshan et al. (9)</b>	2016	Inception-V3	128175	9963	99.1	97.5%	93.4%
				1748	99.0	96.1%	93.9%
<b>Ting et al. (12)</b>	2017	VGGNet	76370	71896	93.6	90.5%	91.6%
				40752	0.89-0.98	91.8-100%	73.3-92.2%
				4504	97.3	92.3%	89.0%
<b>Li et al. (14)</b>	2018	Inception-V3	71043	35201	95.5	92.5%	98.5%
<b>Bhaskaranand et al (17)</b>	2019	VGGNet	40542	101710	96.5	91.3%	91.1%

**Tabla 1.** Principales algoritmos de IA para el diagnóstico de la retinopatía diabética.

## 5. Implicaciones asistenciales del cribado poblacional basado en retinografías en práctica clínica

La detección precoz de una patología a menudo es el objetivo de las campañas de salud, aunque sin embargo no siempre tiene el resultado esperado al final del proceso, ya que, en el mejor de los supuestos, se detectan ya casos con patología en estadios iniciales que deberán pasar a programas de tratamiento.

Según el documento marco sobre cribado poblacional de la comisión de Salud Pública del Ministerio de Sanidad y Consumo de 2010 (18), el cribado se aplica a “población que no presenta síntomas de la enfermedad cribada, y sólo una pequeña parte de la población sometida a cribado padece la enfermedad o condición específica objeto del cribado y por tanto se va a beneficiar de la intervención.

La implantación de un programa de cribado supone la aparición de sujetos de riesgo y nuevos casos, incluso de falsos positivos, y la calidad de el programa de cribado ha de estar en consonancia con las soluciones que se den a los resultados.

El RD 1030/2006 establece que “habrá que garantizar que ninguna técnica, tecnología o procedimiento clínico relevante se generalice en el sistema sin una previa evaluación pública de su seguridad, coste y utilidad” (19).

El cribado de una población respecto a una enfermedad ha de tener como objetivo patologías con alta incidencia, capaces de modificar el estado de salud de una sociedad sobre la que recaerán los costes, tanto directos como indirectos, de la patología objeto.

La capacidad de mejorar la eficiencia del diagnóstico precoz para en este caso la retinopatía diabética, es la justificación para su implantación y dotación presupuestaria, ya que dará un retorno importante a la sociedad diana, tanto en términos de salud como económica.

Según el documento marco, la prueba utilizada par el cribado, ha de ser simple, segura, válida, fiable y eficiente.

Dependiente de la naturaleza de la prueba, retinografía para retinopatía diabética, son la sencillez de realización y la seguridad. La eficiencia es atribuible al diseño del circuito del medio donde se realizará el cribado y la validez y fiabilidad de la prueba es directamente imputable al observador, que emitirá unas conclusiones sobre la imagen y condicionará el circuito, que será igual para todos los observadores.

El observador ha de estar entrenado y debe tener asignados unos recursos, directos e indirectos, una capacidad de trabajo y una alternativa para mantener la previsión de trabajo diseñado, es decir, más de un observador. ¿Quién ha de ser el observador? ¿Un medico general? ¿Un optometrista? ¿Un oftalmólogo general? ¿Un retinólogo especialista? Lógicamente el rendimiento, es decir, la validez y fiabilidad del explorador es más cuanto más entrenamiento tiene, y en este caso, un oftalmólogo especialista en retina sería el gold estándar. La telemedicina basada en retinografía está especialmente desarrollada en zonas geográficas donde el acceso al especialista

es costoso y a veces complejo y la gestión de la imagen es más eficiente si es ella la que viaja al centro de lectura especializado. No obstante, allí es necesaria la actuación humana especializada y los programas de cribado por telemedicina pueden verse en riesgo por esta necesidad (20) así como la dependencia de formación continua del observador, atendiendo a las incidencias humanas.

Es numerosa la bibliografía que nos compara las capacidades diagnósticas de un sistema de Inteligencia Artificial (IA) con los estándares hasta la fecha, pero tomando como referencia el trabajo de Michael Abramoff (20) en el que pone a prueba el sistema de IA de manera controlada frente a Wisconsin Fundus Photograph Reading Center (FPRC), el sistema de IA superó en especificidad (87.2% (95% CI, 81.8–91.2%)( $>85\%$ ) y especificidad 0.7% (95% CI, 88.3–92.7%) ( $>82.5\%$ ) al citado centro de referencia.

Parece demostrado que los sistemas de IA son capaces de diagnosticar antes, dar más verdaderos positivos y menos falsos negativos además de ser entrenados con mayor rapidez, aunque no están exentos de necesidades estructurales.

El objetivo del programa de cribado es pues, diagnosticar más pacientes sin clínica que tengan de manera cierta la enfermedad, siendo de esta forma mucho menos costosas las decisiones a tomar y por tanto mejorando de manera sensible la salud de la población, en este caso los pacientes con retinopatía diabética. Lógicamente los algoritmos deben de ser capaces de estadiar mejor la RD. También conocemos que la observación humana tiene pérdidas en la observación y los estadios son más avanzados cuando empleamos sistemas de IA (21).; sin embargo, con la mejora de los algoritmos, al igual que el entrenamiento de los observadores, tendremos más pacientes diagnosticadas al cabo de los años, pero con estadios de menor gravedad.

Como comentamos, los objetivos no clínicos, los estructurales, dejan de depender del factor humano laboral, la carga de trabajo prevista sólo estará condicionada por el flujo de información y la velocidad de análisis de los datos. La toma de decisiones en función del resultado de la observación automatizada ha de resultar en modificaciones de los circuitos; más pacientes estudiados, más diagnósticos precoces.

Es de observar, que el factor humano será necesario, pues el desarrollo de los algoritmos depende de observadores experimentados, y aún se identifican factores de confusión en casos de pluripatologías, en ocasiones con marcadores de enfermedad comunes con significado similar, por ejemplo, hemorragias en la retina; sin embargo, el papel del experto será diferente y se han de establecer relación con otras ramas de profesionales, como ingenieros, estadistas y gestores de datos.



## Bibliografía:

1. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia*. 2012;55:88-93
2. Resnikoff S, Pascolini D, Etya'ale D, et al. Global data on visual impairment in the year 2002. *Bull World Health Organ*. 2004;82:844-51.
3. "Fundus Photography". [www.opsweb.org](http://www.opsweb.org). Ophthalmic Photographers' Society. En línea: "http://www.opsweb.org [Consultado: 2/11/19].
4. Vujosevic S, Benetti E, Massignan F, Pilotto E, Varano M, Cavarzeran F, Avogaro A, Midena E. Screening for diabetic retinopathy: 1 and 3 non mydriatic 45-degree digital fundus photographs vs 7 standard early treatment diabetic retinopathy study fields. *Am J Ophthalmol*. 2009 Jul;148(1):111-8. doi:10.1016/j.ajo.2009.02.031. Epub 2009 May 5.
5. Chakrabarti R, Harper CA, Keeffe JE. Diabetic retinopathy management guidelines. *Expert Rev Ophthalmol*. 2012;7(5):417-439.
6. Schmidt-Erfurth U, Garcia-Arumi J, Bandello F, Berg K, Chakravarthy U, Gerendas BS, Jonas J, Larsen M, Tadayoni R, Loewenstein A. Guidelines for the Management of Diabetic Macular Edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Ophthalmologica*. 2017;237(4):185-222. doi: 10.1159/000458539. Epub 2017 Apr 20. Review.
7. López Bastida J, Serrano Aguilar P, Duque González B. The social and economic cost of diabetes mellitus. *Aten Primaria*. 2002 Feb 28;29(3):145-50.
8. Vicente-Herrero MT, Terradillos García MJ, Capdevila García LM, Ramírez Iñiguez de la Torre MV, López-González AA. Costs of temporary disability in Spain related to diabetes mellitus and its complications. *Endocrinol Nutr*. 2013 Oct;60(8):447-55. doi: 10.1016/j.endonu.2013.02.004. Epub 2013 May 29.
9. Gulshan V, Peng L, Coram M, et al. Development and Validation of a Deep Learning Algorithm for Detection of Diabetic Retinopathy in Retinal Fundus Photographs. *JAMA*. 2016;316(22):2402-2410. doi:10.1001/jama.2016.17216
10. FDA permits marketing of artificial intelligence-based device to detect certain diabetes-related eye problems. FDA. [En línea: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-permits-marketing-artificial-intelligence-based-device-detect-certain-diabetes-related-eye>] (Acceso: 2/11/19)
11. IDx-DR. [En línea: <https://www.eyediagnosis.co/>] (Acceso: 2/11/19)
12. Ting DSW, Cheung CY, 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 Dec 12;318(22):2211-2223. doi: 10.1001/jama.2017.18152.
13. Gargeya R, Leng T. Automated Identification of Diabetic Retinopathy Using Deep Learning. *Ophthalmology*. 2017 Jul;124(7):962-969. doi: 10.1016/j.ophtha.2017.02.008.

14. Li Z, Keel S, Liu C, He Y, Meng W, Scheetz J, et al. An Automated Grading System for Detection of Vision-Threatening Referable Diabetic Retinopathy on the Basis of Color Fundus Photographs. *Diabetes Care*. 2018 Dec;41(12):2509-2516. doi: 10.2337/dc18-0147.
15. Kanagasingam Y, Xiao D, Vignarajan J, Preetham A, Tay-Kearney ML, Mehrotra A. Evaluation of Artificial Intelligence-Based Grading of Diabetic Retinopathy in Primary Care. *JAMA Netw Open*. 2018 Sep 7;1(5):e182665. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2018.2665.
16. Abramoff MD, Lou Y, Erginay A, Clarida W, Amelon R, Folk JC, Niemeijer M. Improved Automated Detection of Diabetic Retinopathy on a Publicly Available Dataset Through Integration of Deep Learning. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016 Oct 1;57(13):5200-5206. doi: 10.1167/iops.16-19964.
17. Bhaskaranand M, Ramachandra C, Bhat S, Cuadros J, Nittala MG, Sarda SR, Solanki K. The Value of Automated Diabetic Retinopathy Screening with the EyeArt System: A Study of More Than 100,000 Consecutive Encounters from People with Diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2019 Nov;21(11):635-643. doi: 10.1089/dia.2019.0164.
18. Documento Marco sobre Cribado Poblacional. Ponencia de Cribado. Ministerio de Sanidad y Consumo. Poblacional. Diciembre 2010.
19. Real Decreto 1030/2006 de 15 de Septiembre. BOE nm 222, de 16 der Septiembre de 2006
20. R.Abreu-González, M.Alonso-Plasencia. Teleoftalmología para el cribado de la retinopatía diabética: valor de la formación continuada. *archsocepoftalmol*.2017;92(7):e37–e38
21. M D Abramoff, PT Lavin, M Birch, N Shah, JC Folk. Pivotal trial of an autonomous AI-based diagnostic system for detection of diabetic retinopathy in primary care offices. *Digital Medicine* (2018)1:39

## CAPITULO 4. APLICACIÓN DE INTELIGENCIA ARTIFICIAL EN PROCESAMIENTO DE IMÁGENES DE TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA (OCT)

María Isabel Fernández<sup>1-3</sup>, Joaquim de Moura<sup>5,6</sup>, Pablo Almuiña<sup>1</sup>, Jorge Novo<sup>4,5,6</sup>, Marcos Ortega<sup>4,6</sup>, Manuel G. Penedo<sup>4-6</sup>

<sup>1</sup> Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela (A Coruña).

<sup>2</sup> Universidade de Santiago de Compostela.

<sup>3</sup> Instituto Oftalmológico Gómez-Ulla. Santiago de Compostela.

<sup>4</sup> Red Temática de Investigación Cooperativa en Salud «Prevención, detección precoz, tratamiento y rehabilitación de las patologías oculares» (RETICS RD 16/0008/0013). Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Economía y Competitividad

<sup>5</sup> Centro de investigación CITIC, Universidade da Coruña, A Coruña.

<sup>6</sup> Grupo VARPA, Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña (INIBIC), Universidade da Coruña, A Coruña.

### 4. Aplicación de inteligencia artificial en procesamiento de imágenes de tomografía de coherencia óptica (OCT)

#### 4.1 Antecedentes y Significancia

#### 4.2 Identificación y Caracterización de los tipos de EMD mediante Técnicas Avanzadas de Procesado de Imagen e Inteligencia Artificial

##### 4.2.1 Segmentación de las capas de la retina

##### 4.2.2 División entre retina interna y externa

##### 4.2.3 Identificación de los diferentes tipos de EMD

#### 4.3 Relevancia clínica de la herramienta

- 
- El EMD es la principal causa de pérdida visual en los pacientes diabéticos.
  - La OCT se ha convertido en la prueba fundamental para realizar el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con EMD en las consultas de oftalmología.
  - El EMD presenta diferentes patrones morfológicos y de distribución del fluido en las imágenes de OCT.
  - Presentamos un método, completamente automático, que permite analizar la presencia de EMD y clasificarlo correctamente usando imágenes de cortes de OCT.
  - Esta herramienta facilita el seguimiento de estos pacientes en la consulta y podría permitir en un futuro el estudio de marcadores de respuesta de una manera rápida y precisa.
-

## 4.1 Antecedentes y Significancia

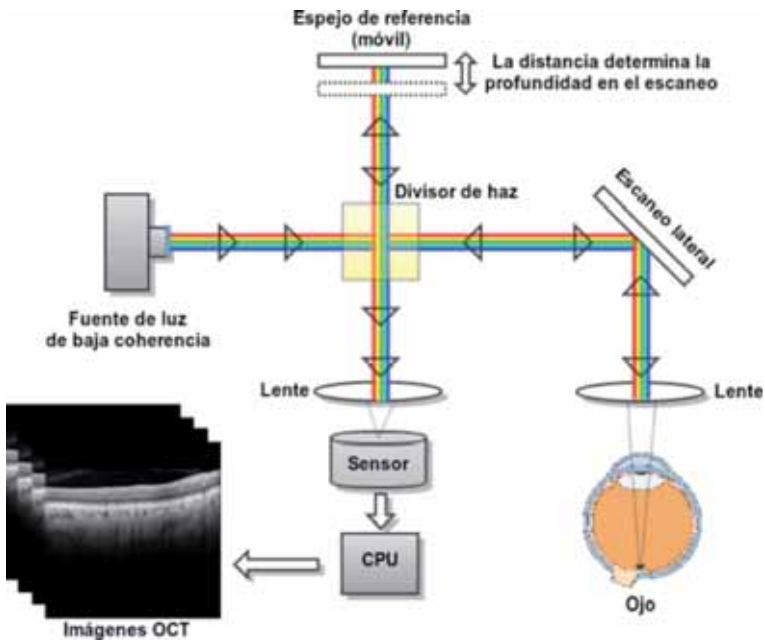
Los recientes avances tecnológicos en Inteligencia Artificial (IA), especialmente en las técnicas de aprendizaje automático, han producido un impacto significativo en el campo del análisis automático de imágenes en oftalmología<sup>1</sup>. Estos avances han permitido el diseño y desarrollo de nuevos sistemas de información que asisten a los clínicos en los diferentes pasos del proceso de diagnóstico de diferentes patologías oculares como el edema macular diabético (EMD), la degeneración macular asociada a la edad (DMAE), el glaucoma o la membrana epirretiniana (MER), entre otras enfermedades oculares de relevancia clínica significativa. Además, estos nuevos sistemas informáticos facilitan el diagnóstico precoz y, por lo tanto, mejoran tanto los tiempos de cribado como la exactitud y la calidad de la evaluación realizada por el oftalmólogo, proporcionando una mejor calidad asistencial a estos pacientes.

En este sentido, los sistemas de diagnóstico asistido por ordenador (CAD) se han convertido en un área de investigación muy relevante en el campo de la oftalmología. Estas herramientas computacionales se utilizan para ayudar a los oftalmólogos en la compleja tarea de toma de decisiones en diversos entornos clínicos mediante el análisis automático y procesado de diferentes tipos de modalidades de imágenes como la retinografía en color, la angiografía fluoresceínica (AFG), la tomografía de coherencia óptica (OCT), la angiografía por tomografía de coherencia óptica (OCT-A), etc. De esta manera, los sistemas CAD se han convertido en un pilar fundamental de la práctica clínica habitual, por lo que se utilizan en la gran mayoría de los servicios clínicos, facilitando y simplificando el trabajo de los especialistas en el diagnóstico y seguimiento de los diferentes tipos de patologías oculares.

En particular, la OCT, es una técnica de exploración oftalmológica no invasiva que es ampliamente utilizada en los servicios de oftalmología. Esta técnica es capaz de generar imágenes tomográficas de diferentes tipos de estructuras oculares con alta resolución y en tiempo real. Además, estas imágenes pueden ser obtenidas tanto del segmento anterior como del segmento posterior, permitiendo un completo análisis de la morfología ocular y el seguimiento de la evolución de las áreas de interés con posibles alteraciones patológicas.

La tecnología de la OCT se basa en la interferometría de baja coherencia de Michelson<sup>2</sup> y utiliza luz cercana al espectro infrarrojo en lugar de ondas sonoras para generar un conjunto de imágenes tomográficas con una resolución axial y lateral micrométrica. La luz emitida por el dispositivo OCT se refleja desde el tejido ocular ana-

lizado y es capturada por un sensor. Posteriormente, un software analiza y combina las señales de la luz reflejada para formar la imagen de la OCT. La **Figura 1** ilustra una configuración típica del sistema óptico en el que está basado el OCT.



**Figura 1. Sistema óptico en el que está basado el OCT.**

Las imágenes generadas pueden representarse tanto en escala de grises como en escala de color logarítmica, lo que permite un análisis más preciso de cada tejido ocular de acuerdo con la combinación de las propiedades de reflexión, absorción y dispersión de la luz.

La diabetes mellitus (DM) es una patología crónica que plantea uno de los problemas sanitarios más importantes, derivado de su creciente aumento, sus graves implicaciones para los pacientes que la padecen, la morbilidad y mortalidad elevada que conlleva y el elevado volumen de recursos que consume. La Retinopatía Diabética (RD) y el edema macular diabético (EMD) son las complicaciones

microvasculares más frecuentes de la DM. El EMD representa una de las principales causas de pérdida de visión y ceguera irreversible en los países desarrollados<sup>3</sup>, según las estadísticas publicadas por las directrices de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Por lo tanto, esta patología ocular es reconocida como un grave problema de salud pública, que tiene un impacto significativo en el bienestar económico, personal y social de las personas que lo padecen.

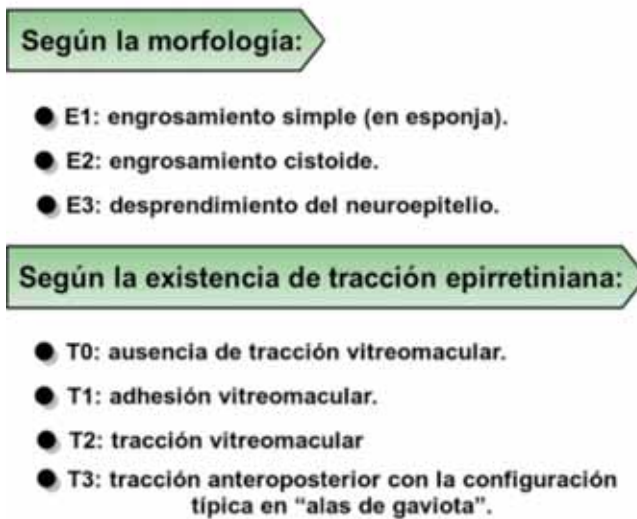
Las imágenes OCT son empleadas en la práctica clínica habitual para evaluar de forma cuantitativa y cualitativa los cambios morfológicos de la retina asociados a la acumulación de fluido. La medida del espesor retiniano así como la identificación, localización, cuantificación y seguimiento a largo plazo de este fluido es posible gracias a la excelente correlación de las imágenes de la OCT con la histología retiniana.

Uno de los primeros intentos de clasificar estos hallazgos, utilizando exclusivamente las características observables en las imágenes de OCT, fue la clasificación clínica del EMD propuesta por Otani et al.<sup>4</sup> en la que se diferenciaban tres categorías patológicas: desprendimiento del neuroepitelio (SRD, Serous Retinal Detachment), edema macular quístico (CME, Cystoid Macular Edema), y engrosamiento simple “en forma de esponja” (DRT, Diffuse Retinal Thickening). La **Figura 2** muestra un ejemplo representativo de una imagen OCT con la presencia simultánea de los 3 tipos EMD.



**Figura 2.** Ejemplo representativo de una imagen OCT con la presencia simultánea de los tres tipos EMD.

Posteriormente, el grupo de Panozzo et al.<sup>5</sup> refinó y complementó esta clasificación clínica añadiendo otras características como el grosor retiniano, la difusión, el volumen, la morfología y la presencia de tracción vitreomacular, tal como podemos observar en la representación esquemática de la **Figura 3**.



**Figura 3:** Clasificación del EMD basada en las imágenes OCT de Panozzo et al. [5].

En los últimos años, han surgido un creciente número de propuestas computacionales centrandose sus estudios en la identificación automática del fluido intrarretiniano mediante análisis de imágenes OCT, en muchos de los casos utilizando aproximaciones de IA. Como referencia, Hassan et al.<sup>6</sup> emplearon máquinas de soporte vectorial (SVM, support vector machines) utilizando un subconjunto formado por 5 características (3 características basadas en el grosor de la retina y 2 características basadas en la localización de las regiones con fluido dentro de la retina). Schleg *et al.*<sup>7</sup> desarrollaron un sistema automático que utiliza un enfoque de aprendizaje profundo para la identificación y cuantificación de CME utilizando imágenes de OCT. Lu *et al.*<sup>8</sup>, presentaron un sistema automático que utiliza el modelo de red neural convolucional (CNN, convolutional neural network) para la segmentación de los edemas tipo CME y SRD. De manera similar, Girish *et al.*<sup>9</sup> publicaron un enfoque automático para el análisis y la segmentación de las regiones con EMD de tipo CME utilizando un modelo de CNN. Rashno *et al.*<sup>10</sup> presentaron

un sistema para la identificación de regiones patológicas (CME) en imágenes de OCT. Para ello, los autores utilizaron la información extraída del dominio combinada con la aplicación de un modelo basado en la teoría de grafos. Moura *et al.*<sup>11</sup> expusieron una metodología totalmente automática para la detección de EMD con un enfoque de aprendizaje profundo. Vidal *et al.*<sup>12</sup> desarrollaron un sistema totalmente automático para la identificación de regiones con fluido patológicas en imágenes de OCT combinando técnicas de aprendizaje máquina con la representación intuitiva de mapas de calor. De manera similar, Otero *et al.*<sup>13</sup> presentaron un sistema automático para la representación de las regiones fluidas mediante mapas representativos para cada uno de los tres tipos de EMD.

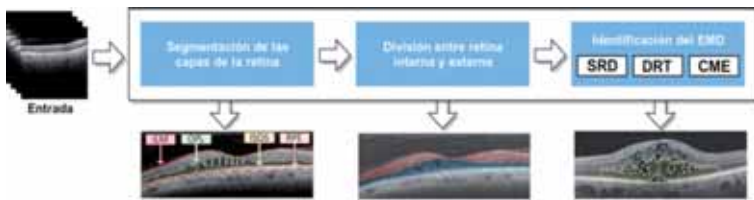
En este capítulo de la monografía presentamos el primer sistema completamente automático para la identificación y caracterización simultánea de los 3 tipos de EMD (CME, SRD y DRT) utilizando imágenes de OCT<sup>14</sup>. Este sistema segmenta la retina en externa e interna. A continuación, localiza todos los tipos de EMD en cada capa mediante técnicas avanzadas de procesamiento de imágenes (para la identificación de edemas de tipo CME y SRD) y estrategias de aprendizaje automático (para la identificación de edemas de tipo DRT). Finalmente, la herramienta presenta al clínico una representación intuitiva de todos los tipos de EMD identificados y caracterizados de forma simultánea.

#### 4.2 Identificación y Caracterización de los tipos de EMD mediante Técnicas Avanzadas de Procesado de Imagen e Inteligencia Artificial

Como se describe en la **Figura 4**, la herramienta presentada está compuesta por tres módulos principales: (I) *segmentación de las capas de la retina*, (II) *división entre retina interna y externa* y (III) *identificación de los tres tipos de EMD (SRD, DRT y CME)*. Primero, se identifican automáticamente las cuatro capas retinianas: ILM, OPL, IS/OS y RPE. Estas capas proporcionan la delimitación precisa de las regiones donde suelen localizarse los diferentes tipos de edema. Posteriormente, se definen dos regiones en la retina: la retina externa y la interna. La región inferior, la parte externa de la retina, está limitada por las capas OPL/RPE mientras que la región superior, la retina interna, está limitada por las capas ILM/OPL. Finalmente, los tres tipos de EMD son identificados y caracterizados de forma simultánea. Para la identificación y



caracterización de la región con fluido que es ocupada por cada tipo de EMD, el método utiliza tres estrategias diferentes. Para la identificación de los edemas SRD y CME, se combinan diferentes técnicas avanzadas de procesamiento de imagen con la aplicación de restricciones de conocimiento clínico. En el caso del edema tipo DRT, dado su aspecto regional difuso que requiere un proceso de extracción más complejo, se diseñó un análisis exhaustivo utilizando una estrategia de aprendizaje automático, explotando características de intensidad, textura e información específica del dominio clínico. El funcionamiento de cada uno de los módulos se expondrá en los siguientes apartados.

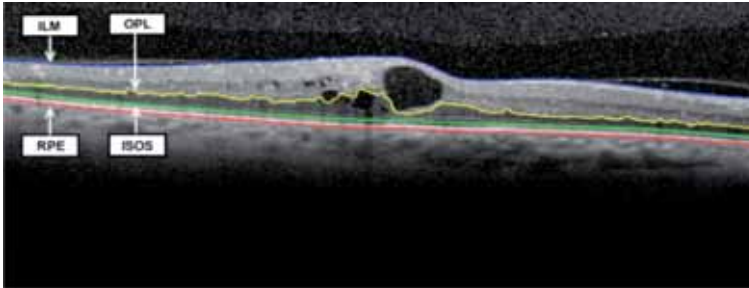


**Figura 4:** Representación esquemática de la metodología presentada para la identificación y caracterización automática de los tres tipos de EMD (SRD, DRT y CME).

#### 4.2.1 Segmentación de las capas de la retina

En este módulo, se identifican cuatro capas retinianas: ILM, RPE, IS/OS y OPL. Estas capas son las más significativas para el sistema ya que delimitan las regiones de la retina claves en la detección de diferentes alteraciones patológicas. En el sistema propuesto, para segmentar las capas ILM, RPE e ISOS, se ha seguido el trabajo de Chiu *et al*<sup>15</sup>, por su simplicidad y por ser una estrategia consolidada y robusta. Este sistema emplea la teoría de grafos para representar cada imagen de OCT, de forma que cada nodo corresponda a un píxel en la imagen. Posteriormente, se emplea una estrategia basada en la programación dinámica para determinar el camino óptimo entre los nodos. Los pesos mínimos son calculados por el algoritmo de Dijkstra<sup>16</sup>, identificando las tres capas retinianas. Para la capa OPL, diseñamos una estrategia específica basada en un enfoque

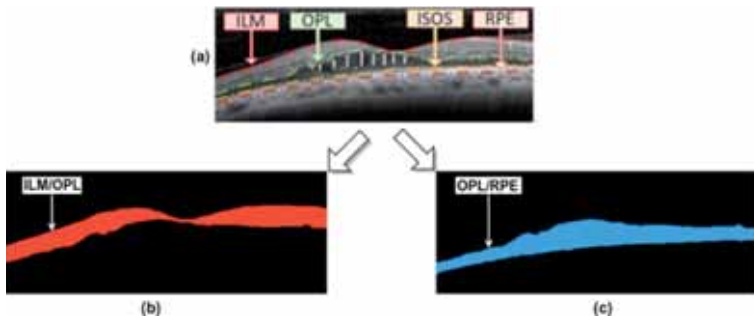
de crecimiento regional utilizando un conjunto representativo de semillas distribuidas para obtener la región correspondiente con propiedades de intensidad similar. En la **Figura 5**, podemos observar un ejemplo representativo del módulo de segmentación de las capas de la retina.



**Figura 5:** Ejemplo representativo del módulo de segmentación de cuatro capas retinianas (ILM, OPL, RPE e ISOS).

#### 4.2.2 División entre retina interna y externa

Dado que cada tipo de EMD aparece típicamente en regiones específicas dentro de la retina, también se identifican dos subregiones: ILM/OPL (o retina interna) y OPL/RPE (o retina externa). Estas subregiones facilitan la posterior identificación y caracterización de las zonas patológicas asociadas a esta enfermedad. Para ello, cada región de la retina se delimitó utilizando la información proporcionada por las capas de la retina previamente identificadas: la retina interna entre las capas ILM e OPL y la retina externa entre las capas OPL y RPE. Esta estrategia reduce significativamente el área de búsqueda para cada tipo de edema, lo que aumenta la eficiencia del sistema presentado en el proceso de identificación. En la **Figura 6**, podemos observar como el módulo realiza la división entre retina interna y externa.



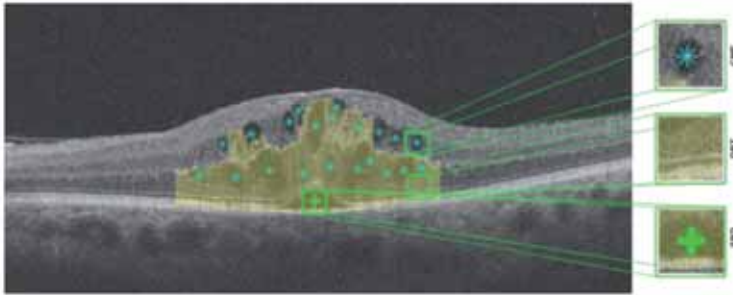
**Figura 6:** Un esquema representativo del módulo de división entre retina interna y externa. (a) Imagen de OCT de entrada. (b) Segmentación de la retina interna entre las capas ILM y OPL. (c) Segmentación de la retina externa entre las capas OPL y RPE.

#### 4.2.3 Identificación de los diferentes tipos de EMD

La metodología desarrollada es capaz de identificar los diferentes tipos morfológicos de EMD (SRD, CME y DRT). Cada uno de estos tipos pueden aparecer aislados o combinados en una imagen OCT. Los edemas de tipo SRD y DRT generalmente aparecen en la retina externa, mientras que los edemas de tipo CME pueden aparecer en ambas regiones de la retina (interna o externa).

Para la identificación de los edemas de tipo SRD y CME, se implementó un método automático basado en diferentes técnicas avanzadas de procesamiento de imágenes. En particular, inicialmente, el método restringe el espacio de búsqueda a la región de la retina donde suelen aparecer estos tipos de edema. A continuación, se aplica un algoritmo de umbralización multinivel dentro de cada región de interés, identificando las regiones patológicas. Finalmente, se utiliza una lista de diferentes criterios basados en el conocimiento clínico (posición relativa, área mínima, morfología, espesor de la retina ) para reducir el conjunto de posibles falsos candidatos.

Para la identificación del edema de tipo DRT, se han implementado diferentes estrategias de aprendizaje automático en la retina externa. En particular, este desarrollo fue necesario debido a la gran variabilidad morfológica que este tipo de edema puede presentar en las imágenes de OCT. Para ello, se ha utilizado un conjunto completo y heterogéneo de 18 características obtenidas en esta región retiniana (para ello, se ha utilizado un conjunto de múltiples características obtenidas en esta región retiniana). Además, realizamos un estudio de diferentes selectores de características para determinar el subconjunto óptimo de las mismas que mejor caracterizan al edema de tipo DRT. Finalmente, se usaron diferentes clasificadores para demostrar el potencial del método implementado y se aplicó una etapa de post-procesamiento para abordar y corregir las posibles clasificaciones erróneas. En la **Figura 7**, podemos ver un ejemplo representativo del resultado de aplicar el módulo de identificación automática en los diferentes tipos de EMD (SRD, CME y DRT).



**Figura 7:** Esquema representativo del módulo de identificación de los 3 tipos de EMD (SRD, DRT y CME).

### 4.3 Relevancia clínica de la herramienta

La OCT, preferentemente de dominio espectral (SD-OCT) permite evaluar de forma rápida y no invasiva la retina del paciente diabético, por eso, se ha convertido en una prueba imprescindible en los servicios de oftalmología para llevar a cabo el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con EMD. Realizar un análisis detallado de las imágenes de OCT en la rutina diaria de la consulta es una tarea que consume tiempo incluso a un oftalmólogo con experiencia. Ac-

tualmente sufrimos una gran sobrecarga asistencial especialmente en aquellas unidades de atención a pacientes con complicaciones de patologías crónicas como la diabetes.

La atención integral del paciente con RD y EMD es uno de los grandes retos a los que se enfrentan los servicios de oftalmología de todo el mundo, máxime si consideramos el incremento previsto en los próximos años, debido a la mayor prevalencia de la DM. Los métodos basados en el aprendizaje automático para el análisis de imágenes retinianas podrían constituir un apoyo muy importante en la práctica clínica diaria.

Nosotros hemos presentado un método<sup>14</sup>, completamente automático, que permite analizar y caracterizar la presencia de EMD y clasificarlo correctamente por tipo usando imágenes de cortes de OCT. Se verificó la capacidad de detección de esta herramienta diagnóstica tras analizar un total de 170 imágenes obtenidas de pacientes que acuden a nuestra consulta: 150 imágenes de OCT de pacientes con EMD y 20 imágenes de controles sanos, que previamente habían sido revisadas por un retinólogo experto. Se emplearon como elementos de validación la Precisión, el Recall y la F-Measure, comparando la capacidad de identificación de los tipos de edema con las respuestas del oftalmólogo experto. El software consiguió detectar los casos de CME con una F-Measure del 91,99% global tanto para la retina externa como para la retina interna. En el caso del DRT hemos conseguido una F-Measure del 87,54% y fue capaz de detectar todos los casos de SRD presentados. Este es el primer software publicado capaz de detectar los tres tipos de EMD a la vez.

La herramienta informática aquí expuesta ofrece un atisbo de oportunidades que ofrecen los sistemas de IA en la práctica clínica. Con esta tecnología de análisis, hemos logrado identificar todos los tipos de EMD de forma simultánea en las imágenes de OCT, incluyendo casos de gran severidad con importantes alteraciones de la estructura retiniana. Esto convierte a esta herramienta en un sistema auxiliar de análisis de imagen de gran valor clínico, porque permite la evaluación del acúmulo de fluido en la retina de una forma sencilla y con gran exactitud.

La OMS ha constatado un aumento de la prevalencia de la diabetes a nivel mundial, con el aumento consiguiente de las complicaciones de la misma, como la RD y el EMD. A partir de herramientas como la aquí presentada, se pueden desarrollar nuevos sistemas de análisis que, mediante el reconocimiento de diferentes marcadores de

imagen<sup>17</sup>, consigan mejorar tanto el diagnóstico como predecir posibles respuestas individuales a los distintos tratamientos disponibles.

El objetivo es conseguir la identificación rápida y precoz del EMD con un análisis preciso de los cambios volumétricos a lo largo del curso clínico de la enfermedad, para predecir unas pautas terapéuticas óptimas para cada paciente, lo cual permitirá llevar a cabo una verdadera medicina personalizada.

## Referencias:

1. G. Dougherty, "Image analysis in medical imaging: recent advances in selected examples," *Biomedical imaging and intervention journal*, vol. 6, no. 3, p. e32, 2010.
2. Huang, D., Swanson, E. A., Lin, C. P., Schuman, J. S., Stinson, W. G., Chang, W., ... & Puliafito, C. A. (1991). Optical coherence tomography. *science*, 254(5035), 1178-1181.
3. Pascolini, D., & Mariotti, S. P. (2012). Global estimates of visual impairment: 2010. *British Journal of Ophthalmology*, 96(5), 614-618.
4. Otani, Tomohiro, Shoji Kishi, and Yasuhiro Maruyama. "Patterns of diabetic macular edema with optical coherence tomography." *American journal of ophthalmology* 127.6 (1999): 688-693.
5. Panozzo, G., Parolini, B., Gusson, E., Mercanti, A., Pinackatt, S., Bertoldo, G., & Pignatto, S. (2004, January). Diabetic macular edema: an OCT-based classification. In *Seminars in ophthalmology* (Vol. 19, No. 1-2, pp. 13-20). Taylor & Francis.
6. Hassan, B., Raja, G., Hassan, T., & Akram, M. U. (2016). Structure tensor based automated detection of macular edema and central serous retinopathy using optical coherence tomography images. *JOSA A*, 33(4), 455-463.
7. Schlegl, T., Waldstein, S. M., Bogunovic, H., Endstraßer, F., Sadeghipour, A., Philip, A. M., ... & Schmidt-Erfurth, U. (2018). Fully automated detection and quantification of macular fluid in OCT using deep learning. *Ophthalmology*, 125(4), 549-558.
8. Lu, D., Heisler, M., Lee, S., Ding, G., Sarunic, M. V., & Beg, M. F. (2017). Retinal fluid segmentation and detection in optical coherence tomography images using fully convolutional neural network. *arXiv preprint arXiv:1710.04778*.
9. Girish, G. N., Thakur, B., Chowdhury, S. R., Kothari, A. R., & Rajan, J. (2018). Segmentation of intra-retinal cysts from optical coherence tomography images using a fully convolutional neural network model. *IEEE journal of biomedical and health informatics*, 23(1), 296-304.
10. Rashno, A., Koozekanani, D. D., Drayna, P. M., Nazari, B., Sadri, S., Rabbani, H., & Parhi, K. K. (2017). Fully automated segmentation of fluid/cyst regions in optical coherence tomography images with diabetic macular edema using neutrosophic sets and graph algorithms. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 65(5), 989-1001.
11. Moura, J., Novo J., and Ortega, M. (2019). Deep Feature Analysis in a Transfer Learning-based Approach for the Automatic Identification of Diabetic Macular Edema. *2019 International Joint Conference on Neural Networks (IJCNN)*, Budapest, Hungary, 2019, pp. 1-8.

12. Vidal, P. L., de Moura, J., Novo, J., Penedo, M. G., & Ortega, M. (2018). Intraretinal fluid identification via enhanced maps using optical coherence tomography images. *Biomedical optics express*, *9*(10), 4730-4754.
13. Otero, I., Vidal, P. L., Moura, J., Novo, J., Rouco, J., & Ortega, M. (2019, April). Computerized tool for identification and enhanced visualization of Macular Edema regions using OCT scans. In *Proceedings of the European Symposium on Artificial Neural Networks, Computational Intelligence and Machine Learning, Bruges, Belgium* (pp. 24-26).
14. Samagaio, G., Estévez, A., de Moura, J., Novo, J., Fernández, M. I., & Ortega, M. (2018). Automatic macular edema identification and characterization using OCT images. *Computer methods and programs in biomedicine*, *163*, 47-63.
15. Chiu, S. J., Li, X. T., Nicholas, P., Toth, C. A., Izatt, J. A., & Farsiu, S. (2010). Automatic segmentation of seven retinal layers in SDOCT images congruent with expert manual segmentation. *Optics express*, *18*(18), 19413-19428.
16. Dijkstra, E. W. (1959). A note on two problems in connexion with graphs. *Numerische mathematik*, *1*(1), 269-271.
17. Kurman, T., Yu, S., Márquez-Neila, Ebnetter, A., Zinkernagel, M., Munk, M.R., Wolf, S., & Sznitman, R. (2019). Expert-level Automated Biomarker Identification in Optical Coherence Tomography Scan. *Sci Rep*. 19;9(1):13605. doi: 10.1038/s41598-019-49740-7.



## CAPITULO 5. INTELIGENCIA ARTIFICIAL Y PREDICCIÓN DE RE- SULTADOS CLINICOS

Javier Lara Medina<sup>1,2</sup>, Carmen Ispa Callén<sup>1,2</sup>, Javier Ascaso Puyuelo<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza

<sup>2</sup> Instituto de Investigación Sanitaria de Aragón (IIS Aragón). Zaragoza

### 5. Inteligencia artificial y predicción de resultados clínicos

1. Introducción
2. Principales modelos y técnicas de IA y Machine Learning utilizados para predicción clínica
  - a. Modelos matemáticos clásicos de machine learning
  - b. Análisis de supervivencia
  - c. Modelos matemáticos de Deep machine learning
3. Aplicaciones practicas en predicción de resultados clínicos

- 
- Los sistemas de imagen digital (retinografos, OCT, OCTA) proporcionan un vasto conjunto de datos que mediante técnicas avanzadas de IA y machine learning permiten predicciones clínicas.
  - Los principales focos de predicción estudiados son la respuesta a fármacos intravítreos y la evolución natural de las enfermedades maculares.
  - Los algoritmos más empleados son LASSO, RIGDE, ELASTICNET, análisis de supervivencia y la redes neuronales convolucionales.
  - Las predicciones sobre respuesta farmacológica en DMAE y EMD permitirían mejorar la adhesión y cumplimiento de las pautas terapéuticas.
  - La IA podría ahorrar grandes cantidades de recursos económicos y logísticos al inferir de manera individualizada la eficacia de los distintos tratamientos intravítreos.
  - Los modelos de IA capaces de predecir la recurrencia de las enfermedades maculares podrían optimizar el seguimiento de nuestros pacientes.
-

## 1. Introducción

La medicina de precisión tiene como objetivo proporcionar individualmente un tratamiento adecuado y oportuno para cada paciente. Sus estrategias diagnósticas, pronósticas y terapéuticas buscan una eficacia óptima al tiempo que reducen la posible morbilidad relacionada con el tratamiento(1). Uno de los principales retos en medicina de precisión es identificar **marcadores predictivos** que informen de la progresión de una enfermedad y que predigan respuestas terapéuticas. Sin embargo, la gran cantidad de datos biomédicos recopilados de fuentes moleculares, genéticas e imágenes dificulta la extracción y detección de biomarcadores predictivos. Recientemente, los enfoques basados en inteligencia artificial (IA) y machine learning constituyen vías prometedoras para identificar y validar biomarcadores predictivos sólidos. De una forma similar a los escenarios de clasificación, la IA puede ser aplicada para predecir el resultado de un tratamiento a través de predicciones basadas en imágenes.

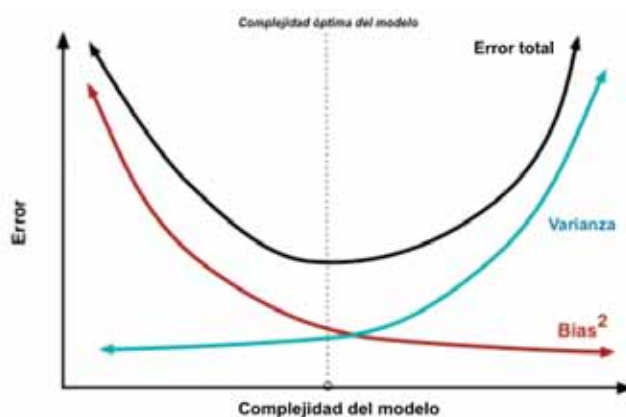
En nuestro campo, la principal fuente de datos para la realización de las predicciones se basa en los píxeles obtenidos de imágenes digitales oftalmoscópicas. Estas imágenes pueden proceder de sistemas de retinografía digital, así como de otras herramientas habituales en nuestro medio como es la tomografía óptica de coherencia (OCT). Esta ingente cantidad de datos puede ser procesada y analizada mediante diversos métodos y modelos matemáticos de la rama computacional denominada inteligencia artificial y machine learning con el fin de obtener nuevos algoritmos y predicciones que hasta la fecha eran impensables.

## 2. Principales modelos y técnicas de IA y *machine learning* utilizados para la predicción clínica

### *a. Modelos matemáticos clásicos de machine learning:*

La extracción de características predictivas desde píxeles se basa en una familia de métodos de regresión que asumen que sólo un pequeño número de las variables observadas están vinculadas a un objetivo de predicción. Existen distintos métodos de regresión que podemos aplicar mediante IA y machine learning para extraer los posibles biomarcadores desde imágenes. Uno de los problemas que encontramos en oftalmología es que los modelos empleados para realizar las predicciones son muy complejos y las funciones de regresión tienden a *sobreajustar*. *Sobreajustar* significa que se encuentra una solución que funciona muy bien para los datos de

entrenamiento pero que funciona muy mal para datos nuevos. Lo que interesa es modelos que además de aprender bien, también funcionen y tengan un buen rendimiento con datos nuevos. Para intentar evitar este sobreajuste tenemos diversas herramientas matemáticas siendo una de las más empleadas para nuestro propósito la denominada *regularización*. Consiste en añadir una penalización a la función de regresión. Esta penalización produce modelos más simples que generalizan mejor.



**Figura 1:** A medida que la complejidad de un modelo aumenta, la varianza de las estimaciones y el error total también aumentan. Por ese motivo regularizamos hacia la complejidad óptima del modelo.

Las regularizaciones más usadas en machine learning son **least absolute shrinkage and selection operator (LASSO)**, método **Ridge** y el método **ElasticNet**. Al usar la regularización, minimizamos la complejidad del modelo a la vez que minimizamos la función coste.

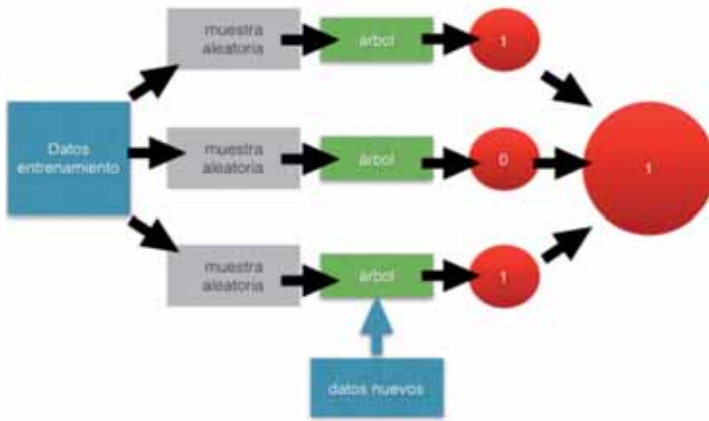
- **LASSO:**  
Este método sirve cuando sospechemos que varios de los atributos de entrada son irrelevantes para el problema que estamos estudiando. Al usar la regularización de LASSO fomentamos que la solución sea poco densa y que algunos de los coeficientes de la función de regresión obtenida acaben valiendo cero. Esto puede ser útil para descubrir cuales de los atributos de entrada son relevantes y en la obtención de modelos que generalicen mejor. Este método funciona mejor cuando los atributos no están muy correlacionados entre ellos.

- **RIDGE:**  
Este método es útil cuando intuimos que varios de los atributos de entrada esta correlacionados entre sí. Ridge a diferencia de LASSO hace que los coeficientes acaben siendo más pequeños, no cero. La disminución de los coeficientes minimiza el efecto de las correlaciones entre los atributos de entrada y permite que el modelo se generalice mejor. Este método funciona mejor cuando la mayoría de los de atributos son relevantes.
- **ELASTICNET:**  
Es un método de combina las regularizaciones LASSO y RIDGE. Se utiliza básicamente cuando tenemos un gran número de atributos. Algunos de ellos serán irrelevantes y deberían ser descartados por el modelo y otros estarán correlacionados entre sí.  
Estos modelos han sido utilizados para generar resultados predictivos e interpretables en múltiples áreas de imágenes de médicas, como son las predicciones a través de neuroimágenes estructurales y de resonancias magnéticas funcionales.

Otra estrategia empleada en IA y machine learning para obtener modelos predictivos basados en muestras de datos de píxeles son los algoritmos **Random forest**. Es un tipo de método de aprendizaje por conjuntos, donde un grupo de modelos débiles se combina para formar un modelo poderoso. En Random forest se ejecutan varios algoritmos de árbol de decisión en lugar de uno solo. Para catalogar un nuevo objeto basado en sus atributos, cada árbol de decisión da una clasificación y finalmente la decisión con mayor número de votos es la predicción del algoritmo.

Las principales ventajas de este método son que permite el manejo de grandes cantidades de datos, tiene un método efectivo para estimar los datos faltantes, mantiene la precisión cuando falta una gran proporción de datos y no predice más allá del rango de los datos de entrenamiento. La principal desventaja de este método, es que actúa como una caja negra y se tiene muy poco control sobre lo que hace el modelo.

Esta estrategia se ha empleado con éxito en el análisis de imágenes de resonancia magnética, análisis de genes, análisis del daño cerebral por imágenes y para el diagnóstico de glaucoma.



**Figura 2:** Ejemplo de algoritmo tipo Random forest.

*b. Análisis de supervivencia:*

Otros modelos empleados para predecir respuesta terapéutica en nuestro medio son los análisis de supervivencia. La tarea de predecir el tiempo a un futuro evento se basa en modelos de supervivencia, donde la retina se considera “salvada” hasta que el evento sucede. El análisis de supervivencia tiene como objetivo modelar el tiempo que transcurre hasta que ocurre un determinado evento o suceso, dando como resultado la estimación de curvas de supervivencia que nos permitirá sacar conclusiones. Su característica principal es que incorpora el *fenómeno de censura* el cual hace referencia a la presencia de observaciones con información incompleta (observaciones censuradas). Este fenómeno ocurre al tener una información parcial al no conocer el momento exacto en el que ocurrirá.<sup>2</sup>

El análisis clásico de supervivencia se basa en modelizar la variable respuesta y su dependencia de otras covariables. Sin embargo, cuando queremos utilizar esta técnica con imágenes obtenemos datos de alta dimensionalidad y se recomiendan métodos de regresión penalizados o bien aplicar técnicas de machine learning ya que el número de covariables es enorme frente al número de observaciones. Dentro de las técnicas de machine learning es común hablar de aprendizaje supervisado y aprendizaje no supervisado. Generalmente, en el análisis de datos disponemos una variable res-

puesta (output) que deseamos predecir en función de un conjunto de variables independientes (inputs). Además, contaremos con un conjunto de datos entrenamiento en los que observaremos tanto la variable respuesta como las distintas variables independientes y con toda esta información construiremos un modelo predictivo que nos permitirá conocer la variable respuesta para un elemento o evento no visto. Este escenario se conoce como **aprendizaje supervisado** ya que la variable respuesta “supervisa” o monografía este aprendizaje. Al contrario, en el **aprendizaje no supervisado** sólo observaremos las variables independientes y no tendremos registro alguno de la respuesta. El análisis de supervivencia es un tipo de aprendizaje no supervisado que emplea fundamentalmente técnicas de agrupamiento o clustering para obtener conclusiones. Estos algoritmos agrupan curvas de supervivencias y dan como resultado tanto la asignación de cada curva a su grupo, así como el número de grupo existentes.

*c. Modelos matemáticos de Deep machine learning:*

Recientemente, los avances en computación han permitido aplicar modelos matemáticos más complejos para realizar inferencias y predicciones clínicas basadas fundamentalmente imágenes. Entre ellos destacan las redes neuronales convolucionales (CNN). Es un tipo de red neuronal artificial con aprendizaje supervisado que procesa sus capas imitando al córtex visual del ojo humano para identificar distintas características en las variables de entradas que en definitiva hacen que puedan identificar objetos y “ver”. Las redes neuronales toman como entrada los píxeles de una imagen. Las CNN constan de múltiples capas diseñadas para requerir un pre-procesamiento de imágenes relativamente pequeño. Aprender usando filtros y aplicándolos a las imágenes. Cada filtro permite que la CNN identifique ciertos patrones de imagen. La CNN busca partes de la imagen donde un filtro coincida con el contenido de la imagen. Las primeras capas la red puede detectar características simples como líneas círculos y bordes. En cada capa, la red puede combinar estos hallazgos y aprender continuamente conceptos más complejos a medida que profundizamos en las capas de la red neuronal.

### 3. Aplicaciones prácticas en predicción de resultados clínicos

La oftalmología ha desarrollado en los últimos años técnicas de imagen digital que permiten la cuantificación de múltiples parámetros retinianos. La abundancia de datos objetivos en combinación con

técnicas avanzadas de computación, procesamiento y análisis ha abierto la puerta a la realización de predicciones sobre resultados terapéuticos, pronósticos y evolución de las distintas enfermedades retinianas. La amplia variedad de tratamientos, los distintos regímenes y su elevado coste hacen que poder predecir la respuesta terapéutica mediante imágenes sea una cuestión vital desde el punto de vista coste-eficacia y coste-eficiencia. Los principales focos de predicción incluyen los resultados funcionales después de tratamientos y el estudio de la historia natural de una enfermedad. El objetivo de la IA en este campo es producir herramientas predictivas útiles en todos los aspectos relacionados con la evolución, pronóstico y respuesta al tratamiento de nuestros pacientes.

Entre los trabajos que han utilizado el empleo de **redes neuronales convolucionales** para predecir resultados clínicos destacan dos trabajos. Poplin y colaboradores<sup>3</sup> entrenaron una CNN con datos procedentes de 284.355 pacientes para predecir factores de riesgo cardiovascular a través de imágenes funduscópicas. Los autores fueron capaces de predecir la edad, sexo y presión arterial sistólica sólo con la visualización de una imagen de fondo de ojo de 45°. Prhs<sup>4</sup> utilizó retrospectivamente un total de 183.402 imágenes de OCT para entrenar una CNN que predijera desde una imagen de OCT central que pacientes con DMAE recibirían una inyección intravítrea anti-VEGF en los siguientes 21 días. Después del entrenamiento, la CNN predijo correctamente 16.166 de las 17.112 que formaban la base de datos a testar, lo que supuso una precisión del 94,5%.

Otros autores han empleado **métodos clásicos de machine learning** para inferir las predicciones. Vogl y colaboradores<sup>1</sup> predijeron basándose en imágenes de OCT la recurrencia del edema macular en pacientes con oclusión venosa tras el inicio del tratamiento con fármacos anti-VEGF. Para crear la inferencia, los autores siguieron un proceso de tres pasos: primero la transformación de los datos de las imágenes en un espacio de referencia conjunta, segundo la extracción de características individuales espacio-temporales de dichas imágenes y finalmente la predicción de la recurrencia de enfermedad basados en dichas características usando una aproximación de tipo machine learning. Se incluyeron pacientes con oclusión de vena central de la retina y oclusión de rama venosa en seguimiento durante un período de 12 meses. Los autores evaluaron dos modelos predictivos, el primero basado en regresión logística regularizada con el método elasticnet y el segundo un método de Random forest extra-tree (ET). Ambos modelos identificaron firmas espacio-temporales basadas en características del grosor retiniano

medidas mediante OCT y predijeron los resultados individuales usando esas características cuantitativas. El método basado en ET predijo la recurrencia del edema con una precisión de valor de área bajo la curva ROC (AUC) de 0,83 para oclusión de rama venosa y de 0,76 para oclusión de vena central. El método basado en regresión logística alcanzó un AUC de 0,78 y 0,79 respectivamente para acertar la recurrencia.

También ha sido estudiada la predicción de agudeza visual mediante características espacio-temporales obtenidas con OCT y biomarcadores clínicos después de período de tratamiento anti-VEGF en pacientes con degeneración macular asociada a la edad (DMAE)<sup>5</sup>, edema macular diabético(EMD)<sup>6</sup> y oclusión venosa retiniana(OVR)<sup>1</sup>. La introducción del tratamiento intravítreo con anti-VEGF ha sido uno de los grandes logros en retina de las últimas décadas. Sin embargo, el gran número de pacientes a tratar y su seguimiento, así como el elevado coste de los fármacos supone para los sistemas de salud un elevadísimo gasto que en ocasiones no tiene un beneficio evidente. La IA podría resolver parte de este problema al crear herramientas personalizadas de tratamiento, con predicciones de respuesta farmacológica, cálculo de tendencia a recaídas y detección de posibles biomarcadores que permitieran seleccionar de una forma más eficaz el tipo de fármaco a emplear para cada tipo de paciente.

En el caso de la DMAE, Schmidt-Erfurth y colaboradores<sup>5</sup> procesaron imágenes de OCT obtenidas mensualmente en pacientes en tratamiento con anti-VEGF. Un modelo de IA basado en random forest fue entrenado y validado utilizando la respuesta terapéutica de casi 600 pacientes que recibieron tratamiento estándar con ranibizumab. Los autores fueron los primeros en introducir un modelo pronóstico que permitía anticipar la agudeza visual después de 12 meses de tratamiento anti-VEGF dentro de un margen de error de 8.6 letras. El biomarcador más relevante para la agudeza visual fue la extensión horizontal del fluido cistoide intrarretiniano en la región foveal, mientras que el fluido subretiniano y los desprendimientos de epitelio pigmentario tuvieron una correlación baja. Se observó que los resultados predictivos mejoraban la precisión de una manera lineal con cada mes de seguimiento. Así, si sólo se consideraba los datos obtenidos de la visita basal, la precisión era de  $R^2 = 0.34$ , sin embargo, al finalizar la visita del tercer mes, la precisión en la predicción de la agudeza visual subía hasta  $R^2 = 0.70$ (5). La predicción de agudeza visual tras terapia anti-VEGF es especialmente importante en pacientes con DMAE neovascolar ya que existe una



elevada variabilidad de respuesta entre los pacientes. Una previsión real de respuesta terapéutica después de uno o dos años de tratamiento mejoraría el cumplimiento de los pacientes y la adhesión de los retinólogos a los protocolos de tratamiento.<sup>2</sup>

De una forma parecida, Bugonovic y colaboradores<sup>7</sup>, analizaron la posibilidad de predecir la necesidad de retratamientos con fármacos anti-VEGF en los dos siguientes años mediante el estudio de biomarcadores espacio-temporales de imágenes OCT obtenidos durante la fase inicial del tratamiento. Este estudio mostró que el rendimiento de la predicción automatizada era comparable o incluso mejor que la de un clínico. (Bogunovic 2017b). A los pacientes se le clasificó según el número de retratamientos necesarios en dos grupos: el grupo “low” cuando necesitaron menos de 5 inyecciones durante el seguimiento y el grupo “high” cuando fueron necesarias 16 o más inyecciones. El modelo predictivo detectó a los pacientes “low” con un 71% de especificidad y un 58% de sensibilidad y a los pacientes con altos requerimientos de retratamiento con una especificidad del 71% y un 70% de sensibilidad. Por su parte, el clínico humano alcanzó una sensibilidad del 0.41 y especificidad del 0.37 en pacientes con bajos requerimientos y una especificidad y sensibilidad del 0.84 en pacientes con alto número de retratamientos.

Un modelo predictivo parecido basado en historias médicas electrónicas y mediciones retinianas con OCT ha sido recientemente publicado. En este trabajo no se utilizaron complejos biomarcadores en tomografía sino simplemente medidas de grosor retiniano obtenidas de la segmentación automática generada por el software del OCT. Los autores aplicaron 5 algoritmos distintos (daBoost.R2, Gradient Boosting, Random Forests, Extremely Randomized Trees, y Lasso) para predecir la AV a los 3 y 12 meses tras una dosis de carga con tres inyecciones de anti-VEGF. A los 3 meses la diferencia entre la AV real y la predicción fue de 0.11 logMAR (5.5 letras) y a los 12 meses fue de 0.18 logMAR (8 letras). El algoritmo que mostró mejor rendimiento para esta predicción fue LASSO.<sup>8</sup>

De forma análoga, otros trabajos han estudiado modelos de IA pronósticos para el EMD<sup>6</sup> y el edema secundario a OVR<sup>9</sup>. Un modelo de IA fue desarrollado basándose en datos obtenidos del protocolo T con datos clínicos de 629 pacientes junto con un análisis avanzado de imágenes de OCT<sup>9</sup>. Este estudio demostró la gran relación existente entre la agudeza visual final de los pacientes y la presencia de fluido cistoide intrarretiniano.

Las predicciones pueden centrarse en una región concreta de la retina para enfermedades que afectan un área concreta, como es el caso de la atrofia geográfica. Niu y colaboradores<sup>9</sup> estudiaron la predicción de crecimiento de la atrofia geográfica (AG) en OCT. Para ello, primero identificaron la zona correspondiente a la AG. Se seleccionaron los píxeles adyacentes a la lesión y se extrajeron sus propiedades del escáner axial (por ejemplo su reflectividad media) y sus características en la segmentación (por ejemplo la altura de las drusas, la presencia de diversas patologías como la pérdida de fotorreceptores o la presencia de pseudodrusas reticulares). Estas características fueron utilizadas para entrenar a un clasificador para predecir si cada píxel sería afectado por atrofia geográfica en la próxima visita. Los autores emplearon el método de random forest para construir el modelo de predicción usando 100 árboles de decisión. Se evidenció que los grosores medidos con OCT de las capas externas de la retina (desde la zona elipsoide hasta el complejo EPR-Bruch) eran los principales biomarcadores de progresión de AG.

Un planteamiento similar fue empleado para determinar biomarcadores en OCT que predijeran la regresión de drusas en pacientes con DMAE precoz e intermedia.<sup>10</sup> Para ello, las drusas confluentes fueron divididas individualmente y la predicción para cada una de ellas se realizó independientemente basándose en un conjunto de características espacio-temporales que describían la morfología de la drusa, la reflectividad y las capas adyacentes. Se analizaron 944 drusas durante un tiempo medio de seguimiento de  $37.8 \pm 13.8$  meses. Durante ese seguimiento, el 26% de ellas regresaron. El rendimiento de la predicción fue evaluado mediante AUC para distintos períodos de tiempo. La predicción en los 2 primeros años alcanzó una AUC de 0.75.

Otro enfoque analítico para realizar predicciones basadas en machine learning son los trabajos fundamentados en **análisis de supervivencia**. En este caso, el modelo de riesgos proporcionados de Cox (Cox proportional hazards) es el más utilizado para realizar el análisis. En un estudio realizado por Chiu y colaboradores<sup>11</sup> el evento a suceder se definió como la primera aparición de DMAE avanzada en un ojo. Los autores construyeron un modelo predictivo para desarrollar DMAE a través de retinografías a color obtenidas de 4507 participantes del estudio AREDS. Utilizaron la edad, sexo, nivel educativo, raza, consumo de tabaco, la presencia de cambios pigmentarios en retina, presencia de drusas blandas y tamaño máximo de las drusas para crear un sistema de puntuación de riesgo. Si-

guiendo esta misma línea, se han usado características cuantitativas espacio-temporales de OCT obtenidas de 5 visitas consecutivas de pacientes con DMAE para determinar su conversión a la forma neovascular o hacia AG. Se incluyeron 495 ojos en el estudio de los cuales el 32% progresaron a DMAE avanzada en los dos siguientes años (114 ojos a neovascular y 45 a AG). El modelo predijo la conversión con un rendimiento de 0.68 para DMAE neovascular y de 0.80 para AG. Los biomarcadores más importantes para detectar progresión fueron el grosor de las capas externas de la retina, la presencia de foci hiperreflectivos y el área de drusas. Los patrones de progresión fueron distintos para DMAE neovascular y AG.<sup>12</sup>

## Referencias

1. Vogl W-D, Waldstein SM, Gerendas BS, Schmidt-Erfurth U, Langs G. Predicting Macular Edema Recurrence from Spatio-Temporal Signatures in Optical Coherence Tomography Images. *IEEE Trans Med Imaging*. septiembre de 2017;36(9):1773-83.
2. Schmidt-Erfurth U, Sadeghipour A, Gerendas BS, Waldstein SM, Bogunovi H. Artificial intelligence in retina. *Prog Retin Eye Res*. noviembre de 2018;67:1-29.
3. 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*. marzo de 2018;2(3):158-64.
4. Prahs P, Radeck V, Mayer C, Cvetkov Y, Cvetkova N, Helbig H, et al. OCT-based deep learning algorithm for the evaluation of treatment indication with anti-vascular endothelial growth factor medications. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. enero de 2018;256(1):91-8.
5. Schmidt-Erfurth U, Bogunovic H, Sadeghipour A, Schlegl T, Langs G, Gerendas BS, et al. Machine Learning to Analyze the Prognostic Value of Current Imaging Biomarkers in Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmol Retina*. enero de 2018;2(1):24-30.
6. Gerendas BS, Bogunovic H, Sadeghipour A, Schlegl T, Langs G, Waldstein SM, et al. Computational image analysis for prognosis determination in DME. *Vision Res*. octubre de 2017;139:204-10.
7. Bogunovic 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 Ophthalmology Vis Sci*. 28 de junio de 2017;58(7):3240.
8. Rohm M, Tresp V, Müller M, Kern C, Manakov I, Weiss M, et al. Predicting Visual Acuity by Using Machine Learning in Patients Treated for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. julio de 2018;125(7):1028-36.
9. Vogl W-D, 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 Ophthalmology Vis Sci*. 24 de agosto de 2017;58(10):4173.
10. 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*. agosto de 2016;123(8):1737-50.
11. Bogunovic H, Montuoro A, Baratsits M, Karantonis MG, Waldstein SM, Schlanitz F, et al. Machine Learning of the Progression of Intermediate Age-Related Macular Degeneration Based on OCT Imaging. *Investig Ophthalmology Vis Sci*. 28 de junio de 2017;58(6):BIO141.
12. Chiu C-J, Mitchell P, Klein R, Klein BE, Chang M-L, Gensler G, et al. A Risk Score for the Prediction of Advanced Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. julio de 2014;121(7):1421-7.
13. 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 Ophthalmology Vis Sci*. 2 de julio de 2018;59(8):3199.

## CAPITULO 6. APLICACIÓN DE INTELIGENCIA ARTIFICIAL EN TE- LEMEDICINA

Miguel Angel Zapata<sup>1-4</sup>

<sup>1</sup> Clínica Girona

<sup>2</sup> Clínica Baviera

<sup>3</sup> OptRetina

<sup>4</sup> Red Temática de Investigación Cooperativa en Salud «Prevención, detección precoz, tratamiento y rehabilitación de las patologías oculares» (RETICS RD 16/0008/0013). Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Economía y Competitividad

### 6. Aplicación de Inteligencia Artificial en telemedicina

1. Cribado y diagnóstico de enfermedades de la retina
  - a. Diabetes
  - b. Degeneración macular asociada a la edad (DMAE)
    - Detección de DMAE mediante IA en retinografías
      - Sistemas binarios
      - Clasificación DMAE
    - Detección y clasificación de DMAE mediante OCT
  - c. Retinopatía del prematuro
2. Pronóstico y seguimiento
  - a. Retinopatía diabética
  - b. DMAE
  - c. Retinopatía del prematuro
3. Monitorización en casa (Home monitoring)
4. Determinación de alteraciones sistémicas mediante inteligencia artificial y telemedicina en retina

- 
- La inteligencia artificial y la telemedicina tiene un alto nivel de precisión en el cribado de las principales enfermedades de la retina.
  - El uso de inteligencia artificial y visitas telemáticas está adquiriendo protagonismo para el seguimiento de la DMAE exudativa.
  - La monitorización desde casa ha demostrado ser útil en las enfermedades crónicas de la retina. La inteligencia artificial permitirá hacerla más accesible y eficiente.
  - La inteligencia artificial abre la puerta de diagnósticos o hallazgos sistémicos mediante el uso de retinografías u OCT's, en este campo las enfermedades neurodegenerativas o vasculares pueden ser especialmente interesantes.
-

La telemedicina en oftalmología ha adquirido un papel importante en los últimos años, principalmente en el campo del cribado de las enfermedades de la retina y posteriormente en la monitorización en casa (Home monitoring). La inteligencia artificial ha ayudado a mejorar los sistemas y a hacerlos más eficientes.

### 1. Cribado y diagnóstico de enfermedades de la retina

Es el campo de la teleoftalmología más arraigado, principalmente con el uso de retinógrafos no midriáticos de 35 a 50 grados, más recientemente se han incorporado tomografías de coherencia óptica (OCT) y retinógrafos de campo amplio.

La evidencia del uso de inteligencia artificial en este campo es de tipo 2a y la recomendación de grado B.

#### a. Diabetes

El uso de cámaras no midriáticas constituye hoy en día el “Gold Standard” para el cribado de la retinopatía diabética, para más detalles sobre el uso de inteligencia artificial en esta área ver el capítulo 3 de esta monografía.

#### b. Degeneración macular asociada a la edad (DMAE)

El cribado de la degeneración macular asociada a la edad mediante cámaras no midriáticas ha demostrado ser coste efectivo<sup>1,2</sup>. Múltiples estudios han demostrado el papel que puede tener la inteligencia artificial en este cribado, haciéndolo más accesible, rápido, eficaz y eficiente<sup>3</sup>.

- Detección de DMAE mediante IA en retinografías

- **Sistemas binarios**  
Fueron los primeros sistemas de IA utilizados, diferencian principalmente formas de DMAE intermedias o avanzadas de aquellas formas precoces o de retinas normales. Presentan un alto nivel de precisión, casi todas las publicaciones por encima del 90% con niveles también por encima del 90% en sensibilidad y especificidad<sup>4,6</sup>.
- **Clasificación DMAE**  
Hasta la fecha los sistemas de inteligencia artificial utilizados para diferenciar la DMAE en cuatro categorías (No

DMAE /DMAE precoz/ DMAE intermedia/ DMAE avanzada) han presentado niveles de precisión menores que la clasificación binaria (No DMAE o DMAE precoz / DMAE intermedia o avanzada), se sitúan alrededor del 80%<sup>7</sup>, aunque son niveles similares a los alcanzados por observadores humanos.

- Detección y clasificación de DMAE mediante OCT  
La aplicación de inteligencia artificial a las imágenes de OCT se ha realizado principalmente en el campo de la degeneración macular asociada a la edad. La inteligencia artificial ha demostrado precisiones por encima del 90% para diferenciar mediante un OCT si un paciente presenta DMAE o no; con sensibilidad 92,6%, especificidad del 93,7 % y un área bajo la curva de 0,9746<sup>8</sup>. Treder y colaboradores crearon un algoritmo de inteligencia artificial capaz de diferenciar mediante OCT la presencia de DMAE exudativa, con una sensibilidad del 100% y una especificidad del 92%<sup>9</sup>.

La clasificación de los grados de DMAE mediante inteligencia artificial en cortes de OCT ha demostrado ser superior a la evaluación por humanos, consiguiendo niveles de Área bajo la curva de 0.980 con sensibilidad del 98.2% y especificidad del 91.2%<sup>10</sup>.

La salida al mercado de OCT's de bajo coste hace suponer que en un futuro esta herramienta pueda ser coste-efectivo, aunque por el momento sólo el uso de retinografías ha demostrado su coste-efectividad en el cribado de la degeneración macular asociada a la edad<sup>11</sup>.

### **c. Retinopatía del prematuro**

El uso de telemedicina ha sido ampliamente avalado en el cribado de la retinopatía del prematuro. La inteligencia artificial ha demostrado ser útil para el cribado de la retinopatía del prematuro mediante el uso de cámaras de campo amplio tipo RetCam con sensibilidad del 100% y especificidad del 94% para cualquiera de sus estadios. El reconocimiento de retinopatía Plus y pre-Plus en las imágenes ha tenido una sensibilidad del 93% y especificidad del 94%<sup>12</sup>.

El principal problema que existe en el cribado de la retinopatía es la falta de consenso sobre el tipo de cámara a utilizar, existen grupos que diagnostican la enfermedad Plus con retinógrafo convencional de la retina central, mientras otros grupos lo realizan con cámaras de campo amplio. Por otro lado, la variabilidad interobservador es alta en esta patología y eso condiciona el aprendizaje de los sistemas de inteligencia artificial<sup>13</sup>.

## 2. Pronóstico y seguimiento

### a. Retinopatía diabética

La telemedicina no parece tener un papel en el control de los pacientes con retinopatía diabética. La necesidad de una valoración sistémica y una valoración oftalmológica completa hace que el uso de retinografías u OCT no sea adecuado para su seguimiento.

En el campo de la retinopatía diabética la inteligencia artificial ha sido usada, junto con la telemedicina en la valoración del tratamiento y pronóstico. Un estudio interesante es el de Takahashi y colaboradores, donde se asociaron fotografías del fondo de ojo de pacientes diabéticos con el tratamiento realizado (Láser, inyecciones intravítreas, cirugía, nada) y valoraron los resultados según la mejora o no de agudeza visual. La inteligencia artificial demostró un 96% de precisión en la predicción del tratamiento que se debía usar, comparado con la evaluación mediante fotografías de tres especialistas en retina que alcanzaron precisiones del 92-93%. El principal problema del estudio fue una alta tasa de falsos negativos del 12% y sobre todo una alta tasa de falsos positivos que podría generar tratamientos y visitas innecesarias<sup>14</sup>.

El capítulo 5 de esta monografía comenta con mayor profundidad el uso de inteligencia artificial para la predicción de resultados.

### b. DMAE

A diferencia de lo que ocurre en la retinopatía diabética la telemedicina sí parece tener un papel en el seguimiento de la degeneración macular asociada a la edad. Los primeros artículos que hablaban de control telemático de la DMAE exudativa me-



diante OCT y retinografías fueron muy criticados<sup>15</sup>, aunque la realidad es que cada vez son más los centros que incluyen visitas virtuales, donde técnicos entrenados u optometristas captan las imágenes que son evaluadas de forma no presencial por los oftalmólogos. Este tipo de visita parece ser especialmente interesante en determinadas pautas de tratamiento como la de “tratar y extender”. La inteligencia artificial podría jugar un papel interesante en este tipo de seguimiento, de nuevo, mejorando costes, disminuyendo tiempo y carga asistencial. El uso de OCT y de IA parece especialmente interesante para la valoración de signos neovasculares, su segmentación y cuantificación<sup>11</sup>.

El capítulo 5 de esta monografía comenta con mayor profundidad el uso de inteligencia artificial para la predicción de resultados.

### **c. Retinopatía del prematuro**

No existen hasta la fecha estudios que avalen el seguimiento de la retinopatía del prematuro de forma telemática o con inteligencia artificial.

## **3. Monitorización en casa (“Home monitoring”)**

La monitorización desde casa se ha implementado en las enfermedades maculares crónicas, principalmente en la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) y en el edema macular diabético<sup>16</sup>. Actualmente todos los dispositivos se basan en la evaluación de la agudeza visual de cerca y en la presencia de metamorfopsia. Estos dispositivos suelen contar con avisos y alertas si existen cambios sustanciales en la exploración, sistemas básicos de inteligencia artificial, aunque por el momento no cuentan con sistemas de “deep learning”, es previsible que los incorporen en un futuro.

Uno de los dispositivos que ha demostrado mayor eficacia ha sido el ForeseeHome (Figura 1, <https://www.foreseehome.com>). Su uso en pacientes con DMAE de alto riesgo de progresión a formas exudativas ha demostrado ser útil en la detección temprana y en la conservación de la agudeza visual<sup>17</sup>, respecto a los controles que realizaban exploraciones convencionales de rutina. El uso de este dispositivo ha demostrado además ser coste efectivo en la detección de formas neovasculares<sup>18</sup>. El nivel de evidencia del Foresee-Home es 1b, con un grado de recomendación A.

El uso de tabletas o de teléfonos móviles para la monitorización también supone un gran reto ya que son sistemas que pueden ser utilizados de forma fácil por la población general. En este aspecto varias aplicaciones han demostrado su eficacia y han conseguido la aceptación por parte de FDA en la ayuda de la detección temprana<sup>19</sup>, principalmente de DMAE, aunque también de la presencia de edema macular diabético. Estas aplicaciones para auto-monitorización del paciente pueden ayudar también en el seguimiento de los pacientes que reciben tratamiento con antiangiogénicos intravítreos<sup>20</sup>. Pese a los avances técnicos y la mejora en los sistemas de autocontrol, no todos los pacientes son candidatos para este tipo de monitorización, se estima que entre un 5% y un 20% de los pacientes no realizarán adecuadamente las exploraciones<sup>21</sup>.



**Figura 1.- Foresee Home**, ejemplo de dispositivo para monitorización en casa. (<https://www.foreseehome.com>).

#### 4. Determinación de alteraciones sistémicas mediante inteligencia artificial y telemedicina en retina

La retina tiene unas características que la hacen especialmente interesante para el estudio de alteraciones sistémicas: por un lado, forma parte del sistema nervioso central, es el único tejido del organismo donde podemos observar de forma no invasiva arterias venas y capilares y por último es un tejido altamente irrigado con un estatus inmunológico especial. Son muchas las enfermedades sistémicas que pueden verse repercutidas en la retina, como la hipertensión arterial, infecciones como la Lues y la tuberculosis o enfermedades inmunológicas como la sarcoidosis. Poplin y colaboradores<sup>22</sup> no consiguieron encontrar evidencias sólidas sobre la inteligencia artificial en la predicción de riesgo cardiovascular, aunque sí demostraron que la inteligencia artificial aplicada a imágenes en color del fondo de ojo puede identificar la edad del paciente (precisión  $\pm 3.26$  años), género (precisión 97%), fumador (precisión 71%), tensión arterial sistólica (media de error absoluto 11 mmHg) y eventos cardiovasculares mayores (precisión 70%). Existen múltiples estudios en marcha para evaluar el papel de la inteligencia artificial, aplicada a imágenes en color del fondo de ojo y a OCT's, en la predicción de enfermedades neurológicas como el Alzheimer o la esclerosis múltiple<sup>11</sup>, sin que hasta la fecha se hayan publicado resultados al respecto. El uso de biobancos de datos cada vez más completos, el cruce de información usando técnicas de "Big Data" así como de inteligencia artificial se prevé crucial en un futuro cercano para determinar el papel que puede jugar la retina en el diagnóstico y predicción de determinadas enfermedades sistémicas.

## Bibliografía

1. Karnon J, Czoski-Murray C, Smith K, Brand C, Chakravarthy U, Davis S, Bansback N, Beverley C, Bird A, Harding S, Chisholm I, Yang YC. A preliminary model-based assessment of the cost-utility of a screening programme for early age-related macular degeneration. *Health Technol Assess.* 2008 Jun;12(27):iii-iv, ix-124.
2. 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 Nov;122(11):2278-85.
3. Li Z, Keel S, Liu C, He M. Can Artificial Intelligence Make Screening Faster, More Accurate, and More Accessible? *Asia Pac J Ophthalmol (Phila).* 2018 Nov-Dec;7(6):436-441.
4. 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 Nov 1;135(11):1170-1176.
5. Kermany DS, Goldbaum M, Cai W, et al. Identifying Medical Diagnoses and Treatable Diseases by Image-Based Deep Learning. *Cell* 2018 ;172: 1122–31.e9
6. Ting DSW, Cheung CY-L, Lim G, 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: 2211–23.
7. Philippe Burlina, Katia D. Pacheco, Neil Joshi, David E. Freund, Neil M Bressler Comparing Humans and Deep Learning Performance for Grading AMD: A Study in Using Universal Deep Features and Transfer Learning for Automated AMD Analysis. *Comput Biol Med.* Author manuscript; available in PMC 2018 Mar 1. Published in final edited form as: *Comput Biol Med.* 2017 Mar 1; 82: 80–86.
8. Lee CS, Baughman DM, Lee AY. Deep Learning Is Effective for Classifying Normal versus Age-Related Macular Degeneration OCT Images. *Ophthalmology Retina* 2017 ; 1: 322–7
9. Treder M, Lauermann JL, Eter N. Automated detection of exudative age-related macular degeneration in spectral domain optical coherence tomography using deep learning. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2018; 256: 259–65

10. Venhuizen FG, van Ginneken B, van Asten F, van Grinsven MJJP, Fauser S, Hoyng CB, Theelen T, Sánchez CI. Automated Staging of Age-Related Macular Degeneration Using Optical Coherence Tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2017 Apr 1;58(4):2318-2328.
11. Schmidt-Erfurth U, Sadeghipour A, Gerendas BS, Waldstein SM, Bogunovi H. Artificial intelligence in retina. *Prog Retin Eye Res.* 2018;67:1-29.
12. Brown JM, Campbell JP, Beers A, Chang K, Ostmo S, Chan RVP, Dy J, Erdogmus D, Ioannidis S, Kalpathy-Cramer J, Chiang MF; Imaging and Informatics in Retinopathy of Prematurity (i-ROP) Research Consortium. Automated Diagnosis of Plus Disease in Retinopathy of Prematurity Using Deep Convolutional Neural Networks. *JAMA Ophthalmol.* 2018 Jul 1;136(7):803-810
13. Date RC, Jesudasan SJ, Weng CY. Applications of Deep Learning and Artificial Intelligence in Retina. *Int Ophthalmol Clin.* 2019 Winter;59(1):39-57.
14. Takahashi H, Tampo H, Arai Y, Inoue Y, Kawashima H. Applying artificial intelligence to disease staging: Deep learning for improved staging of diabetic retinopathy. *PLoS One.* 2017 Jun 22;12(6):e0179790.
15. Mookhtiar M, Downey L. Combined OCT and colour fundus photography in virtual clinic assessments of wet AMD patients. *Eye (Lond).* 2012 Apr;26(4):619; author reply 620.
16. Wang YZ, He YG, Mitzel G, Zhang S, Bartlett M. Handheld shape discrimination hyperacuity test on a mobile device for remote monitoring of visual function in maculopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013 Aug 13;54(8):5497-505.
17. AREDS2-HOME Study Research Group, Chew EY, Clemons TE, Bressler SB, Elman MJ, Danis RP, Domalpally A, Heier JS, Kim JE, Garfinkel R. Randomized trial of a home monitoring system for early detection of choroidal neovascularization home monitoring of the Eye (HOME) study. *Ophthalmology.* 2014 Feb;121(2):535-44.
18. Wittenborn JS, Clemons T, Regillo C, Rayess N, Liffmann Kruger D, Rein D. Economic Evaluation of a Home-Based Age-Related Macular Degeneration Monitoring System. *JAMA Ophthalmol.* 2017 May 1;135(5):452-459.
19. Winther C, Frisén L. Self-Testing of Vision in Age-Related Macula Degeneration: A Longitudinal Pilot Study Using a Smartphone-Based Rarebit Test. *J Ophthalmol.* 2015;2015:285463.

20. Chen JS, Adelman RA. Hyperacuity Exam Screens for Choroidal Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration on a Mobile Device. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2016 Aug 1;47(8):708-15.
21. Thomas M, Wolfson Y, Zayit-Soudry S, Bressler SB, Bressler NM. Qualifying to Use a Home Monitoring Device for Detection of Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *JAMA Ophthalmol*. 2015 Dec;133
22. Poplin, R., Varadarajan, A.V., Blumer, K., Liu, Y., McConnell, M.V., Corrado, G.S., Peng, L., Webster, D.R., 2018. Prediction of cardiovascular risk factors from retinal fundus photographs via deep learning. *Nat. Biomed. Eng.* 2, 158–164.

## CAPITULO 7. CONSIDERACIONES ÉTICAS Y FUTURO INMEDIATO

*Javier Zarranz-Ventura<sup>1-3</sup>*

<sup>1</sup> Institut Clínic de Oftalmologia (ICOF), Hospital Clínic de Barcelona

<sup>2</sup> Institut de Investigacions Biomediques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona

<sup>3</sup> Red Temática de Investigación Cooperativa en Salud «Prevención, detección precoz, tratamiento y rehabilitación de las patologías oculares» (RETICS RD 16/0008/0013). Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Economía y Competitividad.

### 7. Consideraciones éticas y futuro inmediato

1. Consideraciones éticas
2. Futuro inmediato

#### 1. Consideraciones éticas

Una de las principales controversias de la aplicación de las técnicas de IA en todos los ámbitos es el aspecto ético de las mismas.<sup>1-3</sup> A la hora de evaluar la interacción entre humanos y computadoras, debe valorarse el impacto que la introducción de una de estas aplicaciones puede generar en el contexto concreto.

Un ejemplo claro de esto es la aplicación de la IA en los vehículos sin conductor, donde se presentan una serie de beneficios potenciales (mejorar la eficiencia del tráfico, reducir los accidentes por fallos humanos, aumentar la productividad en los transportes y minimizar el impacto ambiental) pero aparecen una serie de potenciales inconvenientes asociados a los mismos (posibilidad de ser “hackeados” por piratas informáticos, posibilidad de ser una amenaza para empleos en el sector de transportes, o paradójicamente suponer un aumento del tráfico dados los beneficios antes citados).<sup>4</sup> Además de estas consideraciones, hay que tener en cuenta que ningún programa de ordenador o robot puede asumir en modo alguno responsabilidad por un error en la ejecución de la tarea para la que ha sido programado, lo que en el ejemplo antes citado de los vehículos sin conductor se traduce en dilemas éticos de imposible solución, como puede ser el tomar la decisión de priorizar la vida del pasajero sobre la de un peatón en casos de accidentes o situaciones inesperadas en el ejercicio de un trayecto pilotado de forma autónoma. Estas situaciones adquieren un cariz si cabe más relevante desde el punto deontológico en el área de las Ciencias de la Salud, donde cualquier intervención en el proceso asistencial debe ser evaluado

y validado de forma robusta bajo la supervisión de personal médico.<sup>1-3</sup> En la actualidad, el marco en el que integrar la posibilidad de automatización de algunas tareas a cargo de estas tecnologías es un tema de vital importancia en las distintas especialidades médicas. Recientemente, incluso se ha publicado una editorial en el *New England Journal of Medicine* en el que se plantean nuevos posibles dilemas éticos derivados de la integración de estos sistemas en la práctica clínica, en el contexto de la atención en Urgencias, donantes de órganos o situaciones de toma de decisiones controvertidas influenciadas por los algoritmos.<sup>5</sup> En el área de la Radiología, las diferentes sociedades científicas internacionales han publicado un documento de consenso en el que plantean la necesidad de desarrollar un nuevo código ético y de práctica clínica que regule la integración de esta tecnología en favor de los pacientes y por el bien común, limitando su uso específico con fines financieros.<sup>6</sup> Este es un tema capital, y en los próximos años será necesario desarrollar marcos regulatorios tanto generales como específicos para poder hacer efectiva la aplicación de esta tecnología en beneficio de los pacientes.

### 2. Futuro inmediato

En la actualidad, como se ha detallado en los capítulos precedentes ya se están aplicando técnicas de IA en el circuito clínico asistencial en varias partes del mundo, principalmente en la realización de tareas concretas como la interpretación de imágenes médicas. En esta área, la Oftalmología es una de las especialidades pioneras en la aplicación de IA, sobre todo en Retina en los programas de cribado de retinopatía diabética.<sup>7-10</sup>

En ellos, los algoritmos permiten clasificar correctamente de forma automática la práctica totalidad de las retinografías capturadas en el programa de cribado, lo que permite reducir significativamente la carga de trabajo, optimizando los recursos y concentrando la labor de los evaluadores humanos únicamente en las imágenes patológicas, eliminando el grueso de retinografías sin alteraciones.

Sin embargo, estos sistemas de IA no son perfectos y presentan una serie de limitaciones que hace que todavía debamos ser cautos, analizando de forma crítica la aplicabilidad de estos programas y revisando el beneficio que nos pueden aportar.<sup>11</sup> Por todo ello, en los próximos años vamos a presenciar una integración creciente de estos sistemas de IA en las distintas áreas de aplicación, a medida que vayan evaluándose los desempeños de los algoritmos evalua-



dos. Así, a corto-medio plazo dispondremos de ayudas diagnósticas en los dispositivos de OCT que empleamos en las consultas (en los que nos aportaran porcentajes de probabilidad diagnóstica, como por ejemplo de tratarse de una DMAE o de una coriorretinopatía serosa central), recomendaciones de pautas de tratamiento mas personalizadas a cada caso concreto o probabilidades de buen o mal resultado funcional futuro con distintas opciones terapéuticas.

En resumen, la IA aplicada a la Oftalmología y en particular a la Retina ha llegado para quedarse, y nos va a aportar una serie de ventajas que nos permitirá dispensar una atención mejor a nuestros pacientes, tanto en los aspectos diagnósticos como terapéuticos o pronósticos. Por todo ello, debemos ver en esta tecnología una ayuda y una aliada en nuestra practica clínica que nos permitirá optimizar nuestro tiempo, siendo un área de conocimiento a la que deberemos dedicar tiempo y recursos crecientes en los próximos años así como potenciar su papel en la formación de las nuevas generaciones de Oftalmólogos.

## Referencias

1. The Lancet. iHuman: a futuristic vision for the human experience. *Lancet*. 2019;394(10203):979. doi:10.1016/S0140-6736(19)32141-5
2. Cath C. Governing artificial intelligence: Ethical, legal and technical opportunities and challenges. *Philos Trans R Soc A Math Phys Eng Sci*. 2018;376(2133). doi:10.1098/rsta.2018.0080
3. Vayena E, Blasimme A, Cohen IG. Machine learning in medicine: Addressing ethical challenges. *PLoS Med*. 2018;15(11):4-7. doi:10.1371/journal.pmed.1002689
4. Ryan M. The Future of Transportation: Ethical, Legal, Social and Economic Impacts of Self-driving Vehicles in the Year 2025. *Sci Eng Ethics*. 2019;(0123456789). doi:10.1007/s11948-019-00130-2
5. Biller-Andorno N, Biller A. Algorithm-Aided Prediction of Patient Preferences—An Ethics Sneak Peek. *N Engl J Med*. 2019;381(15):1480-1485. doi:10.1056/nejmms1904869
6. Geis JR, Brady AP, Wu CC, et al. Ethics of Artificial Intelligence in Radiology: Summary of the Joint European and North American Multisociety Statement. *Radiology*. 2019;191586. doi:10.1148/radiol.2019191586
7. 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. *npj Digit Med*. 2018. doi:10.1038/s41746-018-0040-6
8. Ting DSW, Pasquale LR, Peng L, et al. Artificial intelligence and deep learning in ophthalmology. *Br J Ophthalmol*. 2019;103(2):167-175. doi:10.1136/bjophthalmol-2018-313173
9. Ting DSW, Peng L, Varadarajan AV., et al. Deep learning in ophthalmology: The technical and clinical considerations. *Prog Retin Eye Res*. 2019;(December 2018):1-24. doi:10.1016/j.preteyeres.2019.04.003
10. Grzybowski A, Brona P, Lim G, et al. Artificial intelligence for diabetic retinopathy screening: a review. *Eye*. 2019. doi:10.1038/s41433-019-0566-0
11. Keane PA, Topol EJ. With an eye to AI and autonomous diagnosis. *npj Digit Med*. 2018;1(1):10-12. doi:10.1038/s41746-018-0048-y



