



Universidad de Valladolid



**PROGRAMA DE DOCTORADO EN
CIENCIAS DE LA VISIÓN**

TESIS DOCTORAL:

**ANÁLISIS AUTOMÁTICO DE IMAGEN DE LESIONES DE RIESGO
HACIA LA PROGRESIÓN A LA CEGUERA EN RETINOPATÍA
DIABÉTICA**

Presentada por
María del Carmen Valverde Collar
para optar al grado de
Doctora por la Universidad de Valladolid

Dirigida por:

Dra. María Isabel López Gálvez
y
Dra. María García Gadañón

2017



AUTORIZACIÓN DEL DIRECTOR/A DE TESIS

(Art. 7.2 de la Normativa para la presentación y defensa de la Tesis Doctoral en la UVa)

D./D^a **María I. López Gálvez**, con D.N.I./Pasaporte **09260610-M**

Profesor/a del departamento **Cirugía, Oftalmología, Otorrinolaringología y Fisioterapia**

Centro **Facultad de Medicina de Valladolid**

Dirección a efecto de notificaciones **Avenida Ramón y Cajal 7, 47005 Valladolid (España)**

e-mail maribel@ioba.med.uva.es

y

D./D^a **María García Gadañón**, con D.N.I./Pasaporte **45680804-K**

Profesor/a del departamento **Teoría de la Señal y Comunicaciones e Ingeniería Telemática**

Centro **ETS Ingenieros de Telecomunicación**

Dirección a efecto de notificaciones **Paseo de Belén 15, 47011 Valladolid (España)**

e-mail maria.garcia@tel.uva.es

como Directores(as) de la Tesis Doctoral titulada **Análisis automático de Imagen de Lesiones de Riesgo hacia la Progresión a la Ceguera en Retinopatía Diabética**

realizada por D./D^a **María del Carmen Valverde Collar**

alumno/a del Programa de Doctorado **Doctorado en Ciencias de la Visión**

autorizan su presentación, considerando que la doctoranda ha trabajado de forma brillante durante la realización de esta Tesis Doctoral, colaborando activamente en un equipo de investigación multidisciplinar. Los resultados obtenidos constituyen una aportación importante desde el punto de vista de la aplicación de técnicas automáticas de procesado de imagen sobre retinografías procedentes de un entorno clínico real. Asimismo, la doctoranda cuenta con una publicación en una revista internacional indexada en el *Journal Citation Reports* (JCR), así como con diversos trabajos presentados en congresos nacionales e internacionales durante la realización de esta Tesis Doctoral, lo que avala la calidad de la misma.



Universidad de Valladolid



Valladolid 3 de Abril de 2017

Las Directoras de la Tesis,

Fdo.: **María I. López Gálvez**

Fdo.: **María García Gadañón**

SR/SRA. PRESIDENTE/A DE LA COMISIÓN DE DOCTORADO

Agradecimientos

Me gustaría que estas líneas sirvieran para expresar mi más sincero agradecimiento a todas aquellas personas que con su ayuda han colaborado en la realización del presente trabajo.

En primer lugar, a la Dra. María Isabel López Gálvez, por su confianza en mí. Por mostrarme durante estos años una forma de hacer medicina ligada a la investigación. Por transmitirme su ilusión, motivación y capacidad de trabajo. Ha sido un privilegio poder aprender y caminar a su lado.

También deseo expresar mi gratitud a la Dra. María García Gadañón. Por su infinita paciencia, su tiempo y dedicación. Por guiarme hasta el final de este proyecto. Sin su consejo esta Tesis no hubiera sido posible.

Al Dr. Roberto Hornero Sánchez, por su gran apoyo y participación, sus buenas ideas y criterio.

A todas las personas del Servicio de Oftalmología del Hospital Clínico Universitario, por aceptarme y entenderme durante mis años de formación y, en especial, a los adjuntos que me transmitieron sus conocimientos de forma altruista, me aconsejaron cada día y me ayudaron a llegar aquí.

A mis compañeros residentes, por su cariño y amistad, por hacer inolvidables los años de residencia y por contar con su apoyo antes, ahora y siempre. Pensar en ellos es regalarme una sonrisa.

A mis nuevos compañeros del Servicio de Oftalmología de Medina del Campo, porque con su afecto hacen más fácil mi trabajo cada día.

A mi familia, en especial a mis padres, por dejarme volar sin condicionarme en nada, por creer en mí siempre y por su amor, que guía mi profesión y mi vida.

Resumen

La retinopatía diabética (RD) es la principal causa de ceguera en población activa en países desarrollados. La detección precoz y el tratamiento temprano de esta patología han demostrado prevenir los casos de ceguera y pérdida de visión. Por este motivo, se ha propuesto que todos los pacientes diabéticos se sometan a un examen oftalmológico periódico. A pesar de ello, menos de la mitad de los pacientes diabéticos siguen esta recomendación. Diferentes estudios han demostrado que la fotografía digital del fondo de ojo (FO) es un método comparable a la oftalmoscopia convencional para determinar la presencia de RD e incluso el grado de severidad de la misma. No obstante, con la creciente incidencia de la diabetes, el número de imágenes que tendrían que revisar los facultativos sería muy elevado. En este sentido, el empleo de sistemas automáticos en la detección de lesiones típicas de la RD permitiría el examen de un elevado número de imágenes en menos tiempo y de forma más objetiva que el cribado manual. Por ello, los esfuerzos destinados a lograr métodos automáticos de detección de signos clínicos asociados a la RD, y su validación en un conjunto de imágenes heterogéneo y representativo de la población diabética general, puede ser una contribución a la prevención de la ceguera por RD.

En este trabajo se propone el desarrollo y evaluación de un método automático para la detección en retinografías de dos tipos de lesiones asociadas a la RD, exudados (EXs) y lesiones rojizas (LRs). Dicho método permitiría identificar las imágenes que muestren signos de RD y determinar que imágenes pertenecen a pacientes que deban ser derivados para atención especializada de forma preferente u ordinaria según el estadio de gravedad detectado por el sistema. Para este fin se ha empleado como clasificador la red neuronal tipo perceptrón multicapa (MLP). Conseguir un sistema que identifique correctamente las diferentes lesiones de RD en retinografías es una tarea compleja. Esto es debido, por un lado, a la heterogeneidad de las imágenes obtenidas en la práctica clínica. Y por otro lado, a la presencia de determinadas estructuras oculares con características de forma y color similares a las lesiones que se pretenden identificar. En concreto, la papila en el caso de la detección de EXs y la red vascular en el caso de la

detección de LRs. Para el adecuado funcionamiento del método y debido a la variabilidad de las imágenes halladas en el entorno clínico, ha sido necesario complementar el diseño y desarrollo de la red MLP con una serie de etapas adicionales. Ente ellas cabe destacar la identificación y segmentación de las propias estructuras oculares, tanto de la papila como de la red vascular.

De un total de 585 retinografías capturadas de pacientes diabéticos 328 fueron incluidas en el estudio. Para la detección automática de EXs por el sistema se obtuvieron una sensibilidad (SE_{im}) con un criterio orientado a imagen de 75.0%, una especificidad (ES_{im}) de 64.71% y una precisión (PR_{im}) de 69.67%. En cuanto a la detección automática de LRs se alcanzaron una SE_{im} de 85.19%, una ES_{im} de 30.07% y una PR_{im} de 45.12%. Los resultados obtenidos permiten comprobar que es posible la detección automática de lesiones asociadas a RD (EXs y LRs) en retinografías de pacientes diabéticos mediante el método propuesto basado en la red MLP. Sería necesario mejorar los algoritmos de detección antes de emplear este método para establecer un estadiaje de gravedad y poder identificar a los pacientes que deban ser derivados al especialista para una exploración más exhaustiva.

Abstract

Diabetic Retinopathy (DR) is the most common cause of blindness in people of working age in industrialized countries. Early detection and treatment of this pathology have demonstrated to prevent blindness and visual impairment cases. For this reason, regular screening exams have been recommended for all diabetic patients. Despite the guidelines, less than half of the patients with diabetes follow this recommendation. Several studies have shown that digital fundus images are comparable with conventional funduscopy to determine the presence, even the severity, of DR. However, due to the increase in the incidence of diabetes, the number of images that should be reviewed by specialists would be very high. In this sense, the use of computer-based image analysis to detect DR could facilitate the evaluation of more images in less time and in a more objective way than manual grading. Thus, efforts to develop automated DR detection methods and validate them in a set of heterogeneous images, representative of diabetic population, could be an important help in DR blindness prevention.

In this work, the development and evaluation of an automated method for the detection of two types of retinal lesions associated with DR, exudates (EXs) and red lesions (RLs), is proposed. This method could be useful to identify images with DR signs and determine which patients should be further reviewed by ophthalmologist, either in an ordinary or priority way, on the basis of the DR severity level detected by the system. For this task, a multilayer perceptron (MLP) neural network has been applied. However, the development and evaluation of algorithms for the automated detection of the different DR lesions in retinal images is a complex issue. This is due, on the one hand, to the great heterogeneity among retinal images in the clinical practice. On the other hand, some anatomical structures have similar shape and color than the lesions to be identified. This is the case of the optic disc (OD) in the detection of EXs and of the blood vessels in the detection of RLs. For this reason and due to the great variability of the images that can be found in the clinical environment, the proposed method has been complemented with additional stages. These stages include the

location and segmentation of the anatomical structures, both the OD and the vascular network.

A total of 585 fundus photographs of diabetic patients were captured and 328 of them were included in the study. Using an image based criterion the method achieved a sensitivity (SE_{im}) of 75.0%, a specificity (SP_{im}) of 64.71% and an accuracy (ACC_{im}) of 69.67% in EXs detection. For LRs detection, the method achieved a SE_{im} of 85.19%, a SP_{im} of 30.07% and an ACC_{im} of 45.12%. These results indicate that automatic detection of DR lesions (EXs and RLs) in retinal images from diabetic patients is possible with the proposed method based on the MLP neural network. However, further efforts should be devoted to improve de DR lesion detection algorithms in order to establish the DR severity degree and identify patients that should be derived to the ophthalmologist for a comprehensive examination.

Glosario de términos y acrónimos

AAO. Academia Americana de Oftalmología

ACCORD. *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*

ADA. Asociación Americana de Diabetes

BDA. Asociación Británica de Diabetes (*British Diabetic Association*)

DCCT. *Diabetes Control and Complications Trial*

DECODE. *Diabetes Epidemiology Collaborative Analysis os Diagnostic Criteria in Europe*

DM. Diabetes mellitus

DO. Disco óptico

DoOG. *Difference of Offset Gaussians*

DRS. *Diabetic Retinopathy Study*

EA. Exudado blando o algodonoso

EEUU. Estados Unidos

EMCS. Edema macular clínicamente significativo

EMD. Edema macular diabético

EMNCS. Edema macular no clínicamente significativo

ES. Especificidad

ETDRS. Estudio para el tratamiento temprano de la retinopatía diabética (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*)

EURODIAB. *European Community funded Concerted Action Programme into the Epidemiology and Prevention of Diabetes*

EX. Exudado duro o lipídico

FCM. Fuzzy *c*-means

FID. Federación Internacional de Diabetes

FIELD. *Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes*

FO. Fondo de ojo

FOV. Campo de visión (*Field of view*)

FP. Falso positivo

FN. Falso negativo

FROC. *Free-response receiver operating characteristic curve*

GDRPG. *Global Diabetic Retinopathy Project Group*

HbA1c. Hemoglobina glicosilada

HEM. Hemorragia

HTA. Hipertensión arterial

IRMA. Anomalías microvasculares intrarretinianas

JVN. Red de visión Joslin (*Joslin Vision Network*)

k-NN. *k* vecinos más cercanos (*k-nearest neighbors*)

LR. Lesión rojiza

MA. Microaneurisma

MAP. Médico de atención primaria

MESSIDOR. *Methods for evaluating segmentation and indexing techniques dedicated to retinal ophthalmology*

MLP. Perceptrón multicapa (*Multilayer Perceptron*)

NEI-VFQ 25. *National Eye Institute-Visual Functioning Questionnaire 25*

NN. Red neuronal (*Neural network*)

OCT. Tomografía de coherencia óptica

PR. Precisión

PRFc. Panretinofotocoagulación láser

PRN. *Pro Re Nata*

RBF. Función de base radial (*Radial basis function*)

RD. Retinopatía diabética

RDNP. Retinopatía diabética no proliferante

RDP. Retinopatía diabética proliferante

RL. Regresión Logística

ROC. Concurso on-line sobre retinopatía diabética (*Retinopathy Online Challenge*)

RRGS. Segmentación recursiva basada en crecimiento de regiones (*Recursive region growing segmentation*)

SE. Sensibilidad

SECCAID. *Spain Estimated Cost Ciberdem-Cabimer in Diabetes*

SVM. Máquina de vector soporte (*Support vector machine*)

T&E. *Treat and Extend*

TRIAD. *Telemedical Retinal Image Analysis and Diagnosis*

UKPDS. *United Kingdom Prospective Diabetes Study*

VEGF. Factor de crecimiento endotelial vascular

VP. Verdadero positivo

VPP. Valor predictivo positivo

VN. Verdadero negativo

VPN. Valor predictivo negativo

Índice general

Capítulo 1. Introducción	1
1.1 RETINOPATÍA DIABÉTICA.....	1
1.1.1 Retinopatía diabética: Concepto, prevalencia e impacto socioeconómico	1
1.1.2 Impacto de la Retinopatía Diabética sobre la calidad de vida	4
1.1.3 Fisiopatología de la Retinopatía Diabética	5
1.1.4 Clasificación de la Retinopatía Diabética.....	8
1.1.5 Factores de riesgo asociados a la Retinopatía Diabética	10
1.1.6 Tratamiento de la Retinopatía Diabética.....	13
1.1.7 Cribado en Retinopatía Diabética	16
1.1.8 Protocolos de cribado en Retinopatía Diabética	20
1.1.9 Sistemas de cribado de Retinopatía Diabética en España.....	25
1.2 PROCESADO DE IMAGEN	27
1.2.1 Concepto y principios básicos	27
1.2.2 Etapas fundamentales del procesamiento de imágenes	28
1.3 REVISIÓN DEL ESTADO DE LA TÉCNICA	33
1.3.1 Detección de estructuras oculares.....	33
1.3.2 Detección de lesiones asociadas a Retinopatía Diabética.....	36
1.3.3 Sistemas automáticos de cribado de Retinopatía Diabética.....	40
1.4 JUSTIFICACIÓN	43
Capítulo 2. Hipótesis y objetivos	45
2.1 HIPÓTESIS DE TRABAJO	45
2.2 OBJETIVOS DE LA TESIS.....	45

2.2.1 Objetivo general.....	45
2.2.2 Objetivos específicos	45
Capítulo 3. Material y Métodos	47
3.1 ADQUISICIÓN DE LAS IMÁGENES.....	47
3.2 MARCAJE Y GRADUACIÓN DE LAS IMÁGENES	48
3.3 PROCESAMIENTO DIGITAL DE LAS IMÁGENES	50
3.3.1 Preprocesado	50
3.3.2 Segmentación.....	51
3.3.3 Extracción de características.....	59
3.3.4 Selección de características.....	61
3.3.5 Clasificación	63
3.3.6 Postprocesado	65
Capítulo 4. Resultados	67
4.1 POBLACIÓN BAJO ESTUDIO	67
4.2 RESULTADOS PARA LA DETECCIÓN DE EXUDADOS DUROS	68
4.2.1 Fase de entrenamiento.....	68
4.2.2 Resultados sobre el conjunto de test.....	71
4.3 RESULTADOS PARA LA DETECCIÓN DE LESIONES ROJIZAS.....	73
4.3.1 Fase de entrenamiento.....	73
4.3.2 Resultados sobre el conjunto de test.....	76
4.4 RESULTADOS PARA LA CLASIFICACIÓN DE GRAVEDAD DE RETINOPATÍA DIABÉTICA.....	77
Capítulo 5. Discusión	81
5.1 CREACIÓN DE BASE DE DATOS Y PROTOCOLO DE CAPTURA	81

5.1.1 Protocolo de captura	81
5.1.2 Calidad	84
5.1.3 Marcaje de las imágenes	86
5.1.4 Estadiaje de la enfermedad	87
5.2 ANÁLISIS DE LA METODOLOGÍA PROPUESTA Y DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS	89
5.2.1 Preprocesado	89
5.2.2 Detección de EXs	91
5.2.3 Detección de LRs	101
5.3 SISTEMAS DE CRIBADO AUTOMÁTICO EN RETINOPATÍA DIABÉTICA	111
Capítulo 6. Conclusiones y líneas futuras	117
6.1 CONCLUSIONES	117
6.1.1 Conclusión general	117
6.1.2 Conclusiones específicas	117
6.2 CONTRIBUCIONES ORIGINALES	118
6.3 LÍNEAS FUTURAS	120
Apéndice. Divulgación científica.....	125
PUBLICACIONES EN REVISTAS CIENTÍFICAS ESPECIALIZADAS	125
COMUNICACIONES EN CONGRESOS CIENTÍFICOS NACIONALES E INTERNACIONALES	125
Bibliografía	127

Índice de tablas

Tabla 1.1 Clasificación de severidad de la RD según la <i>Escala Internacional de Severidad</i> . ⁴¹	9
Tabla 1.2 Escala de severidad de RD empleada en el <i>National Screening Committee</i> mediante fotografía digital. ⁴⁴	11
Tabla 1.3 Recomendaciones de la AAO sobre el cribado en pacientes diabéticos sin RD. ⁷⁴	17
Tabla 1.4 Recomendaciones de la AAO en el seguimiento de pacientes con RD. ⁷⁴	18
Tabla 1.5 Resumen de los métodos publicados para la detección de EXs.....	38
Tabla 1.6 Resumen de los métodos publicados para la detección de LRs.....	41
Tabla 1.7 Resumen de los diferentes métodos automáticos de cribado de RD.	43
Tabla 3.1 Graduación LRs y EXs según protocolo ETDRS.....	49
Tabla 3.2 Equivalencia para la graduación LRs y EXs en marcaje automático.	50
Tabla 4.1 Tabla resumen de imágenes seleccionadas para entrenamiento y para test del sistema a validar.....	68
Tabla 4.2 Detección de ojos con RD de manera manual frente a detección automática.	78
Tabla 4.3 Detección de pacientes con RD de manera manual frente a detección de pacientes con RD de forma automática.	79
Tabla 4.4 Graduación de pacientes con RD no derivable, derivable de forma ordinaria o derivable de forma preferente de manera manual frente a graduación de pacientes con RD de forma automática.....	79
Tabla 4.5 Graduación de pacientes con RD derivable o no derivable de forma manual frente a graduación de pacientes de forma automática.	80

Índice de figuras

Figura 1.1 Signos en el FO de un paciente con RD.....	7
Figura 1.2 Representación de los 7 campos descritos en el ETDRS y los tres campos propuestos por la JVN para el cribado de RD (Figura adaptada del artículo de Bursell et al. 2001). ⁸⁸	22
Figura 1.3 Ejemplo de captura de los tres campos propuestos por la JVN para el cribado de RD.	23
Figura 1.4 Ejemplo de captura de dos imágenes por ojo propuesto por el EURODIAB en el cribado de RD.....	24
Figura 1.5. Esquema ejemplo de circuito de flujo de la retinografía en el cribado de RD.	26
Figura 1.6 Esquema de una neurona artificial (Imagen adaptada de Huerta et al. 2009). ¹²⁵	30
Figura 3.1 Ejemplo de preprocesado: Normalización de luminosidad y contraste. (a) Imagen capturada. (b) Imagen normalizada en color. (c) Componente <i>G</i> de la imagen capturada. (d) Componente <i>G</i> de la imagen normalizada.....	52
Figura 3.2 Ejemplo de detección de regiones brillantes. (a) Componente <i>G</i> de la imagen de ejemplo, (b) Histograma global de la imagen, donde se indica el umbral global (c) Uno de los histogramas locales de la imagen, donde se indica el umbral local. (d) Resultado de la detección de regiones brillantes.	54
Figura 3.3 Ejemplo de detección de la papila. (a) Componente <i>G</i> de la imagen de ejemplo en la que se han superpuesto las imágenes Mb (representada en amarillo) y Mv_corr (representada en color anaranjado). Los centroides de Mb y Mv_corr se han representado con puntos negros. El centro final de la papila se ha representado con un punto rojo, (b) Imagen de ejemplo en la que se ha señalado el borde del área de la papila detectada en verde, (c) Resultado final de la fase de segmentación, donde los candidatos a ser EXs aparecen en blanco.....	55
Figura 3.4 Ejemplo de detección de regiones oscuras. (a) Componente <i>G</i> de la imagen de ejemplo. (b) Resultado de la detección de regiones oscuras.....	57

Figura 3.5 Ejemplo de detección de los vasos sanguíneos. (a) Imagen G_{inv} . (b) Resultado de la etapa de preprocesado. (c) Resultado de la etapa de detección de las líneas centrales de los vasos. (d) Resultado final de la segmentación.	58
Figura 3.6 Ejemplo de eliminación de regiones con bordes difuminados. (a) Imagen G_{sv} . (b) Mapa de dureza de los bordes de las regiones candidatas. El color blanco representa los bordes más fuertes y el color negro los bordes más difuminados. (c) Resultado de la umbralización.	60
Figura 3.7 Ejemplo del resultado de la clasificación. (a) Resultado para la detección de EXs, donde las regiones clasificadas como lesión se muestran en azul superpuestas sobre la imagen original. (b) Resultado para la detección de LRs, donde las regiones clasificadas como lesión se muestran en azul superpuestas sobre la imagen original.	65
Figura 3.8 Ejemplo del resultado de la etapa de postprocesado. (a) Resultado para la detección de EXs, donde las regiones finalmente detectadas como lesión se muestran en azul superpuestas sobre la imagen original. (b) Resultado para la detección de LRs, donde las regiones finalmente detectadas como lesión se muestran en azul superpuestas sobre la imagen original.	66
Figura 4.1 Evolución de la PR de los modelos de RL en cada uno de los pasos del algoritmo (EXs).	70
Figura 4.2 Variación de la PR_{val} sobre el grupo de validación para diferentes valores de v en función del número de nodos en la capa oculta de la red (visión general).	71
Figura 4.3 Variación de la PR_{val} sobre el grupo de validación para diferentes valores de v en función del número de nodos en la capa oculta de la red (visión detallada). El punto de mayor PR_{val} se ha señalado con ‘♦’.	72
Figura 4.4 Evolución de la PR de los modelos de RL en cada uno de los pasos del algoritmo (LRs).	75
Figura 4.5 Variación de la PR_{val} sobre el grupo de validación para diferentes valores de v en función del número de nodos en la capa oculta de la red (visión general).	76
Figura 4.6 Variación de la PR_{val} sobre el grupo de validación para diferentes valores de v en función del número de nodos en la capa oculta de la red (visión detallada). El punto de mayor PR_{val} se ha señalado con ‘♦’.	77
Figura 4.7 Gráfico de barras comparativo entre el uso de un solo campo frente a tres campos. Los aciertos vienen representados por la barra roja y los fallos por la barra azul.	80

Figura 5.1 Ejemplos de retinografías de mala calidad por falta de dilatación.....	85
Figura 5.2 Ejemplos de retinografías de mala calidad por falta de transparencia de medios.....	86
Figura 5.3 Ejemplos de retinografías de mala calidad en la adquisición del campo temporal superior.....	87
Figura 5.4 Ejemplos del efecto de la etapa de preprocesado. (a), (c), (e), (g) Componente verde de las imágenes originales. (b), (d), (f), (h) Componente verde de las imágenes preprocesadas.....	90
Figura 5.5 Ejemplos de detección de la papila, donde el área papilar detectada se señala con un círculo verde. (a) Detección correcta. (b) Detección correcta, aunque su forma sea oblicua.....	92
Figura 5.6 Ejemplos de detección de la papila, donde el área papilar detectada se señala con un círculo verde. (a) Detección errónea en una papila que aparece oscurecida. (b) Confusión de la papila con reflejos yuxtapapilares. (c) Confusión de la papila con una placa de gran exudación. (d) Detección correcta de la papila, aunque su borde no se ha delimitado de forma precisa.....	93
Figura 5.7 Ejemplos de detección de EXs (a), (c) Localización de la papila señalada con un círculo verde. (b), (d) Exudados detectados para las imágenes de la columna izquierda, señalados en azul sobre las imágenes.....	95
Figura 5.8 Detección de EXs (a), (c), (e) Imágenes originales. (b), (d) EXs detectados señalados en azul sobre las imágenes. Algunos reflejos de la capa de fibras nerviosas cercanos a la papila han sido detectados como EXs. (f) EXs detectados señalados en azul sobre las imágenes. El área de atrofia peripapilar ha sido detectada erróneamente.....	96
Figura 5.9 Detección incompleta de EXs. (a), (c) Imágenes originales. (b), (d) EXs detectados marcados en azul. Algunos EX de menor tamaño no han sido detectados...	97
Figura 5.10 Ejemplos de la detección correcta de los vasos sanguíneos principales. Los vasos detectados se muestran en azul sobre las imágenes originales.....	103
Figura 5.11 Ejemplos de la detección incorrecta de los vasos sanguíneos principales. Los vasos detectados se muestran en azul sobre las imágenes originales y se han marcado con flechas las zonas con detecciones erróneas. (a) Vasos no detectados en zonas oscuras. (b) Detecciones incorrectas en zonas oscuras de la imagen y en el borde de la papila. (c) Detección incorrecta en el borde de la papila, trozos de la red vascular	

no detectados y errores en el relleno de los vasos. (d) Dificultad para la detección de la red vascular completa en una imagen menos nítida..... 104

Figura 5.12 Ejemplos de detección de LRs en imágenes del conjunto test. 106

Figura 5.13 Ejemplos de detecciones incorrectas de LRs. Las LRs detectadas aparecen en azul sobre la imagen original y las zonas con detecciones incorrectas se han señalado con flechas. (a), (b) Vasos sanguíneos detectados incorrectamente como lesión. (c), (d) Lesiones con forma alargada que no se han detectado. 107

Figura 5.14 Ejemplos de zonas del FO (fondo atigrado) detectadas incorrectamente como LRs. Las zonas detectadas como LR se han señalado en azul sobre las imágenes originales..... 108

Figura 5.15 Ejemplos de detección incorrecta de la mácula como LR. Las regiones detectadas como LR por el método automático se han señalado en azul sobre la imagen original. 108

Figura 5.16 Ejemplos de detección de zonas oscuras no marcadas por el oftalmólogo. (a) Imagen original, considerada como imagen de control por el oftalmólogo. Se han señalado con flechas algunas zonas oscuras de la imagen de apariencia similar a LRs. (b) Resultado de la detección automática de LRs. El método ha detectado como lesión las zonas señaladas en azul. y, por lo tanto, considera a la imagen como patológica. . 109

Capítulo 1.

Introducción

1.1 RETINOPATÍA DIABÉTICA

1.1.1 Retinopatía diabética: Concepto, prevalencia e impacto socioeconómico

La diabetes mellitus (DM) incluye un conjunto de alteraciones metabólicas caracterizadas por un estado de hiperglucemia.¹ Desde el punto de vista etiopatogénico existen dos formas de DM. La DM tipo 1, que es una enfermedad autoinmune con destrucción de las células productoras de insulina del páncreas y representa el 3-5% del total de casos. La DM tipo 2, que está causada por una combinación de resistencia a la insulina y deficiencia de la misma, representa el 95% de los casos. La patogenia de esta enfermedad reside en un defecto en la secreción de la insulina, un defecto en la acción de la insulina en los tejidos periféricos, o una combinación de ambos mecanismos. Esta hiperglucemia mantenida de forma crónica da lugar a un aumento del riesgo de desarrollar complicaciones vasculares diabéticas, bien sea en forma de enfermedad cardiovascular, cerebrovascular o vascular periférica (complicaciones macrovasculares), bien en forma de retinopatía, neuropatía o nefropatía diabética (complicaciones microvasculares).²

Dentro de las complicaciones de la DM, la retinopatía diabética (RD) y el edema macular diabético (EMD) son las dos complicaciones oculares más temidas, ya que son las que con más frecuencia llevan a estos pacientes a la ceguera. Tradicionalmente, se ha considerado que su aparición se debe al compromiso de la vascularización retiniana,³ si bien es cierto, que en la actualidad se piensa que aparece como consecuencia de la alteración de la unidad neurovascular y que la RD es en realidad una enfermedad neurodegenerativa.⁴

Uno de los mayores problemas sin resolver en medicina y oftalmología es acabar

con la ceguera por diabetes, causada por la RD y el EMD. La DM, en concreto la RD, es la principal causa de ceguera legal en personas entre los 25 y los 74 años de edad en los países desarrollados.⁵

La Federación Internacional de Diabetes (FID)⁶ estimó que la cifra de personas diabéticas en el mundo en el año 2015 ascendía a 415 millones, con una prevalencia del 8.3%. El 46.3% de ellas están sin diagnosticar. Esta cifra aumentará hasta los 642 millones en 2040 si no se ponen en marcha campañas de concienciación y prevención sobre los factores de riesgo modificables en esta patología.⁶

Según el estudio *Diabetes Epidemiology Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe* (DECODE)⁷ se estima que la prevalencia de la DM en Europa se sitúa en menos del 10% para pacientes menores de 60 años, y entre el 10 y el 20 % en pacientes entre los 60 y los 80 años de edad.⁷ En nuestro país, el estudio Di@bet.es afirma que la prevalencia de DM está entorno al 13.8% y aproximadamente la mitad de estos pacientes (6%) están sin diagnosticar.⁸ En España, se observa un aumento de los casos de DM en los últimos años y este hecho se puede atribuir a varias causas. Por un lado, a la modificación del criterio diagnóstico de DM (disminución de 140 mg/ml a 126 mg/ml).¹ Por otra parte, puede deberse al progresivo envejecimiento de la población y a los cambios en los estilos de vida, caracterizados por menor actividad física y hábitos dietéticos que favorecen patologías como la obesidad.⁶

Los casos de RD también aumentan de manera alarmante, provocando hasta 10000 casos de ceguera legal en la población diabética cada año.⁹ La prevalencia de RD estimada varía de unos estudios a otros¹⁰ calculándose en torno al 35%.¹¹ Esto puede ser debido a los diferentes criterios diagnósticos de la enfermedad, a la variabilidad del rango de edad analizado en los diferentes estudios, a los factores de riesgo individuales (control y tratamiento), al método empleado para diagnosticar la RD (oftalmoscopia, cámara no midriática,...), al número de fotos por ojo o, incluso, a las diferentes escalas para definir el grado de severidad de la enfermedad.³ En un estudio realizado en Estados Unidos (EEUU) mediante fotografías del fondo de ojo (FO) de 6797 pacientes diabéticos mayores de 40 años, la prevalencia de RD fue de 28.5% y de RD con grave

amenaza para la visión de 4.4%.¹² La incidencia de estos problemas aumenta con la duración de la enfermedad, de tal manera que a los 20 años de evolución la mayoría de los pacientes diabéticos tipo 1 y el 60% de los pacientes tipo 2 tienen algún grado de RD.¹ Asimismo, la incidencia aumenta en los pacientes dependientes de insulina y peor controlados. Estos pacientes tienen mayores niveles de hemoglobina glicosilada (HbA1c) y mayores cifras de tensión arterial sistólica.^{11, 12}

En el año 2012, se diagnosticaron más de 22 millones casos de DM en EEUU, lo que representa el 7% de la población de este país. Según un estudio publicado en 2013,¹³ el gasto sanitario de estos pacientes fue de 245000 millones de dólares, de los cuales 176000 (72%) representan gastos directos (los que resultan del diagnóstico y tratamiento de la propia enfermedad), y 69000 (28%), gastos indirectos (los generados a la sociedad por la enfermedad o su tratamiento) por absentismo laboral, reducción de productividad, incapacidad laboral y disminución de la esperanza de vida en estos pacientes.¹³ Por lo tanto, la DM tiene como resultado unos altos costes sanitarios, la pérdida de productividad laboral y el descenso de los índices de crecimiento económico. En el mundo, los gastos sanitarios por diabetes se han elevado a 673 billones de dólares en 2015 según la FID, lo cual equivale al 11% del gasto sanitario total. Asimismo se sabe que si no se invierte en hacer que los tratamientos eficaces para prevenir las complicaciones diabéticas estén al alcance de todos, esta cifra aumentará.⁶

El estudio *Spain Estimated Cost Ciberdem-Cabimer in Diabetes* (SECCAID) afirma que el coste directo anual de la DM ascendió en el año 2012, a 5809 millones de euros en nuestro país.¹⁴ Este gasto equivaldría al 8.2% del gasto sanitario total para el Sistema Nacional de Salud.¹⁴ Dentro de la distribución de estos gastos, el 28% se emplea en las visitas médicas, el 38% en el tratamiento farmacológico y el 33% está relacionado con los gastos hospitalarios. El coste total de las complicaciones derivadas de esta enfermedad se estimó en 2143 millones de euros.¹⁴ El coste indirecto por pérdida de productividad laboral ha sido calculado en 2800 millones de euros anuales.¹⁵ La incapacidad del sistema, a día de hoy, de diagnosticar a todos los pacientes diabéticos, deriva en un aumento de las complicaciones. El elevado coste generado por los pacientes diabéticos en España, justifica la búsqueda e introducción de estrategias y

medidas para mejorar el diagnóstico precoz y el tratamiento de esta enfermedad, reduciendo las complicaciones, como la RD, y los enormes gastos humanos y económicos asociados a esta enfermedad.

1.1.2 Impacto de la Retinopatía Diabética sobre la calidad de vida

Se sabe que el padecer diabetes está relacionado con una disminución del bienestar tanto físico como emocional.¹⁶ La cronicidad de la enfermedad, las restricciones en la dieta, la sintomatología de la enfermedad y las limitaciones sociales y laborales, contribuyen al descenso en la calidad de vida de estos pacientes.¹⁶ En un estudio realizado en España, sobre 5047 pacientes, se comprobó que las complicaciones de la enfermedad son el factor que más condiciona la calidad de vida de estos sujetos.¹⁷ Factores asociados como la obesidad, la edad avanzada, la falta de ejercicio, la depresión y la enfermedad cerebrovascular contribuyen al descenso en la sensación de bienestar.¹⁷

También se ha demostrado que la RD se asocia con una pérdida de calidad de vida tanto cualitativa como cuantitativa.^{18, 19} El *National Eye Institute-Visual Functioning Questionnaire 25* (NEI-VFQ 25)²⁰ es un cuestionario, compuesto por 25 ítems, empleado para evaluar la sintomatología visual y las limitaciones en las actividades cotidianas de los pacientes con afectación visual. Este cuestionario, y otros similares,²¹ han sido empleados en diferentes estudios^{22, 23} para evaluar el enorme impacto de la RD, y en concreto del EMD, en la función visual de estos pacientes y en su calidad de vida. La agudeza visual, la edad y la presencia de comorbilidad asociada son los factores estudiados que más afectan a la calidad de vida de los pacientes con RD, llegando a convertirlos en personas dependientes para la realización de sus tareas cotidianas e incluso afectando a su salud mental.²⁴ Además, la progresión de la RD es indicador del aumento de riesgo de muerte por causa cardiovascular. Un buen examen oftalmológico en los pacientes diabéticos ayuda a la detección de estadios donde el control de factores de riesgo cardiovascular, incluyendo la propia enfermedad, resulta primordial para la

supervivencia.²⁵

1.1.3 Fisiopatología de la Retinopatía Diabética

La hiperglucemia crónica que aparece en la DM produce una alteración de la microcirculación retiniana, tanto del contenido (aumento de la viscosidad) como del continente vascular (alteraciones de la membrana basal y pérdida de pericitos),²⁶ lo que provoca una dificultad en el flujo sanguíneo y un proceso de isquemia tisular. Debido a esta isquemia, la retina busca una compensación por medio de la vasodilatación y la vasoproliferación. Se sabe que las células endoteliales retinianas son menos capaces de compensar la tasa de transporte al interior celular, lo que desencadena un aumento de la glucosa intracelular. Este exceso de glucosa intracelular produce por diferentes rutas metabólicas (vía de la hexosamina, vía de los polioles, vía de la proteínkinasa y vía de la glicación proteica), el deterioro de los microvasos retinianos, con lo que se desarrolla hiperpermeabilidad vascular, dilataciones microaneurismáticas y obstrucciones de los capilares, que conllevan el inicio de los primeros signos de la RD a nivel del FO.¹

Aunque la RD es una enfermedad vascular, trabajos recientes sugieren que podría tener un origen neurodegenerativo.²⁷ Entre los mecanismos neurodegenerativos más importantes en el desarrollo de la RD se encuentran: el acúmulo de glutamato extracelular, el estrés oxidativo y la reducción de factores neuroprotectores sintetizados por la retina.⁴ Esta teoría respalda la neuroprotección como estrategia para prevenir o frenar la RD. La tomografía de coherencia óptica (OCT) de dominio espectral parece la técnica de imagen más idónea para poner de manifiesto este daño neurodegenerativo. Trabajos recientes sugieren que el adelgazamiento de la capa de fibras nerviosas en la tomografía es un signo del daño precoz de la hiperglucemia crónica sobre la retina.²⁸

En la práctica asistencial, se sabe que dependiendo del tipo, número y localización de las distintas lesiones que aparecen en el FO, es posible establecer una clasificación o escala de severidad de la RD y contribuir con ello a identificar, a tiempo, las formas de

riesgo y prevenir los nuevos casos de ceguera por esta causa.²⁹ Desde un punto de vista clínico se distinguen dos tipos de RD: la forma no proliferante (RDNP), en la que las alteraciones que aparecen se relacionan sobre todo con el aumento de la permeabilidad vascular y los fenómenos vasculares obstructivos, y la forma proliferante (RDP) en la que predominan los fenómenos de isquemia y neovascularización.²⁶

Dentro de los signos que se encuentran en el FO de los pacientes con RD los *microaneurismas* (MAs) son los que aparecen generalmente de forma más temprana. Se trata de dilataciones de la pared vascular (principalmente capilares venosos) que aparecen en el FO como lesiones puntiformes y rojizas intrarretinianas de bordes muy nítidos.³⁰ Su tamaño se encuentra entre los 15 y los 50 μm . Las lesiones rojizas superiores a 125 μm se consideran *hemorragias* (HEMs). En la exploración mediante oftalmoscopia o retinografía es muy difícil diferenciar los MAs de las HEMs pequeñas.³¹ Técnicas como la angiografía fluoresceínica, en la que los MAs aparecen hiperfluorescentes y las HEMs hipofluorescentes, pueden ayudar a diferenciarlos. El número de MAs es indicativo de la gravedad de RD.³² Las HEMs intrarretinianas se producen como consecuencia de la alteración de la permeabilidad vascular. Se presentan como manchas rojas redondeadas de límites poco definidos que pueden tener diferente morfología dependiendo de la profundidad a la que se encuentren.³¹ La cantidad de hemorragias aumenta según avanza la enfermedad por lo que tienen valor pronóstico. Al hablar de lesiones rojizas (LRs) se engloban ambos tipos de lesiones: MAs y HEMs (Figura 1.1).

El segundo signo más frecuentemente encontrado en los pacientes con RD son los *exudados duros o lipídicos* (EXs), depósitos lipídicos o lipoproteicos intrarretinianos.³³ En el FO se pueden ver como lesiones amarillentas y brillantes, de bordes bien definidos. Pueden hallarse de forma aislada, agrupados en forma de anillo (circinada) o formando placas compactas.³⁴ La agrupación de EXs en forma de placas en la mácula es un factor predisponente a la fibrosis subretiniana.³⁵ La localización y el número de EXs se han relacionado con la gravedad del EM, pero no con la progresión de la RD (Figura 1.1).³⁶

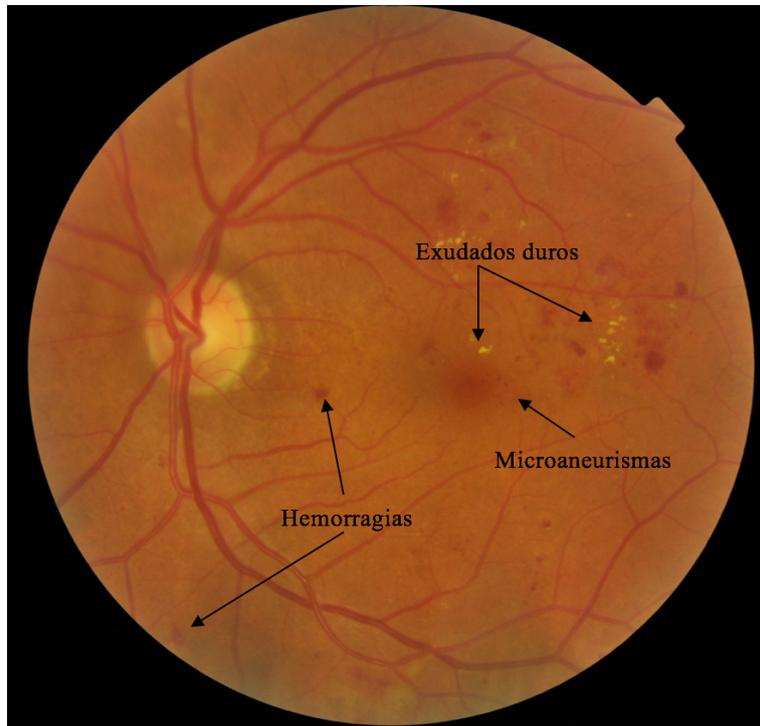


Figura 1.1 Signos en el FO de un paciente con RD.

Otro signo importante son los *exudados blandos o algodinosos* (EAs), que son acúmulos de detritus del flujo axoplasmático y se presentan como manchas blancas de límites poco definidos.³⁷ Se sabe que son la consecuencia de microinfartos en la capa de fibras nerviosas y cuando aparecen indican isquemia. De forma aislada no tienen valor pronóstico puesto que desaparecen del FO a las pocas semanas aunque la isquemia permanezca.³⁸

A medida que la enfermedad avanza aparecen alteraciones vasculares diferentes. El *arrosamiento venoso* es un ejemplo de ello. Se trata de dilataciones venosas con zonas de estrechez venosa, y se les llama así porque simulan las cuentas de un rosario.³⁸ Otro tipo de lesión vascular son las *anomalías microvasculares intrarretinianas (IRMAs)*. Los IRMAs son vasos finos tortuosos anormales anejos a la arquitectura vascular retiniana, a veces pueden ser difíciles de identificar en la exploración oftalmoscópica directa. Son anormalmente permeables y predictores de neovascularización.³⁹

Finalmente, debido a la isquemia y a la liberación de factores angiogénicos aparece la neovascularización. Los neovasos son vasos anómalos, que no son impermeables y tienen tendencia al sangrado. Se presentan como finas redes vasculares que normalmente avanzan desde la retina o la papila hacia el vítreo.³⁹ Según avanza la enfermedad se acompañan de un tejido fibroso (proliferaciones fibrovasculares), la contracción de este tejido provoca complicaciones como la hemorragia subhialoidea, la hemorragia vítrea o el desprendimiento de retina traccional.⁴⁰

1.1.4 Clasificación de la Retinopatía Diabética

Las clasificaciones clínicas más significativas de la RD son dos: la clasificación del *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS)²⁹ y la Clasificación Internacional.⁴¹

La clasificación del *ETDRS* está considerada como el *gold standard*.²⁹ Se basa en el análisis de imágenes estereoscópicas de 30° y usando 7 campos del FO. Su objetivo es valorar la gravedad o el riesgo de progresión de la enfermedad. El estadiaje se realiza en función del tipo y número de lesiones observadas. Aunque esta clasificación se utiliza en investigación, es demasiado compleja para su uso en la práctica clínica diaria.²⁹

En la actualidad, existe una clasificación alternativa elaborada por un grupo multidisciplinar, el *Global Diabetic Retinopathy Project Group* (GDRPG).⁴¹ Se trata de la *Escala Internacional de Severidad de RD*. Esta escala aparece gracias al consenso entre oftalmólogos, endocrinólogos y epidemiólogos con el fin de que la clasificación resulte útil y fácilmente manejable por oftalmólogos, endocrinólogos y médicos de atención primaria (MAP).⁴¹ Hoy en día, quizá sea la más empleada en la práctica clínica diaria. En esta escala se definen cinco estadios que se describen a continuación⁴² y se resumen en la Tabla 1.1.

- Sin RD aparente: no se encuentran lesiones características de RD al examen del

FO (nivel 10 de la ETDRS).

- **RDNP leve:** sólo aparecen MAs como primera alteración visible de RD (nivel 20 de la ETDRS).
- **RDNP moderada:** se observan HEMs en número inferior a 20 en los cuatro cuadrantes. Pueden existir EXs, EAs y/o arrosariamiento venoso en un solo cuadrante (niveles 35 y 43) con probabilidad de progresión a RDP de 5,4 al 11.9% en un año. La presencia de tortuosidad venosa aumenta el riesgo al 26.3% (nivel 47).
- **RDNP severa:** pueden apreciarse HEMs en número superior a 20 en cada uno de los cuatro cuadrantes, o arrosariamiento venoso en 2 ó más cuadrantes, o IRMAs en un cuadrante. Sería la regla 4:2:1. (niveles 53A-E del ETDRS). La probabilidad de progresión a RDP es del 50.2% en un año y de RDP de alto riesgo del 14.6%.
- **RDP:** existe neovascularización retiniana o papilar bien definida y/o hemorragia vítrea o prerretiniana extensa. (Incluye los niveles 61 y 65 como formas leves o moderadas de neovascularización, y el 71 a 85 como formas de alto riesgo y avanzadas con proliferación fibrovascular y desprendimiento de retina traccional).

Independientemente del estadio de la RD, se puede encontrar EMD asociado.

Nivel de severidad	Hallazgos en el fondo de ojo
No RD aparente	Sin alteraciones
RDNP leve	Sólo MAs
RDNP moderada	Más signos en el FO que sólo MAs pero menos que en RDNP severa
RDNP severa	Cualquiera de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> • Más de 20 HEM en cada uno de los cuatro cuadrantes • Arrosariamiento venoso en al menos 2 cuadrantes • IRMA en uno o más cuadrantes
RDP	Neovascularización y/o hemorragia vítrea o prerretiniana

Tabla 1.1 Clasificación de severidad de la RD según la *Escala Internacional de Severidad*.⁴¹

Desde un punto de vista oftalmoscópico, el ETDRS clasifica el EMD en: clínicamente significativo (EMCS) o no clínicamente significativo (EMNCS).⁴³ Esto es importante a la hora de decidir tratar a un paciente. Se habla de EMCS cuando existe engrosamiento retiniano dentro de los 500 μm centrales o EXs dentro de los 500 μm centrales asociado a engrosamiento de la retina adyacente o engrosamiento retiniano de al menos un área de DO y estando localizado a menos de un diámetro de DO del centro macular.⁴³

Si hablamos de cribado en RD, existe una escala introducida para el programa de cribado mediante fotografía digital llevado a cabo a partir del año 2003 en Reino Unido, y desarrollado por el *National Screening Committee*.⁴⁴ La mayor diferencia con la Escala Internacional radica en que la RDP se divide en dos estadios R3a (activa) y R3s (estable) y en que se define una categoría de inclasificable (*ungradable*) para imágenes de mala calidad.⁴⁵ (Tabla 1.2)

1.1.5 Factores de riesgo asociados a la Retinopatía Diabética

A. Hiperglucemia

La hiperglucemia mantenida es la responsable inicial del daño que la diabetes ocasiona en los diferentes órganos, y por lo tanto, su tratamiento y control estricto constituyen la manera de controlar su progresión, tal y como establecieron estudios como el DCCT (*Diabetes Control and Complications Trial*)⁴⁶ y el UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*).⁴⁷ Estos estudios afirman que existe una correlación entre el control metabólico y la progresión de la enfermedad y sus complicaciones. Por ello, se cuenta con diversos tratamientos que actuando sobre diferentes puntos de la fisiopatología de la enfermedad tratan de regularlo: inhibidores de la alfa-glucosidasa (dificultan la absorción de hidratos de carbono), sulfonilureas y glinidas (aumentan la secreción de insulina endógena), biguanidas y glitazonas (aumentan la sensibilidad a la insulina endógena y disminuyen la resistencia a la misma), fármacos reguladores del sistema incretina y la insulina recombinante. Además, se sabe que la diabetes depende de una serie de factores genéticos, medioambientales y

RD	Hallazgos en el fondo de ojo
R0: No RD	Sin alteraciones visibles
R1: RDNP	MAs, HEM, EXs pero no en mácula
R2: RDNP estado preproliferante	Arrosariamiento venoso, <i>loops</i> , IRMAs
R3: RDP	R3a: neovasos, hemorragia vítrea o prerretiniana, tracción fibrovascular o desprendimiento de retina traccional R3s: RDP tratada y estable
EMD	Hallazgos en el fondo de ojo
M0: No EMD	Ausencia de características de M1
M1: EMD	EXs en un diámetro de disco del centro macular o engrosamiento (si imagen en estéreo posible); MAs o HEM dentro de un diámetro de disco del centro de la fóvea asociada a una agudeza visual menor de 6/12 (si imagen en estéreo no posible)
Fotocoagulación (P)	Cicatrices de láser focal/rejilla o panretinofotocoagulación
No graduable (U)	Mala calidad

Tabla 1.2 Escala de severidad de RD empleada en el *National Screening Committee* mediante fotografía digital.⁴⁴

biológicos, muchos de los cuales quedan fuera del control de los pacientes que la padecen. Los riesgos modificables de desarrollar diabetes tipo 2 incluyen la obesidad, la mala alimentación y la falta de actividad física.

En concreto, en el estudio DCCT, 1441 pacientes diabéticos tipo 1 fueron aleatorizados para recibir tratamiento intensivo (dosis múltiples de insulina o bomba de perfusión continua) o tratamiento convencional (una o dos dosis de insulina sin modificación diaria). Se demostró que la incidencia de RD fue del 12% en el grupo de tratamiento intensivo frente a 54% en el grupo de tratamiento convencional, con una relación continua entre el control glucémico determinado por la HbA1c y la incidencia de RD. Por debajo de 7% de HbA1c la progresión de RD es infrecuente.⁴⁶ Además, respecto a las complicaciones cardiovasculares, el grupo asignado al tratamiento intensivo mostraba una disminución del 42% de eventos cardiovasculares y del 57% de infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular o muerte cardiovascular.

En el UKPDS, 3867 pacientes diabéticos tipo 2 se incluyeron en cuatro protocolos

diferentes de tratamiento (dieta, sulfonilureas, metformina o insulina). Los pacientes fueron aleatorizados en grupo de tratamiento intensivo o convencional. El riesgo de desarrollar complicaciones se redujo un 12% en el grupo de tratamiento intensivo y de éstas un 25% eran complicaciones microvasculares. Este beneficio fue independiente del tipo de tratamiento intensivo recibido. Se llegó a la conclusión de que existe una relación continua entre el riesgo de complicaciones microvasculares y la glucemia, existiendo una reducción del 35% de riesgo por cada punto porcentual de disminución de HbA1c.⁴⁷ También se demostró que los pacientes del grupo de control intensivo presentaron una reducción en la tasa de infarto agudo de miocardio y de la mortalidad total. En este sentido, cabe mencionar que existe un estudio reciente (estudio ACCORD, *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*)⁴⁸ sobre el estrecho control glucémico y el riesgo cardiovascular en los diabéticos tipo 2. Según este estudio, no existe una relación significativa entre la dosis de insulina y la mortalidad por eventos cardiovasculares en estos pacientes.

B. Hipertensión arterial

La hipertensión arterial (HTA) se ha asociado con un aumento del riesgo de desarrollar RDP y/o EMD en diferentes estudios.^{47, 49} El UKPDS demostró que el control estricto de la tensión arterial disminuye la progresión de la RD en un 34% y el deterioro de la agudeza visual en un 47%.⁴⁷ La aparición de proteinuria en un paciente con nefropatía diabética está altamente relacionada con el avance de la RD hacia un estadio proliferativo y un mayor riesgo de la aparición de EMD.⁴⁹ Sin embargo, estudios recientes muestran que el control estricto de la tensión arterial en estos pacientes no disminuye el riesgo de avance de la RD.⁵⁰

C. Dislipemia

No se ha encontrado una relación directa entre la dislipemia y la progresión de la RD. No obstante, puesto que los EXs son una de las lesiones que aparecen en el EMD, y que con frecuencia se forman placas que acaban en fibrosis subretiniana, el tratamiento con fármacos hipolipemiantes se plantea en este tipo de pacientes.³⁶ En este sentido, los

estudios FIELD⁵¹ (*Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes*) y ACCORD-Eye⁵² han demostrado la eficacia de los fenofibratos en el enlentecimiento de la progresión de la RD en fases tempranas de la enfermedad.

D. Estrés oxidativo

El papel del estrés oxidativo en el desarrollo de las complicaciones oculares de la diabetes también ha sido objeto de un amplio debate. Se sabe que en la RD se produce un aumento de óxido nítrico,⁵³ un incremento del estrés oxidativo y una disminución de la capacidad antioxidante.⁵⁴ Estos elementos favorecen la síntesis y liberación del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) en estos pacientes. Para Kowluru et al.,⁵⁵ la administración de suplementos nutricionales previene la RD y mantiene la homeostasis mitocondrial y los mediadores inflamatorios dentro de límites normales. Basándose en esto, son varios los suplementos nutricionales comercializados y que están siendo usados ya en la práctica clínica como una ayuda más al control y enlentecimiento del avance de la RD.⁵⁶

1.1.6 Tratamiento de la Retinopatía Diabética

A. Fotocoagulación láser

A día de hoy, el *gold standard* en el tratamiento de la RD continúa siendo el láser. En el año 1976, el *Diabetic Retinopathy Study* (DRS) demostró que la panfotocoagulación láser (PRFc) previene la pérdida de agudeza visual en pacientes con RDP. En este estudio, se seleccionaron pacientes con RDNP severa en ambos ojos o RDP en al menos un ojo, y con visión superior a 20/100. Se aplicó PRFc en un sólo ojo, siendo el contralateral el ojo control. La pérdida severa de visión, a los 24 meses de seguimiento, se redujo del 26% en los ojos no tratados al 11% en los ojos que habían recibido tratamiento láser. Según este estudio, en caso de alto riesgo de RDP la PRFc debería hacerse de manera inmediata, pero en caso de no existir estas características no queda determinado cuándo es el mejor momento para realizar el tratamiento.⁵⁷

El ETDRS²⁹ fue diseñado para determinar el momento más adecuado para realizar el tratamiento láser y para evaluar la eficacia del tratamiento láser en el EMD. En este estudio, se seleccionaron pacientes con RDNP de moderada a severa y RDP sin signos de alto riesgo. El protocolo consistió en tratar un ojo de manera temprana y comparar el resultado con el otro ojo tratado de forma diferida, cuando el paciente presentaba algún signo de alto riesgo. La diferencia a los 5 años de pérdida visual severa fue del 2.6% de los ojos tratados tempranamente frente al 3.7% en el grupo tratado de manera diferida. La diferencia fue significativa, pero también se vieron efectos adversos en los pacientes tratados tempranamente, como pérdidas de campo visual, progresión de catarata o aumento de la incidencia de EMD. A raíz de los resultados de este estudio, se recomienda no tratar las formas no proliferantes moderadas y tratar tempranamente las formas RDNP severas y las RDP en DM tipo 2.⁴³

Cuando existe hemorragia vítrea que impide el tratamiento láser se valora la realización de una vitrectomía con endofotocoagulación láser.⁴⁰ El *Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study* fue un estudio realizado sobre pacientes con hemorragia vítrea severa o neovascularización muy grave. Su objetivo fue demostrar los beneficios y riesgos de la vitrectomía en estos pacientes. Los resultados mostraron que la probabilidad de lograr una buena visión en estos pacientes era menor en el tratamiento convencional (vitrectomía demorada más de un año, o hasta que se produjera desprendimiento traccional). Los resultados fueron especialmente significativos en los diabéticos tipo 1, en los que la probabilidad de mantener visiones superiores a 0.5 a los dos años fue del 36% con vitrectomía precoz frente al 12% de los tratados convencionalmente.⁵⁸

B. Antiangiogénicos

La principal causa de pérdida de visión en pacientes diabéticos tipo 2 es el EMD.⁵⁹ Como se ha mencionado anteriormente, existen diferentes estudios que intentan establecer la relación entre la hiperglucemia y los distintos fenómenos que contribuyen al daño retiniano, incluyendo el estrés oxidativo, el acúmulo de polioles y la glicación proteica.⁶⁰ Estos factores provocan una activación de la proteínquinasa C lo que, a su vez, conlleva una activación del VEGF.⁶¹ El VEGF estimula la formación de neovasos

pero también aumenta la permeabilidad vascular, lo cual originará un edema tisular.⁶¹ Parece ser que la hipoxia, la isquemia retiniana y la inflamación contribuyen también a la liberación de VEGF.⁶⁰ Hasta hace poco el tratamiento de este edema era la fotocoagulación láser, técnica que había demostrado su eficacia en el estudio ETDRS.⁴³ La fotocoagulación consigue estabilizar el cuadro y evitar la pérdida progresiva de visión.⁴³ No obstante, en los últimos años, diferentes estudios han demostrado la eficacia de fármacos antiangiogénicos (AntiVEGF) intravítreos tanto en monoterapia como en su uso combinado con el láser para el tratamiento del EMD.^{62, 63} En este sentido, algunos estudios recientes sobre el uso de los AntiVEGF en los pacientes con RDP los señalan como una alternativa a la PRFc, consiguiendo en algunos casos no sólo estabilizar el cuadro sino incluso mejorar el nivel de severidad de la RD en el ojo tratado.⁶⁴

El primer antiangiogénico empleado fue el *bevacizumab*, (Avastin[®]). Fue autorizado por la FDA para el tratamiento del cáncer metastásico de colon, no para uso oftalmológico, por ello hoy en día ha sido sustituido por otros antiVEGF.⁶⁵ El *ranibizumab* (Lucentis[®]) es un fragmento de anticuerpo monoclonal recombinante, humanizado, que actúa sobre el fragmento Fab y neutraliza todas las isoformas del VEGF-A. Diferentes estudios apoyan el uso de ranibizumab en el tratamiento del EMD. Los estudios RESOLVE⁶⁶, RESTORE⁶⁷, RISE⁶² y RIDE⁶² demostraron que el ranibizumab mejora la visión y disminuye el edema, tanto en monoterapia como en su uso combinado con láser, y disminuye el riesgo de pérdida de agudeza visual. Este fármaco debe administrarse de inicio en una pauta mensual durante un mínimo de tres visitas hasta alcanzar la estabilidad en agudeza visual y grosor retiniano medido por OCT,⁶⁶ para continuar la administración según criterio del especialista. El estudio RETAIN fue el primero en demostrar la no inferioridad de la estrategia *Treat and Extend* (T&E) frente a la dosificación más restrictiva de *Pro Re Nata* (PRN) en el manejo del EMD.⁶⁸

Recientemente, ha sido aprobado el VEGF *Trap-Eye/aflibercept* (Eylea[®]) como tratamiento del EMD. Se trata de una proteína de fusión recombinante. Es un antagonista selectivo, pero no específico del VEGF-A. Los estudios VISTA⁶³ y

VIVID⁶³, fueron diseñados para demostrar la eficacia y seguridad del aflibercept en comparación con el láser en pacientes con EMD. Los pacientes tratados con aflibercept mostraron una mayor ganancia en agudeza visual y una mayor disminución del espesor retiniano en comparación con los pacientes del grupo tratado con láser.⁶³ Este fármaco se diferencia del anterior por la pauta de tratamiento a aplicar. Se inicia con cinco inyecciones mensuales y durante la fase de mantenimiento la administración pasa a ser bimestral.⁶⁹ Otros fármacos están siendo empleados hoy en día en el EMD, como los corticoides⁷⁰ y los AINES,⁷¹ y algunos de ellos están aún siendo investigados, como los inmunomoduladores,⁷² con resultados muy prometedores.

Aunque cada vez son más las opciones terapéuticas para la RD y el EMD, el mejor tratamiento siempre es la prevención. Dichos tratamientos deben estar apoyados por un correcto control del estado metabólico y cardiovascular del paciente, concretamente de la glucemia, la hipertensión y la dislipemia porque, si no, ninguno de ellos tendrá un efecto mantenido en el tiempo, simplemente se obtendrá una mejoría temporal de la visión. Desde el punto de vista oftalmológico, la prevención secundaria se basará en una detección precoz de la RD y un adecuado seguimiento.

1.1.7 Cribado en Retinopatía Diabética

A pesar de los tratamientos existentes para retrasar la progresión de la RD y evitar la pérdida de visión, muchos pacientes permanecen sin diagnosticar hasta que la RD ya está avanzada, ya que se trata de una patología asintomática en estadios iniciales. El despistaje de la enfermedad y el diagnóstico temprano previenen los casos de ceguera y pérdida de visión.⁷³ Por ello, se ha propuesto que todos los pacientes diabéticos se sometan a un examen oftalmológico periódico.⁷⁴

Existen diferentes guías sobre el manejo de los pacientes diabéticos y en concreto de los pacientes con RD.^{73, 75, 76} De acuerdo con los resultados de los grandes estudios multicéntricos, la prevención de la ceguera por RD pasa por la realización de revisiones periódicas del FO de los pacientes diabéticos, de manera que puedan ser tratadas a

tiempo las formas con riesgo de pérdida de visión. En un intento de detectar la RD precozmente, antes de que el paciente pierda visión, la Asociación Americana de Diabetes (ADA) y la Academia Americana de Oftalmología (AAO) han desarrollado guías para la detección precoz, recomendando la realización de FO periódicamente a los pacientes diabéticos.⁷⁴ Sin embargo, a pesar de las recomendaciones de las sociedades sanitarias y los protocolos establecidos menos del 50% de los enfermos son revisados adecuadamente.⁷⁷ Por ello, numerosos países han establecido como actividad prioritaria la prevención de esta complicación, elaborando campañas de prevención de la ceguera.⁷³

En la DM tipo 1 el diagnóstico de la misma es muy cercano a la aparición de la enfermedad, por lo que habitualmente no aparecen lesiones durante los 3-5 años siguientes. Además, es excepcional que las lesiones aparezcan previas a la adolescencia.^{78, 79} Por ello, la primera revisión oftalmológica en estos pacientes se recomienda tras la adolescencia o a los 3-5 años del diagnóstico de la enfermedad.⁷⁴ En la DM tipo 2, hasta el 30% de los pacientes presentan afectación ocular en la primera visita al oftalmólogo,⁸⁰ por lo que la primera revisión se hará en el momento del diagnóstico,⁷⁴ aconsejándose controles anuales o bianuales posteriores si no hay factores de riesgo asociados hasta la aparición de algún grado de RD (Tabla 1.3).⁸¹ Al detectarse RD, las revisiones aconsejadas varían según el grado de afectación, la existencia o no de EMD, y/o la presencia de complicaciones secundarias a una RD avanzada. Se debe prestar especial atención a aquellos pacientes diabéticos tipo 2 de aparición temprana, debido a su mayor expectativa de vida, y a aquellos en tratamiento con insulina ya que,

Tipo de DM	Evaluación inicial	Seguimiento
Tipo 1	A los 5 años del diagnóstico	Anualmente (siempre que FO sin hallazgos)
Tipo 2	Desde el momento del diagnóstico	Anualmente (siempre que FO sin hallazgos)
Embarazada diabética (no diabetes gestacional)	En el primer trimestre	<ul style="list-style-type: none"> • No RD a RDNP leve-moderada: 3-12 meses • RDNP severa o peor: 1-3 meses

Tabla 1.3 Recomendaciones de la AAO sobre el cribado en pacientes diabéticos sin RD.⁷⁴

en relación con las complicaciones, se pueden comportar como diabéticos tipo 1.⁸¹

La frecuencia de las revisiones posteriores dependerá del grado de RD y del nivel de afectación macular. No obstante, en cualquier estadio de la enfermedad, es fundamental el control de factores de riesgo asociados como la HbA1c, la existencia de microalbuminuria, la HTA, la dislipemia o la obesidad. En pacientes con mal control de estos factores, las revisiones deberán ser más frecuentes.⁸¹ Dichas recomendaciones se encuentran resumidas en la Tabla 1.4. Así, según la AAO, la frecuencia en la revisión del FO del paciente diabético dependerá fundamentalmente del grado de RD:

- Sin RD

Se recomienda examen oftálmico bianual en los diabéticos tipo 2 de menos de 10 años de evolución y con buen control metabólico ($HbA1c < 7\%$) y ausencia de factores de riesgo asociados,⁸² y anual en caso contrario.⁷⁴

- Con RDNP leve

Se realizará control oftalmológico anual. A menos que el paciente esté muy mal controlado desde su primera visita o se trate de una paciente embarazada, en cuyo caso las revisiones serán más frecuentes.⁷⁴

Nivel de severidad	EMD	Seguimiento (meses)	PRFc láser	Láser focal/rejilla	AntiVEGF intravítreo
No RD	No	12	No	No	No
RDNP leve	No	12	No	No	No
	EMNCS	4-6	No	No	No
	EMCS	1	No	A veces	A veces
RDNP moderada	No	6-12	No	No	No
	EMNCS	3-6	No	No	No
	EMCS	1	No	A veces	A veces
RDNP severa	No	4	A veces	No	No
	EMNCS	2-4	A veces	No	No
	EMCS	1	A veces	A veces	A veces
RDP	No	4	A veces	No	No
	EMNCS	4	A veces	No	No
	EMCS	1	A veces	A veces	A veces
RDP de alto riesgo	No	4	Recomendado	No	A considerar
	EMNCS	4	Recomendado	A veces	Normalmente
	EMCS	1	Recomendado	A veces	Normalmente

Tabla 1.4 Recomendaciones de la AAO en el seguimiento de pacientes con RD.⁷⁴

- Con RDNP moderada

El control oftalmológico recomendado en este caso es semestral.⁷⁴ Es conveniente recordar que este nivel engloba diferentes cuadros, desde aquellos con sólo MAs y algún EX hasta otros más complejos con EAs, HEMs o arrosamiento venoso. Por esta razón, será el oftalmólogo quien decida el tiempo exacto de seguimiento.⁷⁴

- Con RDNP severa

Dada la probabilidad de progresión a RDP se recomienda control cada tres o cuatro meses en diabéticos tipo 2 y cada dos meses en diabéticos tipo 1 con mal control metabólico.⁷⁴ El tratamiento con láser se planteará en aquellos pacientes que no puedan cumplir las pautas indicadas de seguimiento, en aquellos que estén mal controlados metabólicamente o en los que presenten grandes áreas de isquemia.⁴³

- RDP

A los pacientes que se encuentren en este estadio se les deberá tratar con láser. Los casos tratados y estables serán revisados cada 6 meses.⁷⁴ En las formas avanzadas, como se ha comentado anteriormente, será necesario realizar vitrectomía.⁵⁸

Independientemente del estadio de RD en que se encuentre el paciente, siempre hay que descartar la presencia de EMD. Su aparición provoca que las recomendaciones de seguimiento de estos pacientes varíen. En el caso de pacientes con EMNCS, el seguimiento se realiza cada 2-4 meses, según criterio del oftalmólogo.⁷⁴ Los pacientes con EMCS deben ser revisados de acuerdo al tratamiento establecido y las revisiones que pueden incluso acortarse a plazos de 3-4 semanas.⁷⁴ Según los estudios y recomendaciones publicadas y las guías ETDRS sobre cuándo utilizar el láser, la fotocoagulación estaría indicada, fundamentalmente, para casos de edema sin afectación central o cuando no haya habido pérdida visual aún con afectación central.⁴³ El tratamiento con antiangiogénicos, según algunos estudios, estaría indicado en los EMD con afectación central asociada a pérdida visual.^{63, 66}

En algunos estudios recientes se propone realizar un cribado de RD según el riesgo individualizado de cada paciente.⁸³ Extendiendo la revisión de los pacientes diabéticos tipo 2 de bajo riesgo, de 12 meses a 20 meses, se podían reducir los costes asociados al

cribado de RD en un 40%.⁸³ Asimismo, se han propuesto métodos para calcular el riesgo individual de cada sujeto de desarrollar RD. Este es el caso del sistema *RetinaRisk*,⁸⁴ que predice el riesgo de progresión de RD según factores modificables como el nivel de glucosa en sangre, la HbA1c o la tensión arterial.

1.1.8 Protocolos de cribado en Retinopatía Diabética

La recomendación de cribado para la detección precoz de RD es la exploración del FO anualmente, comenzando a los 3-5 años del diagnóstico en los casos de DM tipo 1 y desde el momento del diagnóstico para los casos de DM tipo 2.⁷⁴ Aún así, entre el 30% y el 50% de los pacientes diabéticos no se someten a este cribado.⁸⁵ Se pueden emplear diferentes técnicas para la detección de lesiones en el FO del paciente diabético. A día de hoy, la más usada es la oftalmoscopia indirecta realizada por el especialista.⁷³ Se comprobó que la oftalmoscopia directa no realizada por un oftalmólogo no alcanza las cifras de sensibilidad (SE) y especificidad (ES) requeridas por la *British Diabetic Association* (BDA) para un método de cribado.⁸⁶ Sin embargo, la oftalmoscopia indirecta, con lámpara de hendidura o mediante oftalmoscopio indirecto, ha demostrado ser eficaz en programas de cribado previos.⁸⁷

Las fotografías del FO, sin midriasis, utilizando fotografías a color Polaroid de 45° de campo, *field of view* (FOV), fueron la primera técnica fotográfica usada en el cribado de RD.⁸⁶ Al obtener unos valores de SE bajos, se decidió modificar el protocolo incluyendo la dilatación de los pacientes y diapositivas de 35 mm. De este modo se alcanzaron valores de SE y ES de 89% y 86%, respectivamente.⁸⁶ Pero esta técnica de imagen convencional tenía sus limitaciones, entre las que cabe destacar el costoso procesado y almacenamiento de estas diapositivas.⁸⁸ Las fotografías a color estereoscópicas de 35° de FOV y de los siete campos según criterio ETDRS, son las usadas habitualmente en ensayos clínicos.²⁹ No obstante, como se trata de un método complejo y costoso, no se considera la mejor opción para un sistema de cribado.⁸⁹

Con la llegada de los sistemas de imagen digital se facilitan las tareas

almacenamiento, reproducción y transmisión de imágenes.⁹⁰ Los métodos de fotografía digital consiguieron cifras de SE y ES de alrededor del 90%.⁹¹ Diferentes estudios han demostrado que la fotografía convencional y digital son métodos comparables para determinar el grado de severidad según escala ETDRS.^{91, 92} Asimismo, se han considerado equiparables las fotografías monoscópicas y las estereoscópicas recomendadas en el ETDRS.⁹³ Las cámaras no midriáticas de fotografía digital son la primera opción hoy en día en el cribado de RD, por haber obtenido buenos resultados de SE y ES, ser más rápidas, fáciles de usar y transportables a diferentes localizaciones.^{94, 95} Los sistemas de imagen digital permiten enviar imágenes al oftalmólogo, realzar y mejorar la imagen con programas de procesado y, como veremos en este trabajo, usar un *software* de detección automática de lesiones de RD que permita distinguir las imágenes de pacientes diabéticos con afectación retiniana.⁹⁶

Recientemente, se han publicado estudios sobre retinógrafos de campo amplio, con los que se puede examinar mayor área retiniana con la captura de una sola imagen.⁹⁷ En un estudio comparativo entre el uso de retinógrafos de campo amplio y el uso de retinógrafos no midriáticos, se obtuvieron muy buenos resultados en cuanto a la reducción de imágenes no graduables.⁹⁸ Además, se detectaron lesiones periféricas que típicamente no son identificadas con otras técnicas, lo que podría cambiar el entendimiento sobre la severidad de la enfermedad y sugerir nuevas indicaciones de tratamiento.⁹⁹ Sin embargo, a día de hoy, aún son muy pocos los centros que disponen de estos sistemas por su elevado coste.

En este sentido, la fotografía digital es el método de elección en el cribado de RD en la mayoría de los estudios.⁴⁴ El *British National Screening Programme* recomienda el uso de retinógrafos no midriáticos para el cribado de la RD, puesto que permiten obtener imágenes de buena resolución, reproducibles, archivables, recuperables y que se pueden transmitir telemáticamente.^{44, 100} Para facilitar la interpretación de estas imágenes, es necesario estandarizar su adquisición, es decir, decidir el número y tamaño idóneos de los campos por ojo a fotografiar.

El protocolo de captación más extendido en investigación clínica es el protocolo

ETDRS. Este protocolo consiste en la captura de siete imágenes estereoscópicas de 30° de FOV. Los siete campos incluyen: centrado en disco óptico (DO), centrado en mácula, temporal a mácula pasando el margen nasal del campo por el centro de la mácula, superotemporal, superonasal, inferotemporal e inferonasal, tal y como se muestra en la Figura 1.2.²⁹

El protocolo ETDRS presenta el inconveniente de que la captura de los siete campos es demasiado compleja para su uso en la práctica clínica diaria. Por ello, han surgido protocolos de captura alternativos que tratan de simplificar este proceso. Entre ellos se encuentra el propuesto por la *Joslin Vision Network* (JVN). Estudios previos han demostrado su utilidad en el diagnóstico de la RD.^{88, 101} El protocolo de la JVN consiste en tres imágenes estereoscópicas por ojo con un FOV de 45°. Así, se fotografían tres campos: uno centrado entre el margen temporal del DO y el centro de la mácula, otro nasal al DO que puede incluirlo y un tercero temporal superior. (Figuras 1.2 y 1.3).⁸⁸ Algunos estudios sugieren que el uso de retinografías de tres campos con retinógrafo no midriático es útil para la determinación del grado de RD y EMD y su

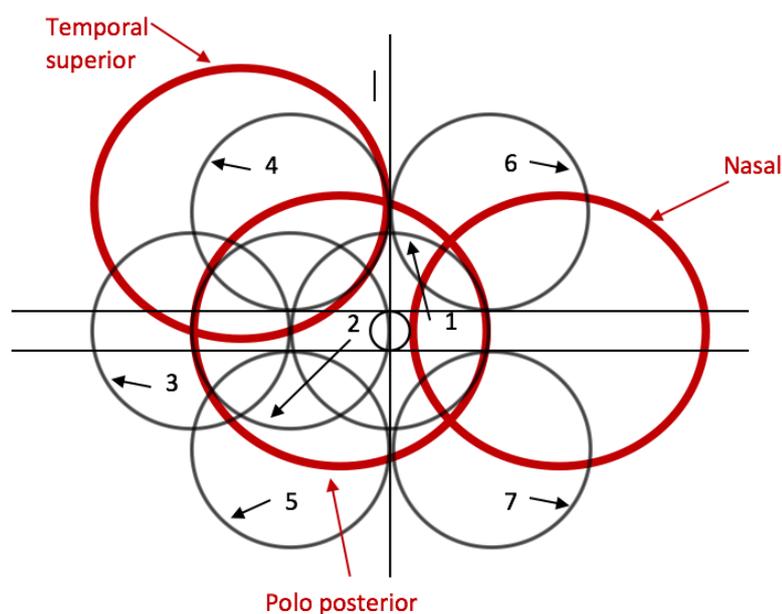


Figura 1.2 Representación de los 7 campos descritos en el ETDRS y los tres campos propuestos por la JVN para el cribado de RD (Figura adaptada del artículo de Bursell et al. 2001).⁸⁸

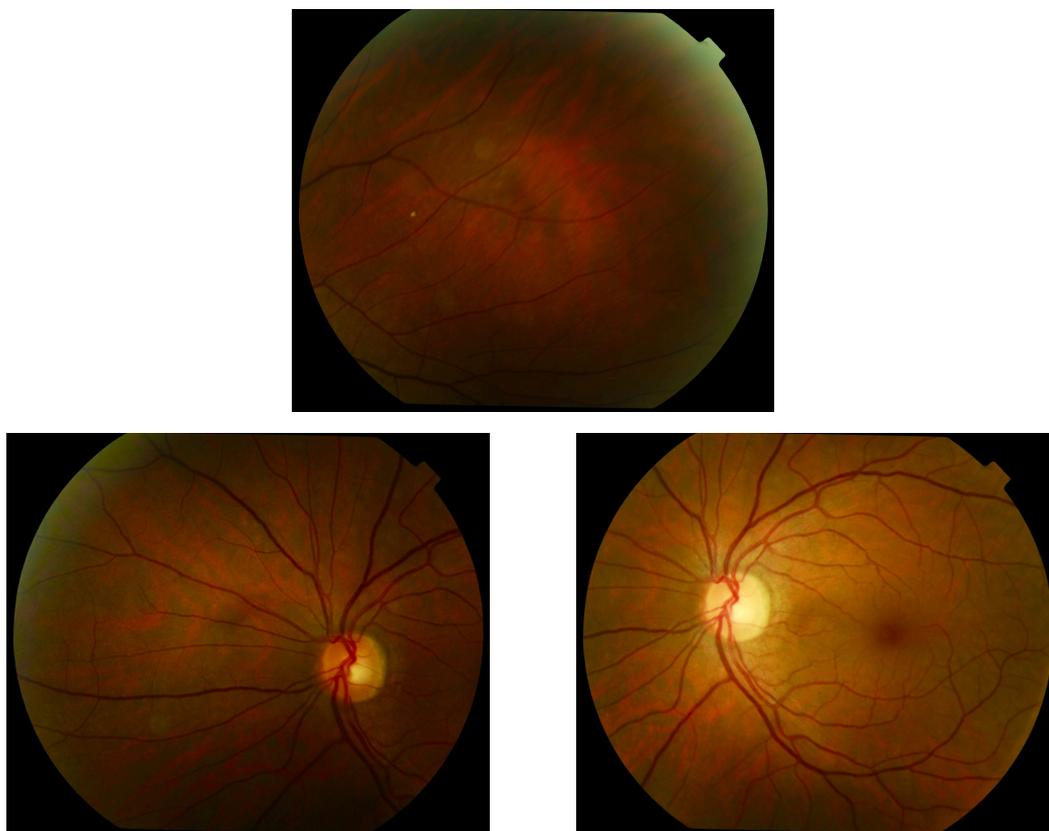


Figura 1.3 Ejemplo de captura de los tres campos propuestos por la JVN para el cribado de RD.

consiguiente derivación al especialista.¹⁰¹

El uso de dos campos por ojo (uno centrado en mácula y otro en papila) y con imágenes no estereoscópicas, ha obtenido buenos resultados¹⁰² y ha sido aceptado en los programas de cribado de diferentes países.^{103, 104} En este sentido, el estudio *European Community funded Concerted Action Programme into the Epidemiology and Prevention of Diabetes* (EURODIAB) propone la adquisición de dos imágenes por ojo con 45° de FOV.¹⁰⁵ En este caso, una sería macular y otra nasal (el borde temporal de la imagen se encuentra a un diámetro del borde temporal del disco) como se muestra en la Figura 1.4.¹⁰⁵

Algunos autores defienden que el uso de un campo por ojo es igual de efectivo que el de dos campos.¹⁰⁶ Según la Academia Americana de Oftalmología y el *Ophthalmic*

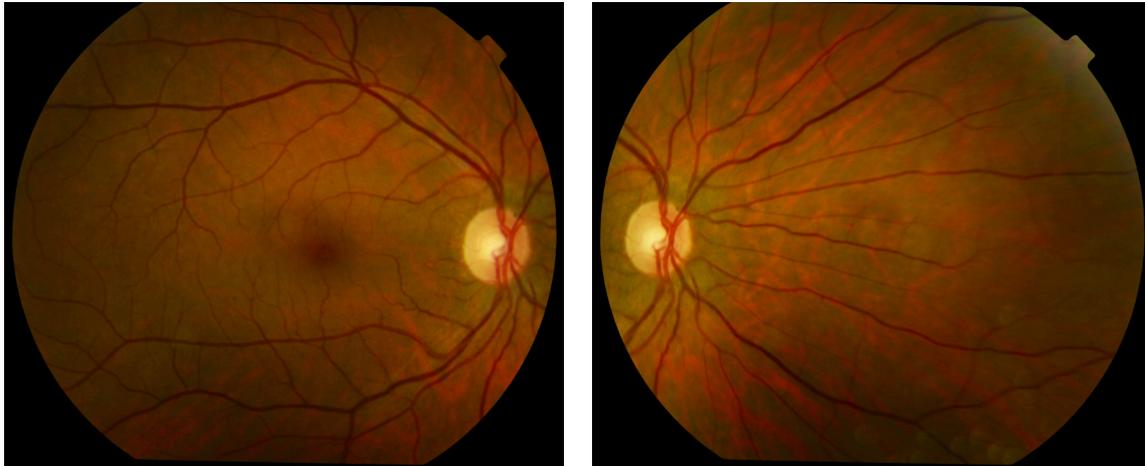


Figura 1.4 Ejemplo de captura de dos imágenes por ojo propuesto por el EURODIAB en el cribado de RD.

Technology Assessment on Single Field Fundus Photography for Diabetic Retinopathy Screening, existe evidencia científica de que una sola imagen por ojo interpretada por lectores expertos es útil para detectar pacientes con RD derivables al especialista, pero no sustituye a un examen oftalmológico completo.¹⁰⁷ El inconveniente de usar un solo campo es que los valores de SE obtenidos son menores que con el uso de los siete campos estándar.¹⁰⁷ Sin embargo, comparado con la oftalmoscopia, el uso de una única retinografía ofrece una mejora en la calidad de la imagen y el número de pacientes evaluados se incrementa.¹⁰⁸

Independientemente del protocolo de captura elegido, existe evidencia de que el uso de midriasis puede mejorar la calidad de las imágenes capturadas.¹⁰⁹ No obstante, el uso de fármacos midriáticos es controvertido. Aunque la midriasis mejora la calidad de la imagen, hay que sopesar el riesgo para el paciente, principalmente el riesgo de que se produzca un glaucoma agudo por cierre angular.¹¹⁰ El uso de retinógrafos no midriáticos sin dilatación del paciente pueden compensar la leve disminución de la SE con el mayor número de pacientes que cumplirían el cribado de RD. No obstante, el *British National Screening Programme* recomienda el uso de retinógrafos no midriáticos usando dilatación.⁴⁴ El riesgo de glaucoma agudo asociado a la dilatación del paciente se considera mínimo (se estima en 3 casos cada 10000 pacientes dilatados)¹¹⁰ y tratable.¹¹¹

1.1.9 Sistemas de cribado de Retinopatía Diabética en España

En España la población diabética está creciendo rápidamente. Los pacientes diabéticos son diagnosticados antes y la esperanza de vida ha aumentado, lo que ha provocado un considerable crecimiento en la demanda del examen del FO.⁴² En respuesta a esta situación, diferentes regiones del país cuentan con sus propios sistemas de teleoftalmología que dan soporte a los programas de cribado de RD.

En todos ellos, el circuito comienza con la toma de una fotografía empleando un retinógrafo no midriático. El personal sanitario cualificado para tal fin, se encarga de realizar la captura de la retinografía, en el centro de salud.¹¹² La primera valoración diagnóstica la realiza el MAP, quien debe contar con una formación continuada en lectura de imágenes para poder decidir qué pacientes deben ser derivados al oftalmólogo. Los pacientes considerados sin patología, entran nuevamente en el circuito de cribado y se les repite la toma de imagen de FO anualmente, pudiéndose retrasar el período entre revisiones a dos años si se trata de diabéticos tipo 2 bien controlados y con menos de diez años de evolución de la enfermedad.⁸² Aquellas imágenes que sean consideradas como patológicas o dudosas son valoradas por el oftalmólogo.¹¹³ De acuerdo con los estudios realizados, el porcentaje de imágenes que han de ser valoradas por el oftalmólogo está entorno al 20-30%. No obstante, únicamente entre el 6-10% de los pacientes a los que se realiza la fotografía deben ser citados a consulta de oftalmología para seguimiento y/o tratamiento.¹¹³ El paciente sólo debe estar presente en el momento en que se realiza la retinografía y en el caso de que deba acudir a la consulta de oftalmología. Por el resto del circuito, es la imagen la que es vista por los distintos profesionales que intervienen en el proceso asistencial. Este sistema ofrece una serie de ventajas para los pacientes, como la detección precoz de la enfermedad, una exploración rápida y un fácil acceso a la prueba. También los profesionales sanitarios se benefician con un mejor seguimiento de los pacientes y una mayor coordinación entre atención primaria y atención especializada.¹¹³ En la Figura 1.5 se muestra un ejemplo de circuito de flujo de la retinografía en el cribado en RD.

Concretamente, en Castilla y León se realizó un proyecto piloto entre los años 1999 y 2002 con el fin de evaluar el uso de la telemedicina en el cribado de la RD.¹¹⁴ Esta experiencia se desarrolló en El Barco de Ávila, localidad situada en la provincia de Ávila y que cuenta con una población envejecida con difícil acceso al especialista. Los MAP de los centros rurales tomaron tres imágenes por ojo a los pacientes diabéticos y las enviaron al oftalmólogo del centro de referencia (Instituto de Oftalmobiología Aplicada, Valladolid) mediante un sistema telemático. El proyecto duró 18 meses, durante los cuales 545 pacientes fueron revisados. De ellos, únicamente 39 pacientes (7%) necesitaron ser vistos por un oftalmólogo.¹¹⁵ Actualmente, Castilla y León cuenta con diferentes retinógrafos no midriáticos distribuidos por las diferentes provincias, aunque no de manera muy homogénea. En Ávila y Valladolid se están llevando a cabo dos programas de cribado de manera independiente. Se está trabajando para que en un

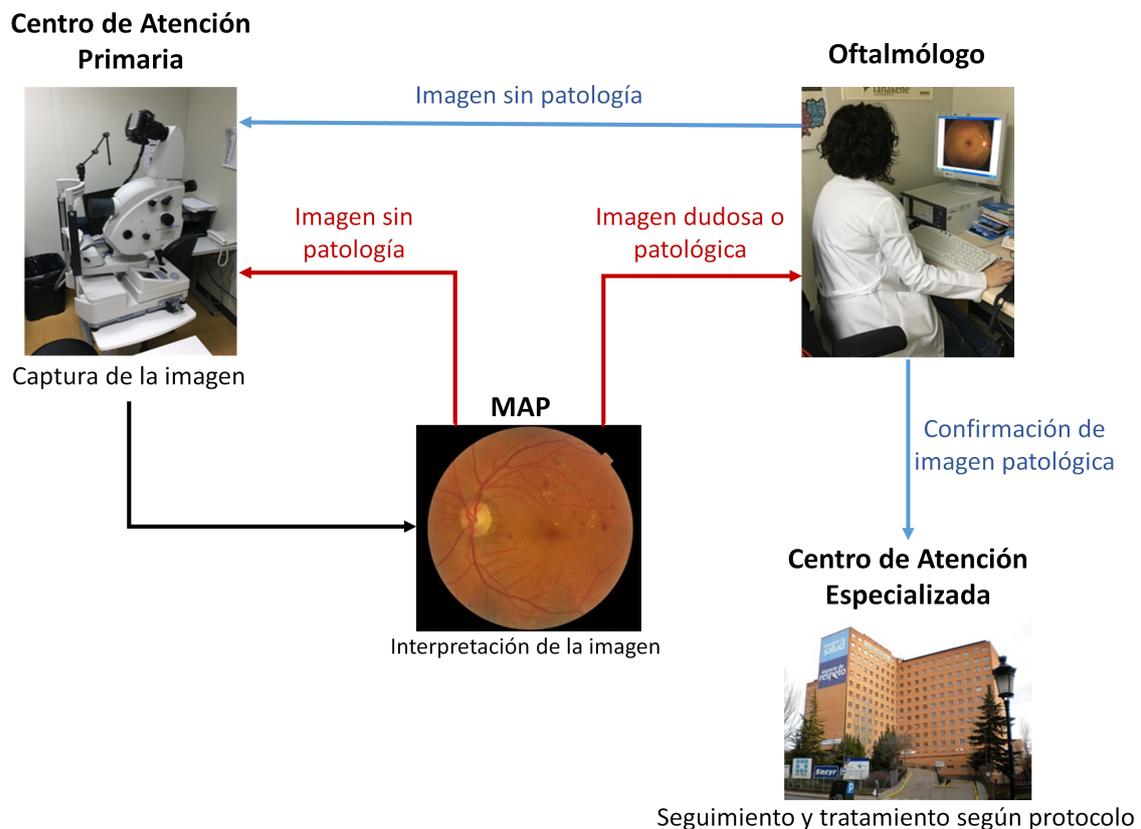


Figura 1.5. Esquema ejemplo de circuito de flujo de la retinografía en el cribado de RD.

futuro todas las provincias cuenten con un sistema telemático de cribado protocolizado.¹¹⁶

1.2 PROCESADO DE IMAGEN

1.2.1 Concepto y principios básicos

El procesamiento digital de imágenes equivale a realizar operaciones sobre un conjunto de datos obtenidos de las imágenes con el fin de mejorar la imagen para alguna aplicación en particular o para extraer algún tipo de información útil de ella.¹¹⁷

Las imágenes digitales se pueden manipular matemáticamente. Para ello, se representa cada imagen como una matriz bidimensional de datos en la que cada uno de sus elementos representa un píxel de la imagen. En las imágenes en escala de grises, a cada píxel le corresponde un nivel de intensidad que va desde el 0 (negro) hasta el 255 (blanco).¹¹⁷ Por lo tanto, las variaciones de intensidad a lo largo de la imagen se corresponden con los diferentes valores de intensidad o de nivel de gris asociados a cada uno de sus píxels. Si queremos expresar la imagen como una ecuación o función, se podrá decir que cada punto espacial con coordenadas (x, y) de la imagen posee un valor de intensidad concreto. Así, cada imagen digital en escala de grises puede definirse como una función de dos dimensiones $f(x, y)$, donde x e y son las coordenadas espaciales y f la función de amplitud de cada par de coordenadas.¹¹⁸ Una imagen digital está compuesta, por tanto, de un número finito de elementos, cada uno de los cuales tiene una posición y un valor determinado. Estos conceptos matemáticos nos permiten comprender los cálculos y manipulaciones que se llevan a cabo en el procesamiento y en el análisis de imagen.

El color en las imágenes digitales se representa mediante diferentes modelos o espacios de color.¹¹⁹ Así, una imagen digital en color estará definida por tres canales o planos que serán diferentes según el modelo empleado. Por ejemplo, en el modelo de color RGB se emplean los canales rojo (*Red*, R), verde (*Green*, G) y azul (*Blue*, B).

Cada elemento de la imagen se representará por sus coordenadas espaciales (x, y) y por su valor de intensidad en los planos R, G y B. De este modo, las imágenes digitales en color pueden representarse por una matriz tridimensional, donde la tercera dimensión corresponde con los tres planos de color.¹¹⁹ Aunque el modelo RGB es el más conocido, existen otras alternativas que han sido ampliamente utilizadas en el procesamiento digital de imágenes.¹²⁰

1.2.2 Etapas fundamentales del procesamiento de imágenes

A. Adquisición de la imagen

El primer paso del proceso es la adquisición de la imagen. Habitualmente, se fotografía el FO mediante una cámara digital, bien sea *midriática* o *no midriática*.¹²¹ Para ello se necesita un sensor de imagen y la posibilidad de digitalizar la señal producida por el sensor. El sensor convierte la imagen analógica en una imagen digital. La resolución espacial depende del número de píxeles que pueden ser creados desde la imagen analógica. El término resolución óptica hace referencia al poder de un instrumento para diferenciar dos puntos separados. Una cámara de 7 megapíxeles permite una resolución similar a la de una cámara de FO de 50° de FOV.⁹¹ Las lesiones más pequeñas son los MAs cuyo tamaño varía entre 10 y 25 μm .⁴⁶ Si una cámara consigue esta resolución o más puede ser empleada en los sistemas de cribado de RD.⁹¹

B. Preprocesado

Una vez obtenida la imagen digital, la siguiente etapa es el preprocesado. La función básica de esta fase es la de mejorar la imagen de forma que se aumenten las posibilidades de éxito en los procesos posteriores.¹²² Una de las dificultades en la captura de la imagen del FO es la calidad de la misma, que se ve afectada por la opacidad de medios, el desenfoque o la presencia de artefactos. Además, la coloración del FO varía de unos individuos a otros dependiendo de su pigmentación. Con el preprocesado se pretende disminuir esa variabilidad. Esta etapa puede consistir en diferentes fases: corrección de la falta de uniformidad en la luminosidad, reducción del ruido, realce del contraste o normalización del color de la imagen.¹²³ El objetivo del

preprocesado no es extraer información sino realizar mejoras en las imágenes que permitan suprimir distorsiones no deseadas o realzar algunas propiedades importantes para futuros procesados. Por lo tanto, con ellas se trata de compensar la iluminación no uniforme o aumentar el contraste entre los objetos presentes en una imagen, facilitando así las tareas de análisis posteriores.¹²²

C. Segmentación

El proceso de segmentación de una imagen consiste en subdividirla en sus partes constituyentes o en los objetos que la forman.¹²⁰ Los algoritmos de segmentación de imágenes en escala de gris se basan, generalmente, en las propiedades de *discontinuidad* y *similitud* de los niveles de gris.¹²³ Los métodos de segmentación basados en la discontinuidad de los niveles de gris permiten dividir una imagen buscando cambios bruscos en dicho nivel. Así, se encuentran puntos aislados, líneas y bordes que representan el contorno de los objetos de interés. Estas técnicas resultan adecuadas cuando las regiones son suficientemente homogéneas y sus bordes están bien definidos.¹²³ Los métodos de segmentación basados en la similitud de los niveles de gris permiten dividir una imagen en regiones similares de acuerdo a unos criterios predefinidos. Para ello se emplean diferentes técnicas como la umbralización, el crecimiento de regiones o la división y fusión de regiones. Esto permite agrupar los píxeles de una imagen pertenecientes a los objetos de esa imagen diferenciándolos del fondo.¹¹⁸

D. Descripción

Las tareas de descripción consisten en cuantificar los rasgos de interés de una imagen o de un objeto o región dentro de la misma. Una región o una imagen se puede representar por un conjunto de características (descriptores) tanto externos (área, perímetro o diámetro) como internos (color o textura). En esta fase se reduce la complejidad de una imagen ya que se representa la misma mediante un conjunto de datos que cuantifican las características esenciales de la imagen. Así, las tareas de descripción de una imagen se denominan también extracción de características.¹²⁰

E. Reconocimiento

Uno de los pasos principales del procesamiento de imágenes es el reconocimiento, proceso por el cual se asigna una etiqueta a un objeto basándose en la información proporcionada por sus descriptores. En nuestro trabajo este paso consistiría en identificar una lesión real (EX o LR) entre las regiones candidatas.

Existen diversas técnicas que se pueden emplear para llevar a cabo las tareas de reconocimiento. En este trabajo se han empleado redes neuronales artificiales, *neural networks* (NNs), que son modelos matemáticos que se basan en el funcionamiento de las redes neuronales biológicas (sistema nervioso). En este tipo de técnicas, las unidades de procesamiento (neuronas) reciben un vector de entrada procedente del exterior o de otras neuronas y proporcionan una única respuesta o salida. En la Figura 1.6 se muestra el modelo genérico de una neurona artificial de etiqueta j , que recibe un vector de entradas $(x_1, x_{2i}, \dots, x_n)$. Como se puede observar, cada conexión entre cada neurona presináptica i y la neurona postsináptica j está asociada a un peso (w_{ij}) , que representa la intensidad de la interacción (potencial excitador o inhibitor).¹²⁴

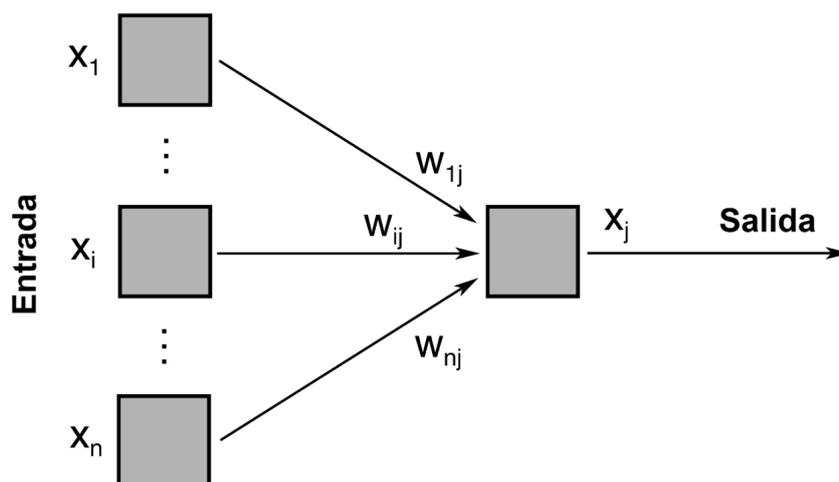


Figura 1.6 Esquema de una neurona artificial (Imagen adaptada de Huerta et al. 2009).¹²⁵

Las NNs se pueden utilizar para resolver diferentes problemas a través de un proceso de aprendizaje o entrenamiento. Durante el entrenamiento, la red aprende la labor que debe realizar a partir un grupo de ejemplos de entrada (conjunto de entrenamiento). El procedimiento empleado en el proceso de aprendizaje se denomina algoritmo de entrenamiento. Su objetivo es adaptar los pesos sinápticos y ordenarlos de tal forma que se consiga solucionar el problema planteado a esa red.¹²⁵

Se pueden distinguir dos tipos principales de algoritmos de entrenamiento. Por un lado, existen algoritmos para realizar un *entrenamiento supervisado*. En estos casos, se conoce el valor de salida asociado a cada uno de los ejemplos (vectores) que conforman el conjunto de entrenamiento. El proceso de aprendizaje o entrenamiento en este caso consiste en ajustar los pesos de la red hasta obtener la mejor aproximación posible a la salida deseada (que es conocida) para los ejemplos de entrenamiento. Por otro lado, existen también algoritmos que permiten realizar un *entrenamiento no supervisado*. En este caso, se desconoce el valor de salida asociado los ejemplos del conjunto de entrenamiento. Así, durante el proceso de entrenamiento los pesos se irán ajustando de tal forma que se optimice alguna medida independiente de la tarea a realizar. En este tipo de aprendizaje, la red es capaz de formar agrupaciones en los datos y, por lo tanto, crear clases de forma automática.^{124, 126}

Por lo tanto, el poder computacional de las NNs radica, por un lado, en su estructura distribuida y masivamente paralela y, por otro lado, en su capacidad de aprender y generalizar.¹²² No obstante, los beneficios potenciales de las NNs se extienden más allá de la capacidad de procesamiento que permite el paralelismo masivo. Algunas de las características que ofrece el uso de las NNs y que resultan especialmente interesantes en el procesado de imagen son:^{124, 125}

- Adaptabilidad y plasticidad. Las NNs pueden variar su comportamiento según los cambios en el entorno que las rodea. Una NN entrenada para trabajar en un entorno concreto puede ser reentrenada para reflejar pequeños cambios en dicho entorno. Incluso se puede diseñar la red para adaptar sus pesos de forma dinámica si se encuentra en un entorno no estacionario.

- Capacidad de generalización. La generalización hace referencia a la disposición de la red para generar una respuesta razonable ante una entrada desconocida para ella porque no se ha presentado durante el entrenamiento. Una serie de entradas desconocidas (conjunto de test) puede emplearse para medir la capacidad de generalización de la NN.
- Información contextual. El conocimiento adquirido por la NN está representado por su estructura y su estado de activación. Cada neurona de la red está potencialmente afectada por la actividad global de todas las demás neuronas de la red. De esta forma, la información contextual se trata de forma natural en una NN.
- Tolerancia a fallos. Si una neurona o sus conexiones fueran dañadas, la calidad de la respuesta de la red ante alguno de los patrones aprendidos podría verse ligeramente degradada. No obstante, dada la naturaleza distribuida de las NNs, el daño debería ser mucho más extenso para que el funcionamiento global de la red se viese afectado de una manera importante.

Estas características motivan que las NNs puedan utilizarse en un gran número y variedad de aplicaciones. En esta Tesis Doctoral, se han empleado NNs por su utilidad en las tareas de reconocimiento de patrones o *clasificación*. En este tipo de aplicaciones, la NN se encarga de señalar a que clase o categoría pertenece un determinado patrón de entrada, siendo necesario definir las posibles clases con anterioridad. Un problema de clasificación se puede entender también como un problema de aproximación de funciones, donde las funciones a estimar son las probabilidades de pertenecer a cada categoría en función de las variables de entrada.^{124, 126} Algunos estudios previos han demostrado la utilidad de las NNs en tareas de reconocimiento de lesiones asociadas a RD (EXs y LRs).^{127, 128} Por estas razones, se consideró que el empleo de un clasificador basado en NNs podría ser adecuado en la identificación de lesiones planteada en este trabajo.

F. Interpretación

La última etapa del procesado de imágenes es la interpretación. Esta fase consiste

en dar significado al conjunto de objetos reconocidos dentro de un determinado contexto. En el caso de esta Tesis Doctoral, se pretende decidir si una imagen es normal o patológica (RD) a partir de las lesiones detectadas en la fase de reconocimiento.

1.3 REVISIÓN DEL ESTADO DE LA TÉCNICA

Conseguir un sistema que identifique correctamente las diferentes lesiones de RD en retinografías es una tarea compleja. Esto es debido, por un lado, a la heterogeneidad de las imágenes obtenidas en la práctica clínica y, por otro lado, a la diversidad de patologías retinianas que cursan con lesiones similares en el FO de un paciente. Aún así, numerosos autores han investigado en este campo por su transcendencia clínica. Podemos encontrar trabajos sobre la identificación de estructuras oculares en el FO normal, como el DO y la red vascular. Asimismo, existen numerosos trabajos en la literatura sobre la detección de signos patológicos (RLs, EXs, EAs, neovasos y más recientemente, EMD) en retinografías.

El sistema que se pretende validar en esta Tesis Doctoral se basa en la detección de los dos signos tempranos más frecuentes de RD: RLs y EXs. Por lo tanto, esta revisión del estado de la técnica se detendrá más en los algoritmos propuestos para la detección de estos dos tipos de lesiones. De todos modos, cabe mencionar que la detección de la papila y de la red vascular también es una parte importante de este trabajo puesto que son estructuras que pueden ser identificadas erróneamente como EXs o LRs.

1.3.1 Detección de estructuras oculares

A. Detección del disco óptico

La localización del DO es un punto clave en el análisis de retinografías. Su localización ayuda a la identificación de otras estructuras oculares anatómicas en la imagen retiniana. Los vasos sanguíneos parten del DO, por lo que los algoritmos de

identificación de la red vascular se benefician de la identificación del DO.¹²⁹ Por otro lado, se sabe que la mácula se encuentra a una distancia aproximadamente constante de la papila, por lo que muchos algoritmos para la localización de la mácula se basan también en la detección del DO.¹³⁰ En la detección de lesiones brillantes, como los EXs, la segmentación y eliminación del DO evita que sea reconocida como un EX por error.¹³¹

Las investigaciones sobre la detección del DO se basan principalmente en la detección del centro papilar y/o la detección de su borde. Algunos trabajos asumen que la variación en el nivel de gris de la región del DO es mayor que en cualquier otra parte de la retinografía.^{132, 133, 134} Otros autores¹³⁵ se ayudan de la morfología de las arcadas vasculares superior e inferior para detectar el centro de la papila. Para ello calculan el punto de mayor convergencia de los vasos sanguíneos principales, que se corresponde con el centro del DO. Las técnicas de morfología matemática también han sido empleadas en trabajos previos para eliminar las regiones brillantes, y de menor tamaño que el DO y permitir la identificación de esta estructura ocular¹³⁶ y de su contorno.¹³⁷

En esta Tesis Doctoral se ha empleado un método dividido en dos pasos para la detección del centro de la papila.¹³⁸ En un primer paso, se detectan las regiones candidatas a pertenecer al centro de la papila empleando *template matching*. Puesto que los vasos sanguíneos parten aproximadamente verticales de la papila, posteriormente se emplean diversos filtros junto con operaciones de morfología matemática para detectar líneas oscuras verticales cercanas a los puntos candidatos y seleccionar el centro correcto. El borde de la papila se aproxima por una circunferencia, lo que permite descartar la papila como posible EX.

B. Detección de la red vascular

La segmentación de los vasos retinianos y la determinación de su morfología, como su color, grosor, tortuosidad o los signos de cruce arteriovenosos constituyen una herramienta útil en el cribado y el diagnóstico de enfermedades cardiovasculares como la hipertensión o la diabetes.¹³⁹ Por otra parte, la localización de los vasos sanguíneos también puede emplearse como referencia para la localización de otras estructuras

oculares del FO normal, como la fovea o el DO.^{140, 141}

Se han desarrollado diversos métodos para la segmentación de esta estructura en retinografías. Éstos se basan en detectar estructuras en la imagen con las características propias de los vasos sanguíneos, como su color (más oscuro que el fondo) o su configuración en forma de segmentos lineales conectados entre sí. No obstante, el bajo contraste que existe entre algunos vasos y el fondo, especialmente aquellos más finos, y los cruces y bifurcaciones que se producen en la red vascular dificultan el funcionamiento de los métodos automáticos.¹⁴²

Los algoritmos propuestos para la detección automática de los vasos sanguíneos en retinografías se pueden dividir en diferentes categorías.¹⁴³ Entre ellas cabe destacar el reconocimiento de patrones. Se trata de una técnica que emplea un conjunto de imágenes de entrenamiento marcadas manualmente para entrenar un clasificador. Son muchos los clasificadores que se podrían emplear para esta tarea. No obstante, diversas NNs han sido investigadas con buenos resultados para la detección de la red vascular en retinografías.^{144, 145, 146}

Los métodos de rastreo (*vessel tracking*) constituyen otro grupo de técnicas utilizadas con éxito para esta tarea. Se comienza localizando una serie de puntos iniciales para el trazado de la red vascular y, a continuación, los puntos próximos a la posición inicial son evaluados para determinar la siguiente dirección del trazado de cada rama de la red.¹⁴⁷ También se pueden diseñar filtros específicos para la detección de la red vascular en base a sus características principales. En este sentido, existen trabajos en la literatura que emplean filtros basados en que los vasos tienen curvaturas que pueden ser aproximadas usando pequeños segmentos lineales,¹⁴⁰ que su diámetro va disminuyendo desde el DO hacia la periferia¹⁴⁰ o que el perfil de intensidad en la sección transversal de los vasos se aproxima a una curva gaussiana.¹⁴⁰

Asimismo, los operadores de morfología matemática son herramientas que permiten describir y actuar sobre ciertas regiones de la imagen como bordes, curvaturas o estructuras con una forma y tamaño concretos.¹²⁹ Estas herramientas se han empleado en diversos algoritmos para la detección de la red vascular en retinografías,

normalmente en combinación con otras técnicas.^{142, 148} Otros autores emplean métodos basados en extraer características de la imagen original en múltiples escalas, de forma que se adapten a las diferentes anchuras que pueden tener los vasos en la retina.¹⁴⁹ De esta forma, se han empleado filtros de diferentes tamaños o transformadas *wavelet* en múltiples escalas.¹⁵⁰

Por último, en este trabajo se ha empleado un método con tres pasos para segmentar la red vascular.¹²⁹ En primer lugar se realiza un preprocesado de la imagen para realzar los vasos sanguíneos. Posteriormente, se extraen las líneas centrales de los vasos que serán empleadas como punto de partida para el proceso de reconstrucción de los vasos, que tiene lugar en la tercera etapa.

1.3.2 Detección de lesiones asociadas a Retinopatía Diabética

A. Detección de exudados duros

Los EXs son depósitos lipídicos intrarretinianos debidos a un aumento de la permeabilidad vascular.³³ Aparecen en las retinografías como lesiones amarillentas de bordes bien definidos y su tamaño, forma, brillo y localización varían de unos pacientes a otros.³⁴ La detección de EXs puede resultar complicada en retinografías debido a las similitudes de color con el DO y a la dificultad para diferenciarlos de otras lesiones brillantes como drusas, EAs, refuerzos de la membrana limitante interna o cicatrices de láser.³⁴

Se han propuesto diferentes técnicas para la detección de EXs en retinografías.¹⁵¹ Uno de los métodos más empleados consiste en la umbralización. Estos métodos se basan en emplear el color y luminosidad de los EXs para separarlos del resto de los elementos de la imagen. La identificación de EXs puede realizarse en base a una umbralización global o local de la imagen.^{138, 152, 153, 154} Para la detección de EXs también se han estudiado métodos basados en morfología matemática, empleando operaciones matemáticas para detectar estructuras en la imagen con formas y tamaños concretos.^{155, 156, 157} Del mismo modo, se han analizado métodos basados en crecimiento

de regiones, donde las imágenes se segmentan usando la contigüidad espacial de los diferentes niveles de gris.¹⁵⁸ A partir de unos puntos o píxels iniciales determinados manual o automáticamente sobre la imagen, se van agregando los píxels contiguos que cumplan unos requisitos predefinidos para detectar el área completa de la lesión.^{118, 159, 160}

Muchos de los métodos dedicados a la localización de EXs que se pueden encontrar en la literatura emplean clasificadores en alguna de sus etapas. Generalmente, los clasificadores tienen como objetivo diferenciar las verdaderas lesiones de aquellas que no lo son, en un conjunto de regiones candidatas previamente identificadas. Para ello, se emplean técnicas de entrenamiento y aprendizaje, normalmente en combinación con otras técnicas de procesamiento de imagen.^{127, 161, 162} También se pueden encontrar en la literatura trabajos que combinan el procesamiento basado en morfología matemática con NNs para la clasificación de EXs o drusas y su separación del fondo de la imagen.³⁴

Los algoritmos mencionados anteriormente son muy heterogéneos, tanto en la base de datos empleada como en la manera de medir sus resultados. En este sentido, cabe destacar que se pueden encontrar diversas formas de expresar los resultados. La mayoría de los autores se basan en el número de lesiones identificadas en una imagen (criterio basado en lesión) y/o en el número de imágenes clasificadas correctamente como pertenecientes a un paciente sano o con patología (criterio basado en imagen). En la tabla 1.5 se resumen la base de datos empleada, el método utilizado y los resultados obtenidos en los estudios anteriormente citados sobre detección automática de EXs.

B. Detección del edema macular

El EMD es una de las principales causas de pérdida de visión en los pacientes con RD. A la exploración del FO el EMD aparece como un acúmulo de líquido intrarretiniano en la región macular que habitualmente va acompañado por la presencia de exudación lipídica. Debido a la incapacidad para obtener información en 3D de la fotografía a color del FO, la detección de EXs en el área macular se propone como método de cribado de EMD en retinografías.¹⁵¹ La severidad del EMD se define en base a la distancia desde el edema hasta la fovea. Como se ha mencionado, la identificación

Referencia	Resultados basados en lesión		Resultados basados en imagen		Número de imágenes para test	Metodología empleada
	SE(%)	ES(%)	SE(%)	ES(%)		
Sinthanayothin et al. (2002)	88.5	99.7	-	-	30	RRGS
Niemeijer et al.(2007)	95.0	86.0	-	-	300	k-NN
Fleming et al. (2007)	-	-	95.0	84.6	13219 (300 con EXs)	SVM
Sopharak et al.(2008)	80.0	99.5	-	-	60	Morfología, Naive Bayes, SVM
Sánchez et al.(2008)	88.0	-	100.0	100.0	58	Umbralización, Fisher
Osareh et al. (2009)	93.5	92.1 [†]	96.0	94.6	150	FCM; MLP, SVM
García et al. (2009)	87.61	83.51 [†]	100.0	92.59	67	MLP, RBF, SVM
Jaafar et al. (2010)	91.2	99.3	-	-	64	Umbralización
Zhang et al. (2014)	-	-	96.0	89.0	82	Morfología matemática

SE: sensibilidad; ES: especificidad; SVM: máquina de vector soporte (*support vector machine*); k-NN: k vecinos más cercanos (*k-nearest neighbours*); RRGs: *recursive region growing segmentation*; FCM: *fuzzy c-means*; NN: red neuronal (*neural network*); MLP: perceptrón multicapa (*multilayer perceptron*); RBF: función de base radial (*radial basis function*).

[†]Valor predictivo positivo

Tabla 1.5 Resumen de los métodos publicados para la detección de EXs.

de EXs en retinografías ha sido estudiada por diversos autores con muy buenos resultados. En la detección de la fovea y la localización de los EXs respecto a ella, se basan la mayoría de los estudios sobre identificación de EMD en retinografías.^{130, 163, 164,}

165

C. Detección de lesiones rojizas

Las LRs, junto con los EXs, son unos de los primeros signos indicativos de RD en el FO del paciente diabético. Al hablar de LRs en este trabajo, se hace referencia a los MAs y las HEM. Los MAs son ensanchamientos de la pared de los vasos capilares. Su etiología no está completamente definida, pero un factor importante parece ser el daño en los pericitos capilares.³⁰ En una retinografía, los MAs aparecen como pequeños

elementos redondeados y rojizos con un diámetro comprendido entre 10 y 100 μm . Muchas veces son difíciles de distinguir de pequeñas HEMs retinianas por rotura de MAs, capilares o vénulas, aunque estas últimas suelen tener un tamaño mayor y una morfología más heterogénea.³¹ Los MAs son normalmente las primeras lesiones en aparecer en el FO del paciente con RD y su número está relacionado con el grado de severidad de la RD.³² Al hablar de LRs se engloban ambos tipos de lesiones: MAs y HEMs. Existen diferentes estudios sobre la detección de LRs en retinografías y sólo en algunos de ellos se diferencia entre ambos tipos de lesiones.

Entre los diferentes métodos descritos¹⁶⁶ se encuentran los métodos basados en morfología matemática. En este tipo de métodos, se hace especial hincapié en detectar objetos que tienen una forma y tamaño concreto en la imagen. En varios trabajos se combinaron métodos de morfología matemática y distintos clasificadores para la detección de MAs en retinografías,^{167, 168} y para la separación entre lesiones y vasos sanguíneos.¹⁶⁹ En esta línea, se ha empleado también la combinación de operaciones morfológicas y crecimiento de regiones.^{30, 147, 170} Al igual que en el caso de EXs, la técnica de crecimiento de regiones, se basa en agrupar píxeles adyacentes que presentan propiedades similares.¹¹⁸ En todos los casos, se debe partir de unos puntos iniciales definidos sobre la imagen (puntos “semilla”) a los que se van agregando nuevos píxeles en base a diferentes criterios de similitud.²⁸ Asimismo, se han tratado de detectar las LRs en retinografías en base a la información espectral (información en frecuencia) contenida en la imagen.¹⁷¹ Cabe señalar que algunos de estos trabajos se basan concretamente en el empleo de la transformada *wavelet*.¹⁷² En muchos trabajos se pueden encontrar algoritmos que combinan varias de las técnicas anteriores junto con el empleo de diversos tipos de clasificadores.^{173, 174, 175} En este sentido, se puede destacar el empleo de NNs en la detección de LRs en retinografías.^{122, 176}

Resulta de especial interés mencionar la competición internacional creada para posibilitar la comparación de diferentes métodos en la detección de MAs en retinografías. Debido a los numerosos trabajos publicados para la detección de MAs, la *Retinopathy Online Challenge* (ROC)¹⁷⁷ permitió la comparación de diversos métodos empleando una misma base de datos y midiendo los resultados de forma homogénea. La

base de datos usada para la competición contaba con 50 imágenes de entrenamiento y 50 imágenes de test. Se compararon los resultados de cinco métodos diferentes desarrollados por cinco equipos de investigación: Valladolid¹⁷⁸, Waikato¹⁷⁰, Latim¹⁷², OkMedical¹⁷⁴ y Fujita Lab¹⁷⁹.

En la Tabla 1.6 se resumen los resultados obtenidos por los diferentes algoritmos propuestos y las bases de datos empleadas para la detección automática de LR.s.

D. Detección de neovasos

La detección automática de neovascularización en la RD es un paso útil a la hora de determinar el nivel de severidad de la enfermedad, permitiendo la identificación de los pacientes con RDP y que, por lo tanto, requieren tratamiento.² Existen numerosos estudios centrados en la detección automática de neovasos en retinografías, aunque se trata de un proceso complejo debido a la existencia de la propia vasculatura retiniana y a la heterogeneidad en la presentación de la neovascularización.¹⁸⁰

Para la segmentación de neovasos, se han empleado diferentes tipos de técnicas basadas en características como el coeficiente de variación del nivel de gris, la variación del gradiente, la tortuosidad, la forma, el contraste y la luminosidad.^{181, 182, 183} En general, los valores de SE y ES presentados en estos trabajos son elevados. No obstante, tienen algunas limitaciones como que se aplican sobre bases de datos con pocas imágenes, que presentan dificultades en la identificación de neovasos fuera del DO¹⁸² o que no son totalmente automáticos.¹⁸¹ En el futuro, sería necesario desarrollar métodos alternativos para poder incluir la detección de neovasos en los sistemas de cribado de RD.

1.3.3 Sistemas automáticos de cribado de Retinopatía Diabética

Los estudios mencionados previamente y los algoritmos propuestos han permitido desarrollar sistemas automáticos que suponen una primera aproximación al cribado de

Referencia	Resultados basados en lesión		Resultados basados en imagen		Número de imágenes para test	Metodología empleada
	SE(%)	ES(%)	SE(%)	ES(%)		
Niemeijer et al. (2005)	31.0	-	100.0	87.0	100 (entrenamiento y test)	Clasificación por pixel usando k -NN
Fleming et al. (2006)	-	-	85,4	83.1	1141	Crecimiento de regiones, k -NN
Jelinek et al. (2006)	-	-	85.0	90.0	758	Top-hat y clasificador de Bayes
Walter et al. (2007)	89.0	-	97.0	-	94	Clasificador de Gaussian, top-hat
Quellec et al. (2008)	89.62	89.50	-	-	35	Basado en Wavelet
Sánchez et al. (2009)	0.332*	-	-	-	50 [†]	Regresión logística
Mizutani et al. (2009)	63.5	-	-	-	50 [†]	Doble anillo
Zhang et al. (2010)	0.357*	-	-	-	50 [†]	Morfología matemática
	71.3	-	-	-	11	
García et al. (2010)	86.01	51.99 [‡]	100.0	56.0	65	NN
Jaafar et al. (2011)	89.7	98.6	98.8	86.2	219	Morfología matemática
Lazar et al. (2013)	0.423*	-	-	-	110 (50 [†])	Mapa multidireccional
Inoue et al. (2013)	72.9	-	-	-	25	Morfología matemática

SE: sensibilidad; ES: especificidad; k -NN: k -vecinos más cercanos (k -nearest neighbours); NN: red neuronal (neural network).

*Resultados obtenidos mediante curva *free-response receiver operating characteristic* (FROC). Una curva de FROC es una representación gráfica de la SE (razón de verdaderos positivos) frente a la media de falsos positivos por imagen.

[†]Retinopathy Online Challenge (ROC) base de datos.

[‡]Valor predictivo positivo

Tabla 1.6 Resumen de los métodos publicados para la detección de LRs.

la RD.¹⁸⁴ En este apartado se nombran los sistemas de análisis automático de imagen que están ya disponibles y han sido comercializados,¹⁸⁵ comentando más en profundidad éstos y otros sistemas publicados, en el Capítulo 5.

Entre los sistemas disponibles en el mercado se encuentra el *Retinalyze System*[®]

(Universidad de Copenhague) el cual combina la habilidad para detectar LRs y el control de la calidad de la imagen para detectar pacientes con RD y separarlos de los pacientes sin signos de RD.¹⁸⁶ En la misma línea, *iGrading M*[®] (Universidad de Aberdeen) permite separar imágenes con signos de patología de imágenes sin signos de patología. Este programa combina la capacidad para evaluar la calidad de la imagen con la capacidad para detectar MAs.¹⁸⁷ En los estudios realizados se consiguieron SE por encima del 90% para la detección de RD derivable^{188, 189}, siendo el programa usado en el *Scottish Diabetic Retinopathy Screening Program*.^{190, 191} Otro sistema ya disponible en el mercado es el *IDx-DR*[®].^{77, 192, 193} Usa los diferentes algoritmos desarrollados en la Universidad de Iowa para la detección de lesiones de RD, tales como MAs y HEMs,^{31, 172, 173} EXs y EAs.¹⁶² Este sistema incluye además algoritmos para la detección de otros tipos de lesiones en RD como la neovascularización.³¹ La Universidad de Coimbra ha desarrollado un software llamado *RetmarkerDR*[®]. Se basa en la combinación de control de calidad de imagen y detección de LRs.¹⁹⁴ Se emplearon dos fotografías por ojo, una centrada en mácula y otra centrada en el borde nasal de la papila. El sistema fue capaz de separar imágenes sin signos de RD o sin avance respecto a la visita anterior de aquellas con RD o evolución.¹⁹⁵ Finalmente, es importante citar también a la *Telemedical Retinal Image Analysis and Diagnosis (TRIAD) Network*[®], que es un servicio web creado por la Universidad de Tennessee para la evaluación de la calidad de la imagen.¹⁹⁶ Este mismo grupo está trabajando para añadir el servicio de detección automática de lesiones de RD a este mismo sistema.¹⁹⁷

Todos estos sistemas han demostrado ser eficaces en la identificación de pacientes con RD o con RD derivable. Sin embargo, hasta donde tenemos conocimiento, ninguno de estos sistemas es capaz de identificar la severidad de RD según el *gold standard* (ETDRS) en la actualidad. Los resultados obtenidos por estos sistemas, la base de datos empleada, la forma de graduar la severidad de la RD y si el sistema se encuentra disponible en el mercado, se resumen en la Tabla 1.7.

Autor-Sistema	Resultados basados en imagen		Resultados basados en paciente		Número de imágenes para test	Grado de RD	Comercializado
	SE(%)	ES(%)	SE(%)	ES(%)			
Retinalyze System [®]	-	-	93.9	75.0	163 (82)*	RD-no RD: LRs	Sí
iGradingM [®]	-	-	90.5	67.4	14406 (6722)*	RD-no RD: LRs	Sí
IDx-DR [®]	-	-	96.8	59.4	1748 (874)*	RD derivable: LRs, EXs, EAs, NV	Sí
RetmarkerDR [®]	-	-	95.8	63.2	21544 (5386)*	RD-no RD: LRs	Sí
TRIAD Network [®]	75.0	85.0	-	-	395	Enfermedad retiniana (no sólo RD)	Sí(sólo para calidad)
Singalavanija et al. (2006)	74.8	82.7	-	-	336	RD-no RD: LRs, EXs	No
Dupas et al. (2010)	83.9	72.7	-	-	761	Grado RD: LRs, EMD	No
Tang et al. (2013)	92.2	90.4	-	-	9954	RD-no RD: LRs, EXs	No
Akram et al. (2014)	99.17	97.07	-	-	1410	Grado RD: LRs, EXs	No
Antal et al. (2014)	90.0	91.0	-	-	1200	RD-no RD: LRs	No
Roychowdhury et al. (2014)	100.0	53.16	-	-	1200	RD-no RD: LRs	No
Walton et al. (2016)	-	-	66.4	72.8	30030 (15015)*	RD derivable: LRs	En proceso

SE: sensibilidad; ES: especificidad

*Número de pacientes en la base de datos.

Tabla 1.7 Resumen de los diferentes métodos automáticos de cribado de RD.

1.4 JUSTIFICACIÓN

La DM es un trastorno que afecta a más de 415 millones de personas en el mundo según la FID y cuya prevalencia está en aumento.⁶ El diagnóstico y tratamiento de esta patología y sus complicaciones, como la RD, suponen un alto coste para los sistemas

sanitarios.¹³ La RD es una de las causas principales de ceguera en los países desarrollados.⁵ Existen tratamientos efectivos para retrasar la progresión de la RD y evitar la pérdida de visión.^{43, 198} Sin embargo, muchos pacientes permanecen sin diagnosticar debido a que la enfermedad no produce síntomas visuales en sus primeras etapas, cuando el tratamiento sería más efectivo. El despistaje de la enfermedad y el diagnóstico temprano previenen los casos de ceguera y pérdida de visión.⁷³ Por ello, se ha propuesto que todos los pacientes diabéticos se sometan a un examen oftalmológico periódico.⁷⁴

Cuando un paciente diabético presenta RD, aparecen en el FO una serie de signos clínicos indicativos. En las primeras etapas, las LRs y los EXs son los signos característicos.²⁹ Se puede detectar la RD empleando retinografías siempre que éstas sean interpretadas por personal cualificado.⁹¹ Diferentes estudios han demostrado que estos sistemas resultan menos costosos y más efectivos que el sistema convencional mediante oftalmoscopia clínica.^{90, 91} No obstante, con la creciente incidencia de la diabetes, el número de imágenes que tienen que revisar los facultativos es muy elevado. En este sentido, el empleo de sistemas automáticos en la detección de lesiones típicas de la RD permitiría el examen de un elevado número de imágenes en menos tiempo y de forma más objetiva que las técnicas dependientes del observador.¹⁹⁴ Por ello, los esfuerzos destinados a lograr métodos automáticos de detección de signos clínicos asociados a la RD y su validación en un conjunto de imágenes heterogéneo y representativo de la población diabética general, puede ser una contribución a la prevención de la ceguera por RD.

Capítulo 2

Hipótesis y objetivos

2.1 HIPÓTESIS DE TRABAJO

El desarrollo de un *software* capaz de detectar y cuantificar de manera automática la presencia de EXs y LRs en retinografías de pacientes diabéticos, permitiría optimizar el resultado de los programas de cribado de RD en atención primaria y facilitaría la identificación y priorización de los pacientes derivables.

2.2 OBJETIVOS DE LA TESIS

2.2.1 Objetivo general

El objetivo general de este trabajo es el desarrollo y evaluación de un método automático de detección de dos tipos de lesiones asociadas a RD: EXs y LRs en retinografías de alta resolución. Asimismo, se tratará de identificar las imágenes que muestren signos de RD, así como de determinar que imágenes pertenecen a pacientes que deban ser derivados para atención especializada de forma preferente u ordinaria según el estadio de gravedad detectado por el sistema. Esta segunda parte queda subordinada a la obtención de resultados adecuados en la detección automática de lesiones por el método propuesto.

2.2.2 Objetivos específicos

Para conseguir este objetivo general, se han planteado los siguientes objetivos específicos:

- Adquirir imágenes de FO de pacientes diabéticos para elaborar una base de datos

de retinografías totalmente anotada que incluya imágenes de pacientes diabéticos con RD e imágenes de sujetos diabéticos sin RD.

- Investigar sobre los métodos de detección de EXs y LRs basados en selección de características y clasificación empleando técnicas de procesado avanzado de señales, incluidos métodos basados en NNs.
- Desarrollar un *software* de detección automática de EXs y LRs en retinografías de pacientes diabéticos.
- Procesar las retinografías adquiridas, empleando los algoritmos escogidos para las diferentes etapas del método, para detectar automáticamente las lesiones (EXs y LRs) presentes en las mismas.
- Analizar estadísticamente de los resultados obtenidos y comparar el grado de severidad dado por el sistema con el grado dado por el especialista oftalmólogo, identificando al paciente como no derivable, derivable de forma ordinaria o derivable de forma preferente. Este último objetivo queda condicionado a la obtención de resultados adecuados en la detección automática de lesiones por el método propuesto.

Capítulo 3

Material y Métodos

Para conseguir alcanzar los objetivos marcados en este proyecto, se ha seguido la metodología de investigación detallada a continuación. El primer paso ha consistido en la captura de las imágenes y en la creación de una base de datos con retinografías de pacientes diabéticos. Se han recogido 585 imágenes pertenecientes a 101 pacientes diabéticos. Posteriormente, se ha procedido al marcaje manual de cada lesión (EXs y LRs) presente en cada imagen y a la graduación de severidad de RD por parte del especialista, teniendo en cuenta dichas lesiones. Paralelamente, se ha trabajado en un método capaz de detectar automáticamente estos dos tipos de lesiones (EXs y LRs) en retinografías. Se ha seleccionado y empleado la NN perceptrón multicapa (MLP). Para el adecuado funcionamiento del método y debido a la variabilidad de las imágenes halladas en el entorno clínico, ha sido necesario complementar el diseño y desarrollo de la red MLP con una serie de etapas adicionales (preprocesado, extracción y selección de características y postprocesado). La finalidad es comparar los resultados obtenidos con el marcaje manual frente a los obtenidos con el marcaje automático por el método propuesto. Las diferentes etapas llevadas a cabo se detallan en los siguientes apartados.

3.1 ADQUISICIÓN DE LAS IMÁGENES

La primera de las tareas realizadas para este estudio ha sido la captura, recopilación y selección de las imágenes que forman la base de datos de retinografías empleadas. Las imágenes han sido capturadas en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid y en el Hospital Comarcal de Medina del Campo (Valladolid). Dichas imágenes pertenecen a pacientes diabéticos que acuden a la consulta de oftalmología para su examen oftalmológico de control. El comité ético institucional del Hospital Clínico de Valladolid (al que pertenece también el Hospital de Medina del Campo) ha aprobado el protocolo de estudio, que ha sido diseñado de acuerdo con las consideraciones éticas de

la Asociación Médica Mundial (Declaración de Helsinki).

Para la captura de imágenes se han empleado tres retinógrafos diferentes: un retinógrafo no midriático TopCon TRC-NW8 con un campo de visión de 45°, y dos retinógrafos midriáticos con un FOV de 50°, el modelo TopCon TRC-50IX y el modelo TopCon TRC-50DX. Las imágenes han sido capturadas en formato JPEG de 24 bits.

Se ha establecido la captura de tres imágenes por ojo (una centrada en mácula, otra centrada en papila y una tercera temporal superior), asemejando este protocolo de captura al de la JVN.⁸⁸ En este aspecto, el *gold standard* en investigación es el protocolo ETDRS. El protocolo ETDRS presenta el inconveniente de que la captura de los siete campos es demasiado compleja para su uso en la práctica clínica diaria. Por ello, han surgido protocolos de captura alternativos que tratan de simplificar este proceso. Entre ellos se encuentra el propuesto por la JVN,^{88, 101} en el cual se fotografían tres campos por ojo. Se ha demostrado que el uso de retinografías de tres campos con retinógrafo no midriático es útil para determinar el grado de RD y EMD en el cribado de RD y establecer la conveniencia de derivar al paciente al especialista.¹⁰¹ En este sentido, puesto que el objetivo final es conseguir definir el grado de RD para determinar si el paciente es derivable de forma ordinaria, preferente o no derivable, el uso de un solo campo parece insuficiente.¹⁹⁹ En todos los pacientes se ha tomado la imagen bajo midriasis farmacológica (instilación de una gota de tropicamida 10 mg/ml colirio).

3.2 MARCAJE Y GRADUACIÓN DE LAS IMÁGENES

Una vez realizada la captura y selección de las imágenes, se realiza el marcaje manual de las mismas. Para ello se señala la presencia y ubicación de los EXs y las LRs en cada una de las retinografías mediante el programa Adobe® Photoshop® CS5.1. Una oftalmóloga entrenada marca manualmente el borde y el área de los EXs y LRs presentes en las imágenes. De esta forma, el resultado obtenido de forma automática se ha podido comparar con las anotaciones manuales de la especialista.

Adicionalmente, la oftalmóloga indica el grado de severidad de RD de acuerdo con el número de lesiones presente en cada una de las imágenes. Para la graduación se utiliza la clasificación modificada de Airlie House del ETDRS.²⁹ En este caso, se aplica dicha clasificación a los tres campos capturados. El campo centrado en mácula se correspondería con el campo 2 del ETDRS, el campo centrado en papila se correspondería con el campo 1 del ETDRS y el campo temporal superior correspondería con una combinación de los campos 3 y 4 del ETDRS (Tabla 3.1).

No obstante, es necesario adaptar esta clasificación de gravedad del estudio ETDRS a reglas concretas que se puedan emplear en el análisis automático de imagen. Diferentes autores^{163, 165, 200} se han basado en la adaptación propuesta en la base de datos pública MESSIDOR (*methods for evaluating segmentation and indexing techniques dedicated to retinal ophthalmology*) para la clasificación de una retinografía en diferentes grados de severidad.²⁰¹ En la Tabla 3.2 se muestra la adaptación propuesta en este trabajo donde, además del contaje de LRs como ocurre en la clasificación MESSIDOR, se considera la detección de EXs.

Es necesario mencionar que, en la adaptación propuesta en la Tabla 3.2, se considera que un hallazgo es cuestionable si se estima que está presente con una seguridad de entre el 50% y el 90%. Asimismo, se han considerado como “no graduables” aquellas imágenes que, bien por su baja calidad o porque son demasiado oscuras (como consecuencia de una hemorragia vítrea o cualquier otra alteración), no

Grado	Microaneurismas y hemorragias (campos 1-2-3)	Exudados duros (campos 2-3)
0	no HEM ni MA	no EX
1	cuestionable HEM o MA	cuestionable EX
2	< foto 1	< foto 3
3	≥ foto 1 y < foto 2a	≥ foto 3 y < foto 5
4	≥ foto 2a y < foto 2b	≥ foto 5 y < foto 4
5	≥ foto 2b	≥ foto 4
8	no puede ser graduada	no puede ser graduada

Tabla 3.1 Graduación LRs y EXs según protocolo ETDRS.

Grado	Microaneurismas y hemorragias (campos 1-2-3)	Exudados duros (campos 2-3)
0	no HEM ni MA (LR)	no EX
1	cuestionable HEM o MA	cuestionable EX
2	< 5 LRs	< 5 EXs
3	5-9 LRs	5-9 EXs
4	10-19 LRs	10-19 EXs
5	≥ 20 LRs	≥ 20 EXs
8	no puede ser graduada	no puede ser graduada

Tabla 3.2 Equivalencia para la graduación LRs y EXs en marcaje automático.

permiten determinar la presencia o ausencia de lesiones. Estas imágenes son excluidas del análisis. Sólo las imágenes con calidad suficiente para permitir su interpretación se emplean para validar el método.

Para determinar el grado de severidad de la RD en cada ojo del paciente, se suma la puntuación de los diferentes campos disponibles. De este modo, se asigna a cada ojo uno de los siguientes grados de severidad:

- **No derivable** (*no RD o RDNP leve*): repetir exploración en 1 año, cuando la puntuación de los tres campos se encuentra entre 0 y 10.
- Derivar de forma **ordinaria** (*RDNP moderada*): revisión hasta 6 meses, si la puntuación obtenida se encuentra entre 11 y 20.
- Derivar de forma **preferente** (*RDNP severa*): debe ser visto por el especialista de forma preferente, cuando se obtiene una puntuación mayor de 20.

3.3 PROCESAMIENTO DIGITAL DE LAS IMÁGENES

3.3.1 Preprocesado

Las retinografías obtenidas en la práctica clínica diaria sufren variaciones en su

coloración o contraste. Esto puede ser debido a las características propias del paciente, como el diferente tono de FO o la posible opacidad de medios. También puede ser debido al proceso de adquisición, por movimiento del sujeto, desenfoque o reflejos.⁷⁷ Para disminuir estas variaciones que dificultan el procesado, se aplican técnicas de preprocesado con el objetivo de normalizar el contraste y la luminosidad de las imágenes. Se ha utilizado el método propuesto por Foracchia et al.,²⁰² basado en la estimación de las variaciones de luminosidad y contraste de la imagen y su posterior compensación de acuerdo con la siguiente ecuación:

$$\begin{pmatrix} \hat{R}(x, y) \\ \hat{G}(x, y) \\ \hat{B}(x, y) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \frac{1}{\hat{C}_R(x, y)} & 0 & 0 \\ 0 & \frac{1}{\hat{C}_G(x, y)} & 0 \\ 0 & 0 & \frac{1}{\hat{C}_B(x, y)} \end{pmatrix} \times \left[\begin{pmatrix} R(x, y) \\ G(x, y) \\ B(x, y) \end{pmatrix} - \begin{pmatrix} \hat{L}_R(x, y) \\ \hat{L}_G(x, y) \\ \hat{L}_B(x, y) \end{pmatrix} \right] \quad (3.1)$$

, donde la imagen capturada se representa por sus tres componentes de color, RGB , en cada punto de la imagen con coordenadas (x, y) , $\hat{R}\hat{G}\hat{B}$ representan las tres componentes de color de la imagen normalizada, \hat{C}_i ($i = R, G, B$) es el contraste estimado en cada componente de color y \hat{L}_i ($i = R, G, B$) es la luminosidad estimada en cada componente de color.^{128, 203}

El efecto del proceso de normalización se puede observar en la Figura 3.1. En la Figura 3.1(b) se muestra la imagen normalizada obtenida a partir de la imagen mostrada en la Figura 3.1(a). Asimismo, en la Figura 3.1(d) se puede observar cómo afecta el proceso de normalización a la componente G de la imagen original (Figura 3.1(c)). En las siguientes etapas de procesado se utiliza esta componente de color porque en ella los EXs suelen mostrarse con mayor contraste que en el resto.²⁰⁴

3.3.2 Segmentación

En esta etapa se extraen de forma gruesa las regiones candidatas a ser EXs o LRs.

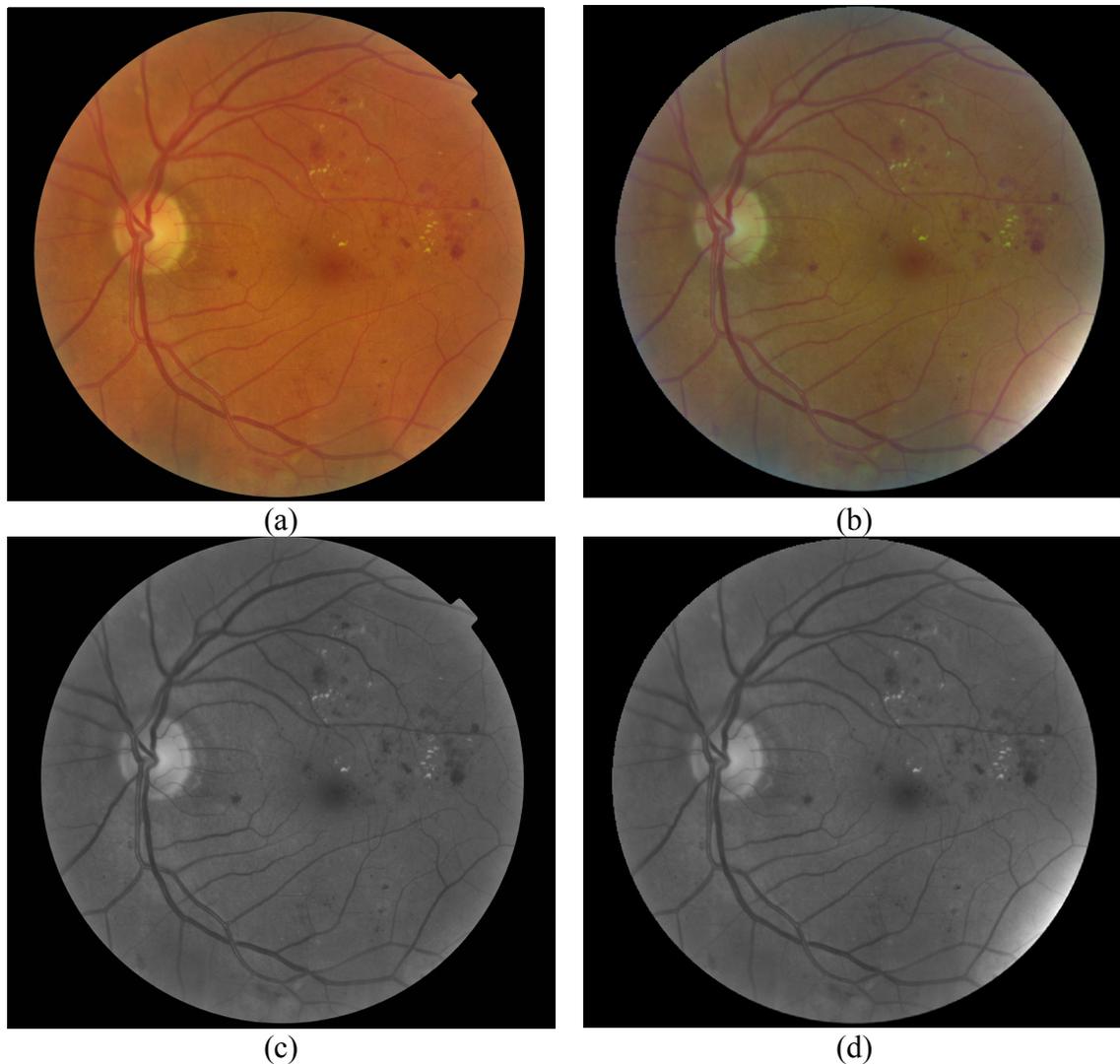


Figura 3.1 Ejemplo de preprocesado: Normalización de luminosidad y contraste. (a) Imagen capturada. (b) Imagen normalizada en color. (c) Componente G de la imagen capturada. (d) Componente G de la imagen normalizada.

Para ello, se han propuesto métodos que se basan en el color que presentan estas lesiones en las retinografías. Además, es necesario detectar dos estructuras oculares que, por su coloración, pueden confundir a los sistemas automáticos en la detección de lesiones: la papila en el caso de la detección de EXs y la red vascular en el caso de detección de LRs.

Los candidatos a ser EXs vienen representados por las regiones amarillentas de la imagen. Para detectarlas se parte de la componente G de la imagen preprocesada (\hat{G}),

puesto que en dicha componente los EXs aparecen con un mayor contraste.¹²² Para detectar estas regiones se emplean técnicas de umbralización globales y adaptativas, basadas en las características del histograma global de la imagen y de los histogramas locales en una vecindad de cada píxel de la imagen de la componente \hat{G} . El tamaño de la vecindad para el cálculo de los histogramas locales debe ser, por un lado, lo suficientemente pequeño como para que las variaciones residuales de luminosidad no afecten a la detección. Por otro lado, la vecindad ha de ser lo suficientemente grande como para que parte del fondo retiniano esté presente y exista una diferencia apreciable entre la intensidad del fondo y de las lesiones. Se ha determinado que un tamaño de vecindad de 200×200 píxels (añadiendo ceros si es necesario) resulta adecuado para la segmentación de las regiones brillantes de la imagen.¹²⁷ Como se puede observar en las Figura 3.2 (b-c), estos histogramas tienen una forma aproximadamente gaussiana. El máximo se corresponde con el fondo de la imagen y la cola de la derecha se corresponde con los elementos brillantes de la imagen, entre los que se encuentran los EXs. Por ello, se ha situado el umbral en un punto de dicha cola, en concreto, en el punto donde el histograma decrecía hasta el 10% del máximo. Estudios previos han demostrado que de esta forma se detecta un elevado número de EXs y se elimina parte de ruido.^{127, 205} El resultado final se obtiene combinando la imagen segmentada empleando un umbral global con la segmentada y empleando un umbral adaptativo mediante la operación AND binaria. Un ejemplo de la segmentación obtenida tras esta etapa se muestra en la Figura 3.2 (d).

Como se puede observar en la Figura 3.2 (d), la papila suele detectarse como región candidata a ser EX debido a que es una estructura que aparece con una elevada intensidad en \hat{G} . La eliminación de la papila en esta etapa tiene como objetivo reducir la carga computacional en etapas posteriores de procesado y evitar que se detecte incorrectamente como EX.¹³⁸ Su localización no siempre es sencilla ya que su borde puede aparecer poco nítido en algunas imágenes y, además, es atravesado por los vasos sanguíneos que emanan de ella.²⁰⁶ Para la detección de esta estructura se ha partido de un método con tres pasos.²⁰⁷

- Detección de regiones brillantes: partiendo de \hat{G} , se emplea un filtro de medias

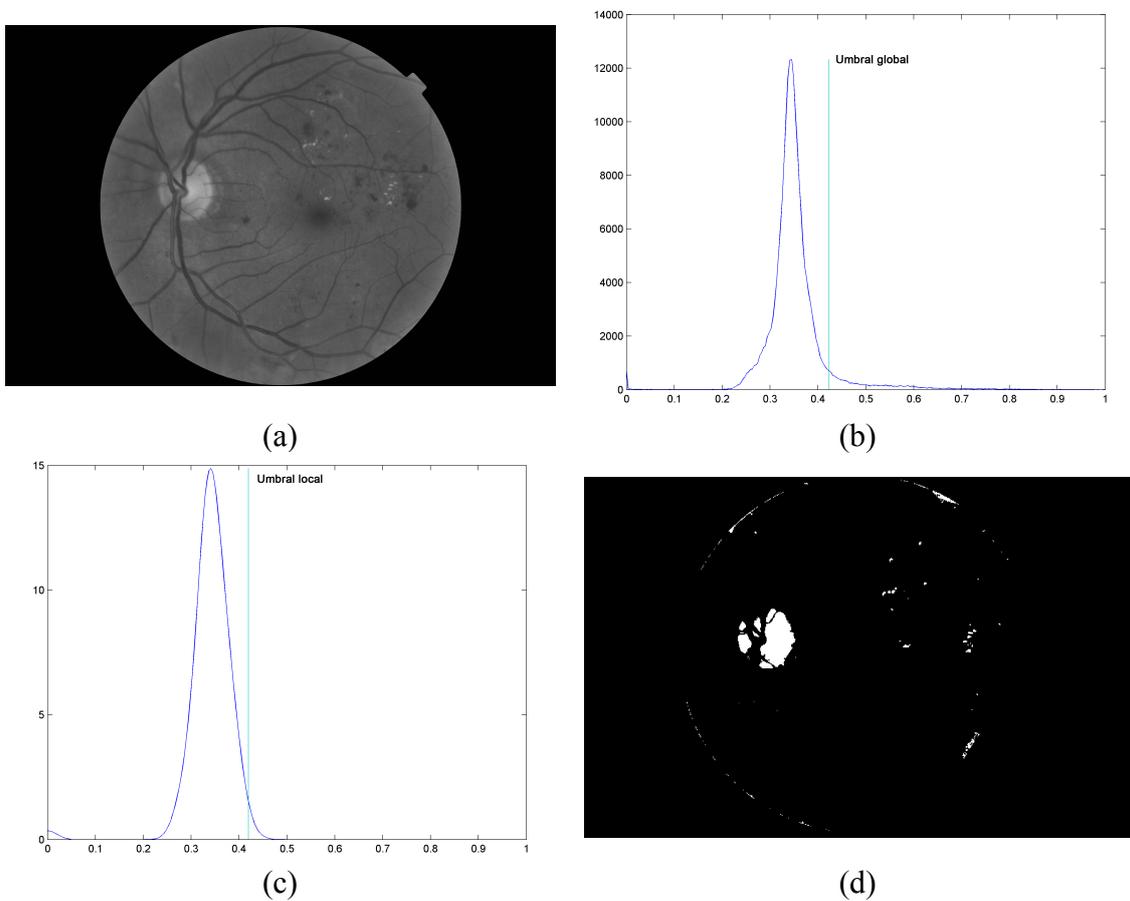


Figura 3.2 Ejemplo de detección de regiones brillantes. (a) Componente \hat{G} de la imagen de ejemplo, (b) Histograma global de la imagen, donde se indica el umbral global (c) Uno de los histogramas locales de la imagen, donde se indica el umbral local. (d) Resultado de la detección de regiones brillantes.

junto con un procesado para realzar las zonas brillantes. A continuación, se emplea la técnica *template matching* para localizar la papila. Para ello se crea una plantilla de la papila y se calcula la correlación con el resto de píxels de la imagen. Como plantilla de la papila se ha utilizado un círculo blanco de 45 píxels de diámetro (tamaño aproximado de la papila en las imágenes de nuestra base de datos). El resultado de la correlación da una estimación de la probabilidad de cada píxel de ser el centro de la papila. Aquellos píxels en los que dicha probabilidad supera el 75%, se consideran como candidatos a ser el centro de la papila. Este umbral se elige teniendo en cuenta las imágenes del conjunto de entrenamiento. Como resultado de este proceso se obtiene la imagen M_b (ver Figura 3.3(a)).

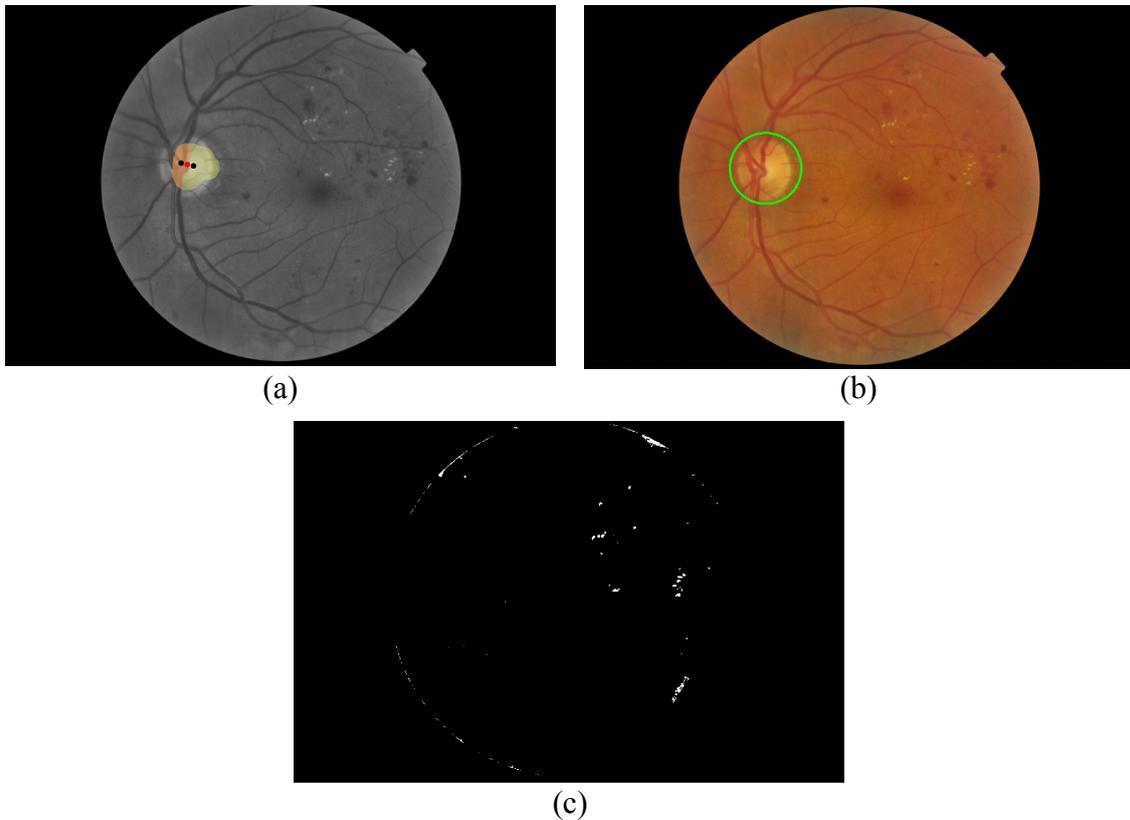


Figura 3.3 Ejemplo de detección de la papila. (a) Componente \hat{G} de la imagen de ejemplo en la que se han superpuesto las imágenes M_b (representada en amarillo) y M_{v_corr} (representada en color anaranjado). Los centroides de M_b y M_{v_corr} se han representado con puntos negros. El centro final de la papila se ha representado con un punto rojo, (b) Imagen de ejemplo en la que se ha señalado el borde del área de la papila detectada en verde, (c) Resultado final de la fase de segmentación, donde los candidatos a ser EXs aparecen en blanco.

- Detección de los vasos principales: puesto que los vasos sanguíneos parten de la papila de forma aproximadamente vertical, en esta etapa se aplican varios filtros de línea en las direcciones verticales (88° , 90° y 92°). El resultado de este filtrado se combina con operaciones morfológicas y de umbralización para eliminar FPs y obtener una única región representativa de los vasos principales que parten de la papila. Como resultado de este proceso se obtuvo la imagen M_v .
- Combinación de la información: en el caso de que se obtuviese más de una región candidata en M_b , se considera únicamente aquella cuyo centroide estuviese más próximo al centroide de M_v . Asimismo, para evitar detectar el centro de la excavación como centro de la papila, se calcula $M_{v_corr} = M_b \text{ AND } M_v$ y se

calcula el punto medio entre el centroide de M_b y de M_{v_corr} . Las máscaras y el proceso de cálculo del centro de la papila están representados en la Figura 3.3(a).

Una vez calculado el centro de la papila, se aproxima su contorno por una circunferencia, tal y como se puede observar en la Figura 3.3.(b). Esta opción tiene un menor coste computacional que otras técnicas que delimitan el borde de la papila de forma más precisa. Asimismo, es suficiente para eliminar la papila de las regiones candidatas a ser EXs,²⁰⁶ objetivo principal de esta etapa en el presente trabajo. El resultado de la etapa de segmentación para la detección de EXs se puede observar en la Figura 3.3(c)

En el caso de la detección de LRs el procedimiento es similar. En primer lugar, es necesario detectar todas las regiones rojizas de la imagen. Para ello, se parte de la componente \hat{G} de la imagen preprocesada, donde el contraste entre LRs y el fondo retiniano es más acusado.¹²² En dicha componente, las LRs aparecen como elementos oscuros con una intensidad variable y, en algunos casos, bajo contraste. Por ello, las técnicas globales no son adecuadas en este caso.²⁰⁴ En este trabajo se emplean técnicas basadas en el contraste local de las lesiones. En \hat{G} , las LRs presentan una intensidad menor que la de los píxeles de su vecindad. De este modo, para cada píxel de la imagen $p = \hat{G}(x, y)$, situado en la posición (x, y) , se define una vecindad I_p de tamaño $N \times N$. Un píxel se considera candidato a pertenecer a una LR si su intensidad es menor que una fracción t_G de la media de intensidad de los píxeles de I_p , $\mu(I_p)$. Así.²⁰⁴

$$p < t_G \cdot \mu(I_p) \quad (3.2)$$

En este trabajo se ha determinado experimentalmente sobre el conjunto de entrenamiento que vecindades de tamaño 1/10 del alto de la imagen (dimensión menor en las imágenes empleadas) son adecuadas para las imágenes de nuestra base de datos. Asimismo, se ha determinado que un valor de $t_G=0.9$ es adecuado para detectar un elevado número de LRs a la vez que se elimina parte del ruido del fondo de la

imagen.^{122, 204} El resultado de esta operación se puede observar en la Figura 3.4.

Como se puede observar, entre las regiones oscuras detectadas están los vasos sanguíneos, que no pertenecen a ninguna lesión. Es por ello que en esta etapa es también importante detectar estas estructuras y eliminarlas para evitar que sean confundidos con lesiones en etapas posteriores. Para ello se ha empleado un método con tres etapas:¹²⁹

- Preprocesado. Partiendo de la imagen complementaria de G , G_{inv} , se realiza primero un realce de las zonas oscuras imagen a partir de un filtro de medias. A continuación, se realzan los vasos sanguíneos finos empleando filtros direccionales en las cuatro direcciones principales de la imagen (0° , 45° , 90° y 135°). El resultado de esta etapa se puede observar en la Figura 3.5(b).
- Detección de las líneas centrales de los vasos. El perfil de intensidad de un vaso sanguíneo a lo largo de una sección transversal del mismo es, generalmente, gaussiano. La unión de los píxeles que se corresponden con los máximos de intensidad a lo largo de este perfil forman un conjunto de segmentos que se corresponden con las líneas centrales de los vasos. Para detectarlos se parte de filtros de tipo DoOG (*Difference of Offset Gaussians*) en las direcciones de 0° , 45° , 90° y 135° y se buscan los máximos de intensidad en el perfil de los vasos. Los puntos iniciales se interconectan empleando un procedimiento de crecimiento de regiones. El resultado de esta etapa se muestra en la Figura

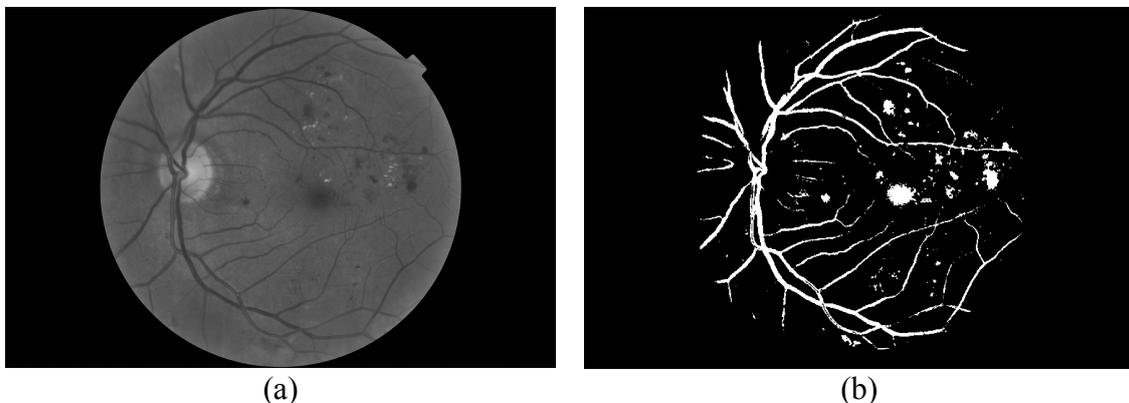


Figura 3.4 Ejemplo de detección de regiones oscuras. (a) Componente \hat{G} de la imagen de ejemplo. (b) Resultado de la detección de regiones oscuras.

Figura 3.5(c).

- Segmentación de la red vascular. En esta fase se emplean diferentes operaciones morfológicas para realzar (operadores *top-hat*) y segmentar (reconstrucción por dilatación combinada con operaciones de umbralización) los vasos de diferentes anchuras. Finalmente, se rellenan los huecos que hayan quedado en los vasos tras la operación anterior empleando un procedimiento de crecimiento de regiones. El resultado final de esta etapa se muestra en la Figura 3.5(d).

La eliminación de los vasos sanguíneos ayuda a reducir el número de regiones que se procesarán en las etapas posteriores. No obstante, como se puede observar en la Figura 3.4(b), aún existen agrupaciones de píxels, como la zona macular que se suelen considerar candidatos a ser LR. Para reducir su influencia, se ha llevado a cabo una etapa adicional de procesado que pretende utilizar la información sobre los bordes de estas regiones para eliminarlas. En general, las LRs tienen bordes fuertes mientras que

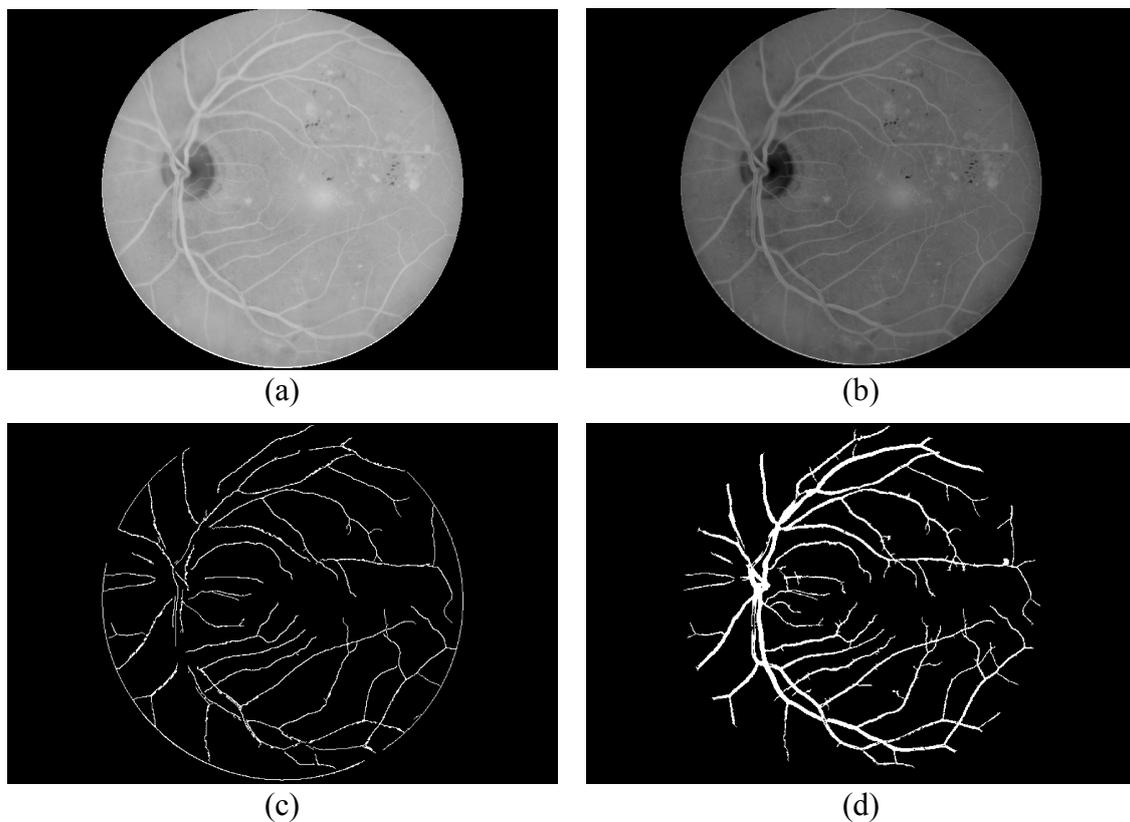


Figura 3.5 Ejemplo de detección de los vasos sanguíneos. (a) Imagen G_{inv} . (b) Resultado de la etapa de preprocesado. (c) Resultado de la etapa de detección de las líneas centrales de los vasos. (d) Resultado final de la segmentación.

ciertas regiones, como la región macular, suelen tener bordes más difuminados. Por ello partiendo de la imagen en la que se han detectado las regiones oscuras y se han eliminado los vasos, G_{sv} , se calcula utiliza el operador de bordes de Kirsch para determinar los bordes de cada región.¹²³ Este operador de bordes se basa en la medida del gradiente de la imagen en 8 direcciones diferentes para asignar un valor a cada píxel. El valor será cercano a 0 cuando el píxel no pertenezca a un borde y será más elevado para los píxels de borde.^{122, 138} Por lo tanto, el valor dado por el operador será mayor cuanto más fuerte sea el borde. De este modo, a partir de esta operación, se puede crear un mapa de la dureza de los bordes de las regiones candidatas (Figura 3.6(b)). Aplicando un umbral sobre este mapa se pueden eliminar regiones con bordes difuminados, como se puede observar en la Figura 3.6(c). En este trabajo se elige un umbral de 0.25 (en un rango entre 0 y 1) de forma experimental empleando las imágenes de entrenamiento. Este valor permite eliminar algunos FPs sin eliminar verdaderas lesiones y obtener la imagen segmentada final que se procesará en etapas posteriores.

3.3.3 Extracción de características

La extracción de características consiste en cuantificar cada una de las regiones candidatas detectadas previamente a través de un conjunto de propiedades que permita separar las verdaderas lesiones de las regiones que no son lesión. De esta forma, cada región se representará por un vector de características y dichos vectores servirán como entradas al clasificador que se empleará en etapas posteriores. La correcta elección de las características a emplear influirá directamente en el entrenamiento de los clasificadores y, por lo tanto, en la precisión (PR) final del método propuesto. Idealmente, el proceso de clasificación debería estar basado en un conjunto pequeño de características significativas que representen de forma efectiva a los datos de entrada.¹²⁰

Teniendo esto cuenta, en este trabajo se ha considerado un conjunto de 24 características para clasificar las regiones segmentadas en la etapa anterior como EX o

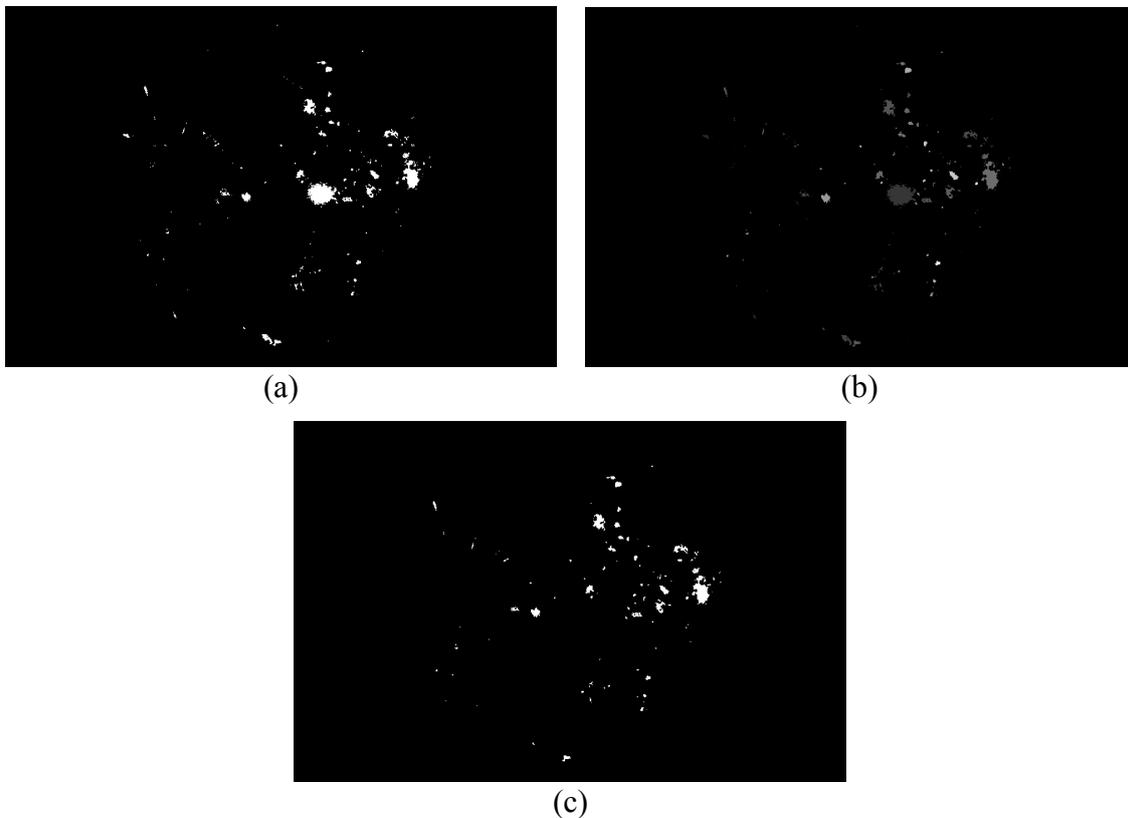


Figura 3.6 Ejemplo de eliminación de regiones con bordes difuminados. (a) Imagen G_{sy} . (b) Mapa de dureza de los bordes de las regiones candidatas. El color blanco representa los bordes más fuertes y el color negro los bordes más difuminados. (c) Resultado de la umbralización.

no EX. En ellas se cuantifican las cualidades visuales distintivas de los EXs que ayudan a distinguir estas lesiones en las retinografías.^{162, 205} De esta forma se incorpora el conocimiento *a priori* en la tarea de clasificación.¹²² Este conjunto está formado por las siguientes características:^{122, 127, 208}

- Media de los valores $\hat{R}\hat{G}\hat{B}$ dentro de la región (características 1-3)
- Desviación típica de los valores $\hat{R}\hat{G}\hat{B}$ dentro de la región (características 4-6)
- Media de los valores $\hat{R}\hat{G}\hat{B}$ alrededor de la región (características 7-9)
- Desviación típica de los valores $\hat{R}\hat{G}\hat{B}$ alrededor de la región (características 10-12)
- Valores $\hat{R}\hat{G}\hat{B}$ del centro de la región (características 13-15)
- Área de la región (característica 16)
- Compacticidad de la región (característica 17)

- Definición del borde de la región (característica 18)
- Homogeneidad de la región medida como la entropía de Shannon de los valores $\hat{R}\hat{G}\hat{B}$ dentro de la región (características 19-21)
- Diferencia de color de los valores $\hat{R}\hat{G}\hat{B}$ (características 22-24)

Asimismo, para la detección de LRs se han considerado medidas que cuantifican las propiedades de forma y color distintivas de estas lesiones. En este caso se han seleccionado 29 características, algunas de las cuales se emplean también en la detección de EXs. Son las siguientes.^{122, 128, 176}

- Área de la región (característica 1)
- Media de los valores $\hat{R}\hat{G}\hat{B}$ dentro de la región (características 2-4)
- Desviación típica de los valores $\hat{R}\hat{G}\hat{B}$ dentro de la región (características 5-7)
- Media de los valores $\hat{R}\hat{G}\hat{B}$ alrededor de la región (características 8-10)
- Desviación típica de los valores $\hat{R}\hat{G}\hat{B}$ alrededor de la región (característica 11-13)
- Valores $\hat{R}\hat{G}\hat{B}$ del centro de la región (características 14-16)
- Compacticidad de la región (característica 17)
- Definición del borde de la región (característica 18)
- Homogeneidad de la región medida como la entropía de Shannon de los valores $\hat{R}\hat{G}\hat{B}$ dentro de la región (características 19-21)
- Diferencia de color de los valores $\hat{R}\hat{G}\hat{B}$ (características 22-24)
- Circularidad de la región (característica 25)
- Longitud de la región (característica 26)
- Anchura de la región (característica 27)
- Relación de aspecto de la región (característica 28)
- Excentricidad de la región (característica 29)

3.3.4 Selección de características

Los errores en la etapa de clasificación tienden a aumentar con el número de

características empleadas.¹²² Asimismo, la inclusión de muchas características se relaciona generalmente con clasificadores más complejos y cuya estructura es más difícil de interpretar.²⁰⁹ Con la selección de características se pretende reducir el espacio de entrada definiendo el subconjunto de las características más adecuado para un problema. Así, se minimiza la probabilidad de clasificación errónea y se facilita la interpretación a los clasificadores.²⁰³ El método estadístico de Regresión Logística (RL) se emplea en esta Tesis Doctoral para este fin.¹⁷⁸ Con la RL se analiza la relación entre una variable dependiente dicotómica (la clase a la que pertenece la región considerada: EX/no-EX, LR/no-LR) y varias variables independientes (las 24 características extraídas en el caso de EXs y las 29 para el caso de LR). Si los posibles valores de la variable dependiente son 0 y 1, y si \mathbf{X} es el vector de variables independientes, se puede modelar la transformación *logit* según el modelo de RL como:^{122, 210}

$$\text{logit}(Y = 1) = \ln \left[\frac{P(Y=1)}{P(Y=0)} \right] = \alpha + \boldsymbol{\beta} \cdot \mathbf{X}, \quad (3.3)$$

donde Y es la variable dependiente, 1 es la salida deseada, y α y $\boldsymbol{\beta}$ son parámetros del modelo que se determinarán por el método de máxima verosimilitud.²¹⁰ En este trabajo se aplica RL paso a paso hacia delante. En este método, las variables que entran y salen del modelo se seleccionan de modo secuencial. Se basan en un algoritmo estadístico en el que se comprueba si las variables independientes son significativas y se decide su inclusión o eliminación del modelo que se va creando a cada paso en función de una regla de decisión fija. En esta Tesis Doctoral, la inclusión de variables en el modelo se basa en el estadístico de puntuación y la eliminación de variables del modelo se realiza en base al test de la razón de verosimilitud.^{203, 210}

El método de RL paso a paso hacia delante comienza con el modelo que sólo contiene el término constante. En cada paso del algoritmo se realiza una selección hacia delante en la que se incluye la variable más significativa de acuerdo con los p -valores asociados al estadístico de puntuación para las variables que aún están fuera del modelo. A continuación, se realiza una eliminación hacia atrás en la que se eliminan del modelo

las variables que han dejado de ser significativas de acuerdo con los p -valores asociados al test de la razón de verosimilitud para las variables ya incluidas en el modelo.^{122, 210} En este método, es necesario definir un nivel de significación mínimo, α_E , para la inclusión de variables en el modelo. Asimismo, es necesario definir un segundo nivel de significación, α_R , por encima del cual tiene que estar el p -valor asociado a una variable para que se elimine del modelo.¹²² En este trabajo se han empleado $\alpha_E = 0.05$ y $\alpha_R = 0.1$.¹²²

3.3.5 Clasificación

Tras identificar las características significativas en la etapa anterior, se emplean las mismas para configurar y entrenar un clasificador que separe las verdaderas lesiones de las regiones que no correspondían con lesiones. Con este fin, se utilizan como entradas al clasificador los vectores con las características seleccionadas en la etapa anterior y extraídos de las regiones segmentadas de las imágenes del conjunto de entrenamiento (81 imágenes).

En esta Tesis Doctoral se ha aplicado un clasificador basado en NNs, en concreto la red MLP. La elección del MLP se debe a que es el tipo de red más sencillo que se puede emplear para resolver un problema de esta naturaleza y ha proporcionado buenos resultados en estudios previos relacionados con la detección de lesiones en retinografías.^{122, 127, 128, 176, 203, 206, 208} La red MLP puede representar relaciones no lineales entre un conjunto de variables de entrada y un conjunto de variables de salida.¹²⁶ Estos mapeos se consiguen representando la función no lineal global, de varias variables, en forma de superposición de funciones no lineales de una sola variable, llamadas funciones de activación.¹²⁶ Se compone de distintas capas: una capa de neuronas de entrada, una o varias capas ocultas y una capa de salida.¹²⁵ La capa de entrada recibe las señales del exterior y las propaga a la siguiente capa. La capa de salida proporciona una respuesta para cada uno de los patrones de entrada. Las capas ocultas extraen características significativas de los datos de entrada y mediante un

procesamiento no lineal permiten a la red aprender tareas complejas.¹²⁶

Es necesario realizar una primera fase de entrenamiento para elegir la configuración más adecuada de la NN. Para ello, se emplean como entradas a la red MLP las características seleccionadas de las regiones candidatas segmentadas en las imágenes del conjunto de entrenamiento. Cabe mencionar que una red MLP con una única capa oculta puede aproximar cualquier función siempre y cuando tenga suficiente número de neuronas en la capa oculta y la función de activación de las neuronas ocultas cumpla ciertas restricciones.^{203, 211, 212} Por esta razón se ha empleado un MLP con tres capas:

- Una capa de entrada, que contendrá tantas neuronas como características hayan sido seleccionadas por el proceso de RL.
- Una única capa oculta, para la cual se determinará el número óptimo de neuronas de forma experimental.
- Una capa de salida formada por una única neurona, suficiente en el caso de que se quieran distinguir sólo dos clases (EX/no-EX, LR/no-LR).

Como función de activación de las neuronas de la capa oculta se opta por la función tangente hiperbólica de sigmoide (*tanh*) ya que permite acelerar el aprendizaje de la red MLP.¹²⁴ En la capa de salida se emplea como función de activación la función logaritmo de sigmoide (*logsig*), lo que permite representar las salidas de la red como probabilidades *a posteriori*.¹²⁶ El entrenamiento de una NN se puede ver como un problema de minimización de una función de error. En este caso, se elige una función de error en forma de entropía cruzada, más adecuada cuando la función de activación de la capa de salida es la función *logsig*.¹²⁶ Como algoritmo de entrenamiento se elige el método de gradiente conjugado y escalado por su rápida convergencia.¹²⁶ Para evitar el sobreajuste y mejorar la generalización de la red se emplea el método de regularización. Como función de penalización se aplica *weight decay*, que ha demostrado mejorar la capacidad de generalización de una NN.²¹³ El parámetro de regularización, ν , se determina de forma experimental a partir del conjunto de entrenamiento.

Tras la elección de la configuración más adecuada para la red MLP, se realiza una fase de test para comprobar las capacidades de generalización del método propuesto y obtener los resultados de este trabajo. Para la fase de test se emplean las imágenes del conjunto de test, que no intervienen en ninguna de las fases de configuración del método propuesto. En la Figura 3.7 se puede observar un ejemplo del resultado de la etapa de clasificación empleando la red MLP tanto para el caso de EXs como para el caso de LRs.

3.3.6 Postprocesado

En algunas de las imágenes resultantes de la etapa de clasificación, aparecen regiones que han sido clasificadas erróneamente como lesiones. En la detección de EXs, entre estas regiones se pueden encontrar algunos EAs, brillos cercanos a la papila o reflejos producidos por la membrana limitante interna de la retina en los pacientes jóvenes.³⁴ En la detección de LRs, estas regiones incorrectamente detectadas suelen corresponder a la zona macular o al ruido que acompaña a la imagen. En ambos casos, las lesiones se caracterizan por tener un borde bien definido, mientras que los artefactos que se pretende eliminar presentan generalmente unos bordes más difusos. Se puede

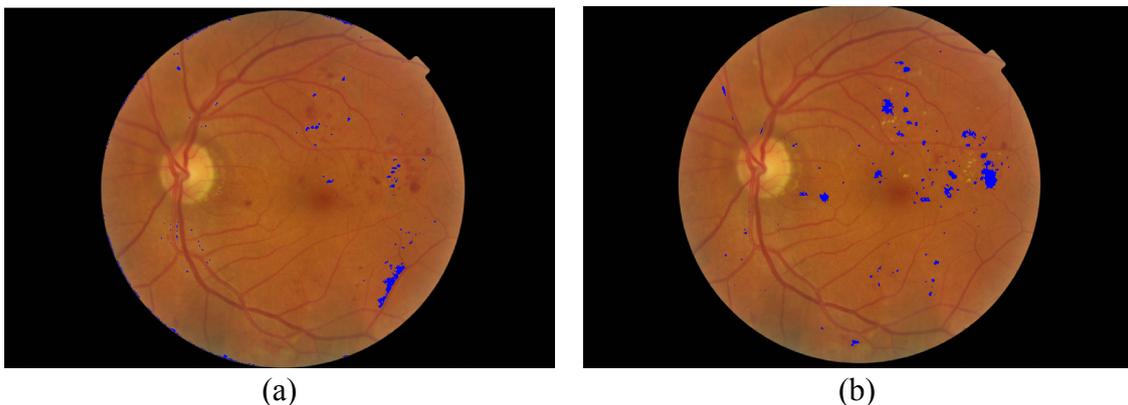


Figura 3.7 Ejemplo del resultado de la clasificación. (a) Resultado para la detección de EXs, donde las regiones clasificadas como lesión se muestran en azul superpuestas sobre la imagen original. (b) Resultado para la detección de LRs, donde las regiones clasificadas como lesión se muestran en azul superpuestas sobre la imagen original.

emplear esta propiedad para separarlos de las regiones de interés de la imagen y eliminarlos.¹³⁸

Para ello, en este trabajo se aplica el operador de bordes de Kirsch sobre la componente verde de las imágenes originales, donde los bordes aparecen más definidos. Como se ha comentado previamente, este operador se basa en la medida del gradiente de la imagen diferentes direcciones y proporciona un valor más elevado cuanto más fuerte sea el borde. Por lo tanto, umbralizando el resultado de este operador de bordes se consigue retener únicamente los bordes más fuertes.^{122, 138} Para tener en cuenta las diferencias entre las imágenes de la base de datos, se calcula el valor máximo de borde para cada imagen y el umbral se establece a un cierto porcentaje de este máximo. Por último, la imagen que se obtiene tras realizar esta umbralización se combina con la imagen resultante de la etapa de clasificación, de modo que se retengan únicamente las regiones clasificadas como lesión con bordes fuertes. En la Figura 3.8 se puede observar un ejemplo del resultado de aplicar esta etapa de postprocesado en una de las imágenes de la base de datos.

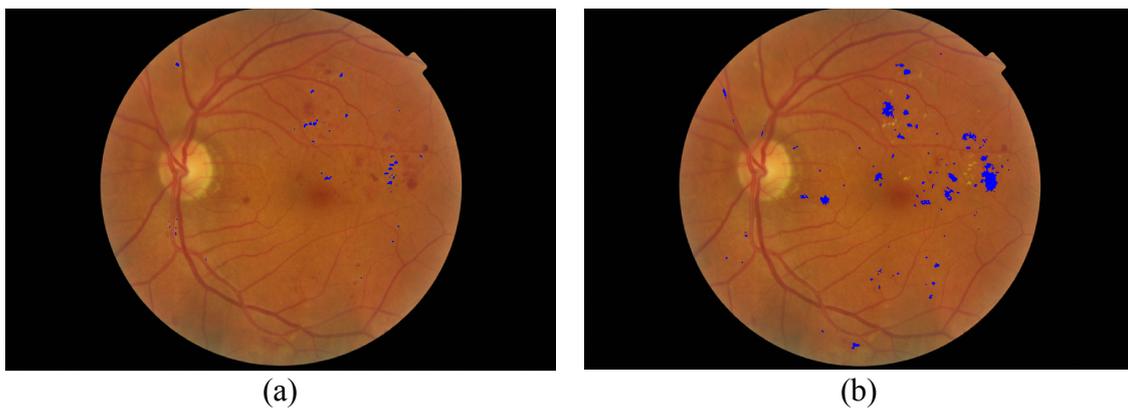


Figura 3.8 Ejemplo del resultado de la etapa de postprocesado. (a) Resultado para la detección de EXs, donde las regiones finalmente detectadas como lesión se muestran en azul superpuestas sobre la imagen original. (b) Resultado para la detección de LRs, donde las regiones finalmente detectadas como lesión se muestran en azul superpuestas sobre la imagen original.

Capítulo 4

Resultados

En este capítulo se muestran los resultados alcanzados siguiendo la metodología propuesta. En primer lugar, se presentan los resultados obtenidos para la detección de lesiones individuales: EXs y LRs. A continuación, se exponen los resultados respecto a la graduación de severidad de RD en base a las lesiones detectadas.

4.1 POBLACIÓN BAJO ESTUDIO

En el presente estudio se recogieron imágenes de 101 pacientes diabéticos con una edad media de 65 años (rango entre 20 y 86 años). De ellos el 55% eran varones, el 94% tenían DM tipo 2 y el 20% habían sido operados de cataratas previamente. Se adquirieron 585 imágenes pertenecientes a estos 101 pacientes. Estas imágenes corresponden a la captura de 3 imágenes por ojo en ambos ojos para 94 pacientes y 3 imágenes por ojo en 7 pacientes, para los cuales sólo fue posible adquirir las imágenes de un ojo. De estas imágenes, 393 (69 pacientes) pertenecen a sujetos con RD y 192 (32 pacientes) a sujetos diabéticos sin RD. Con el retinógrafo no midriático TopCon TRC-NW8 se capturaron 312 imágenes, con el retinógrafo midriático TopCon TRC-50IX se obtuvieron 69 imágenes y con el modelo TopCon TRC-50DX se adquirieron 204 imágenes.

De las 585 imágenes capturadas se seleccionaron 328 tras excluir las imágenes de mala calidad o con cicatrices de láser. De estas 328 imágenes, 153 fueron marcadas manualmente como pertenecientes a pacientes control (pacientes diabéticos sin RD) y 175 como pertenecientes a pacientes con RD en diversos estadios. Asimismo, la base de datos se dividió de forma pseudoaleatoria en un conjunto de entrenamiento y un conjunto de test. En el conjunto de entrenamiento se incluyeron 81 imágenes y el conjunto de test se conformó con 247 imágenes (153 de sujetos sin signos RD y 94 de

pacientes con RD). La única restricción impuesta a la hora de crear los conjuntos de entrenamiento y test fue que todas las imágenes del mismo paciente se incluyesen en el mismo grupo. Los datos del conjunto de imágenes seleccionadas para entrenamiento y test del sistema se muestran en la Tabla 4.1.

4.2 RESULTADOS PARA LA DETECCIÓN DE EXUDADOS DUROS

4.2.1 Fase de entrenamiento

En esta fase se trata de ajustar los parámetros de las distintas fases del método empleando para ello únicamente un subconjunto de las imágenes de la base de datos, el conjunto de entrenamiento formado por 81 imágenes.

En primer lugar, fue necesario determinar las características más significativas para la tarea de clasificación empleando RL paso a paso. Para la implementación de este algoritmo, se empleó el *software* IBM[®] SPSS[®] Statistics, versión 20. El método de RL necesitó 14 pasos para llegar al modelo final, en el que se incluyeron 10 características significativas. El orden de inclusión y eliminación de variables del modelo fue el

	Imágenes para entrenamiento	Imágenes para test	Total
Controles	0 (0)*	153 (29)*	153 (29)*
Casos	81 (18)*	94 (22)*	175 (40)*
Total	81 (18)*	247 (51)*	328 (69)*

*datos expresados en número de pacientes en lugar de en número de imágenes

Tabla 4.1 Tabla resumen de imágenes seleccionadas para entrenamiento y para test del sistema a validar.

siguiente:

- Paso 1. Desviación típica de la componente \hat{G} dentro de la región.
- Paso 2. Desviación típica de la componente \hat{B} alrededor de la región.
- Paso 3. Diferencia de color de la componente \hat{G} .
- Paso 4. Diferencia de color de la componente \hat{R} .
- Paso 5. Definición del borde de la región.
- Paso 6. Media de la componente \hat{G} alrededor de la región.
- Paso 7. Media de la componente \hat{G} dentro de la región.
- Paso 8. Eliminar Diferencia de color de la componente \hat{G} .
- Paso 9. Desviación típica de la componente \hat{R} alrededor de la región.
- Paso 10. Compacticidad de la región.
- Paso 11. Diferencia de color de la componente \hat{G} .
- Paso 12. Eliminar Diferencia de color de la componente \hat{R} .
- Paso 13. Diferencia de color de la componente \hat{B} .
- Paso 14. Valor de la componente \hat{B} en el centro de la región.

Aunque en este caso el algoritmo de RL se haya empleado únicamente para seleccionar un subconjunto óptimo de características y no como clasificador, se puede observar en la Figura 4.1 que la PR de los modelos creados a la hora de clasificar los datos de entrenamiento se incrementa en cada uno de los pasos.

A continuación, fue necesario determinar la configuración óptima para el clasificador MLP. Para ello se partió de las características seleccionadas mencionadas anteriormente, que se calcularon para las regiones candidatas extraídas del conjunto de entrenamiento (690 regiones pertenecientes a verdaderos EXs y 690 regiones pertenecientes a no EXs). Para determinar la configuración óptima del clasificador se empleó validación cruzada (*10-fold crossvalidation*) como estimador de la capacidad de generalización de la red. Para cada posible combinación de los parámetros de los clasificadores se han calculado la sensibilidad (SE_{val}), especificidad (ES_{val}) y precisión (PR_{val}) medias obtenidas sobre el conjunto de validación.

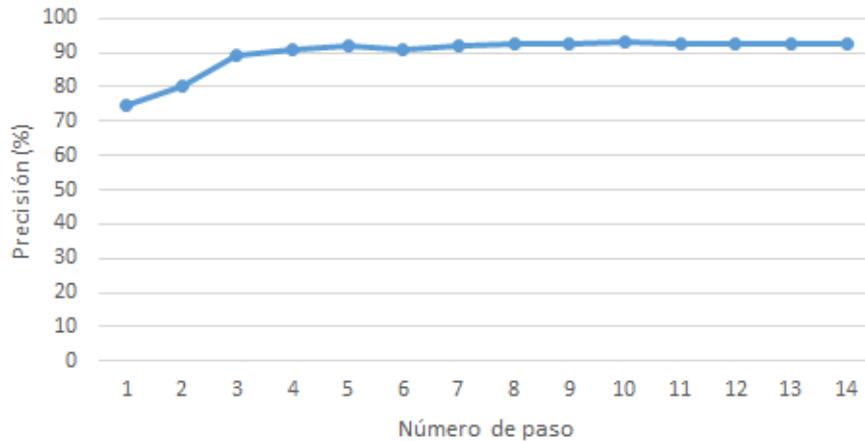


Figura 4.1 Evolución de la PR de los modelos de RL en cada uno de los pasos del algoritmo (EXs).

Como se comentó en el Capítulo 3, en este trabajo se ha diseñado una red MLP con tres capas de neuronas: una capa de entrada, una de salida y una única capa oculta. Además, para evitar el sobreajuste y mejorar la generalización de la red se empleó la técnica de regularización regida por el parámetro ν . El valor óptimo del número de neuronas de la capa oculta y el del parámetro ν se determinaron de forma experimental variando ambos parámetros en los siguientes rangos:

$$\begin{aligned} \text{número de nodos} &= \{1: 1: 50\} \\ \nu &= \{0: 0.1: 10\} \end{aligned} \quad (4.1)$$

En la Figura 4.1 y la Figura 4.2 se muestran los valores de PR_{val} en función del número de nodos en la capa oculta de la red y cada curva corresponde con un valor del parámetro ν . En la Figura 4.2 se muestra una visión global para algunos valores de ν , mientras que en la Figura 4.3 se muestran resultados más detallados para los valores de ν y número de nodos en la capa oculta para los cuales se obtuvieron los mejores valores de PR_{val} . El valor más elevado se ha señalado en esta gráfica con el símbolo ‘♦’.

Como se puede observar en la Figura 4.2, para valores muy bajos de ν (por ejemplo, $\nu=0$) o para valores muy elevados de ν (por ejemplo $\nu=6$ o $\nu=7$), se obtienen valores más bajos de PR_{val} . Para ν comprendidos entre 1 y 3 se obtienen valores de PR_{val} más elevados y con una variación similar. No obstante, y como se puede observar

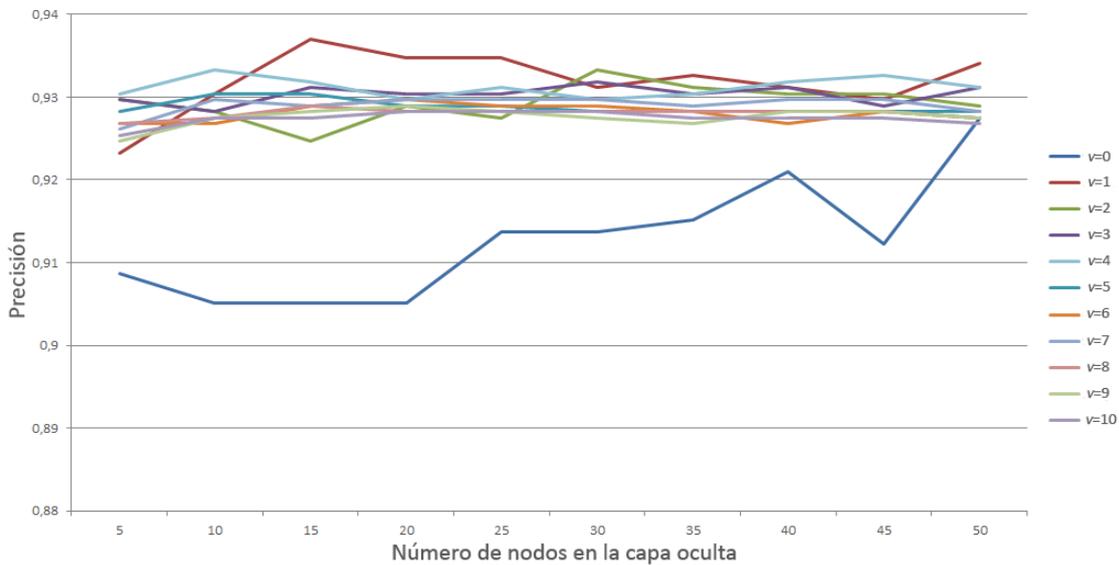


Figura 4.2 Variación de la PR_{val} sobre el grupo de validación para diferentes valores de v en función del número de nodos en la capa oculta de la red (visión general).

en la Figura 4.3, la curva correspondiente a $v=1.3$ presenta el valor más elevado de PR_{val} para 13 nodos en la capa oculta. Es por ello que se ha elegido esta combinación de parámetros para la red MLP. En este punto se obtuvieron los siguientes valores: $SE_{val}=95.22\%$, $ES_{val}=92.90\%$ y $PR_{val}=94.06\%$.

4.2.2 Resultados sobre el conjunto de test

Una vez seleccionadas las características más significativas y fijada la configuración de la red MLP, se ha comprobado el funcionamiento del método completo. Para ello se ha evaluado el comportamiento del método propuesto sobre las imágenes del conjunto de test (247 imágenes pertenecientes a 22 sujetos con RD y 29 sujetos de control). Este conjunto está formado por imágenes de diferente coloración, luminosidad y calidad y, además, presentan otras lesiones como EAs.

Los resultados se han obtenido empleando un criterio orientado a imagen. Empleando este criterio se estudia la capacidad del método para separar imágenes de

sujetos sanos de imágenes patológicas tomando como indicador de RD la presencia de EXs. Se miden la sensibilidad (SE_{im}) y especificidad (ES_{im}) y precisión (PR_{im}) promedio sobre el conjunto de test. Estas medidas se definen como:

$$SE_{im} = \frac{VP}{VP + FN} \quad (4.2)$$

$$ES_{im} = \frac{VN}{VN + FP} \quad (4.3)$$

$$PR_{im} = \frac{VP + VN}{VP + VN + FP + FN} \quad (4.4)$$

En estas ecuaciones, VP es el número de verdaderos positivos (imágenes patológicas identificadas por el sistema como patológicas), VN es el número de verdaderos negativos (imágenes no patológicas marcadas por el sistema como no patológicas), FP es el número de falsos positivos (imágenes no patológicas marcadas por el sistema como patológicas) y FN es el número de falsos negativos (imágenes patológicas identificadas por el sistema como no patológicas).

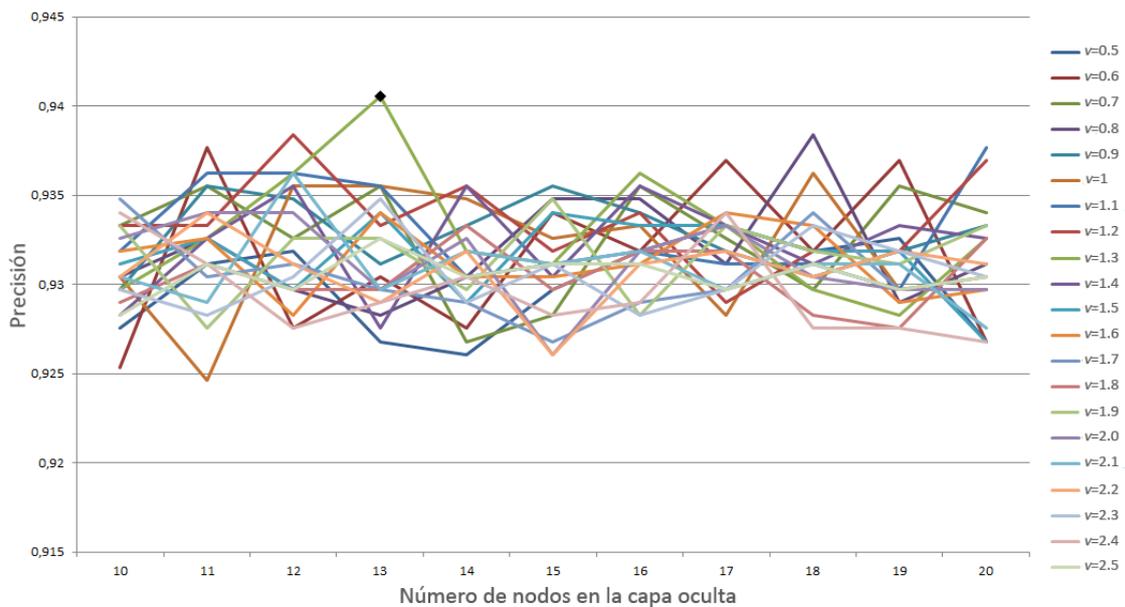


Figura 4.3 Variación de la PR_{val} sobre el grupo de validación para diferentes valores de v en función del número de nodos en la capa oculta de la red (visión detallada). El punto de mayor PR_{val} se ha señalado con ‘◆’.

Con estas definiciones, los valores obtenidos en el conjunto de test alcanzaron $SE_{im}=75.0\%$, $ES_{im}=64.71\%$ y $PR_{im}=69.67\%$. Empleando únicamente imágenes de polo posterior, los resultados obtenidos fueron $SE_{im}=82.76\%$, $ES_{im}=37.25\%$ y $PR_{im}=53.75\%$.

Los resultados se han medido también empleando un criterio orientado a lesión. En este caso se han medido la sensibilidad (SE_{les}) y el valor predictivo positivo (VPP_{les}). Estos estadísticos se definen como:

$$SE_{les} = \frac{VP}{VP + FN} \quad (4.5)$$

$$VPP_{les} = \frac{VP}{VP + FP} \quad (4.6)$$

Con el criterio orientado a lesión, VP representa el número de píxels pertenecientes a EXs detectados correctamente en la imagen, FN representa el número de píxels pertenecientes a EXs que no han sido detectados y FP es el número de píxels de fondo en la imagen que han sido incorrectamente detectados como EXs. Para la detección de EXs, se alcanzó una SE_{les} entre 0% y 99.74% (promedio 31.28%) y un VPP_{les} entre 0% y 100% (promedio 45.53%). Entre las imágenes del polo posterior, la SE_{les} entre 0% y 98.18% (promedio 36.14%) y el VPP_{les} está entre 0% y 100% (promedio 54.78%).

4.3 RESULTADOS PARA LA DETECCIÓN DE LESIONES ROJIZAS

4.3.1 Fase de entrenamiento

Al igual que en el caso de EXs, en la fase de entrenamiento para la detección de LRs fue necesario ajustar los parámetros de las distintas fases del método. Para ello se emplearon las 81 imágenes del conjunto de entrenamiento.

En primer lugar, fue necesario determinar las características más significativas para

la clasificación de LR_s empleando RL paso a paso. Al igual que en el caso de EX_s, se empleó IBM[®] SPSS[®] Statistics versión 20 para el cálculo de las características más adecuadas para la tarea de clasificación. En este caso se necesitaron 20 pasos para llegar al modelo final, en el que se incluyeron las 18 características más significativas para la tarea de clasificación. El orden de inclusión y eliminación de variables del modelo fue el siguiente:

- Paso 1. Entropía de la región en la componente \hat{B} .
- Paso 2. Desviación típica de la componente \hat{B} alrededor de la región.
- Paso 3. Desviación típica de la componente \hat{G} dentro de la región.
- Paso 4. Media de la componente \hat{B} dentro de la región.
- Paso 5. Relación de aspecto de la región.
- Paso 6. Desviación típica de la componente \hat{G} alrededor de la región.
- Paso 7. Media de la componente \hat{R} alrededor de la región.
- Paso 8. Entropía de la región en la componente \hat{G} .
- Paso 9. Desviación típica de la componente \hat{B} dentro de la región.
- Paso 10. Diferencia de color de la componente \hat{B} .
- Paso 11. Media de la componente \hat{R} dentro de la región.
- Paso 12. Definición del borde de la región.
- Paso 13. Compacticidad de la región.
- Paso 14. Longitud del eje mayor de la región.
- Paso 15. Excentricidad de la región.
- Paso 16. Valor de la componente \hat{G} en el centro de la región.
- Paso 17. Media de la componente \hat{G} alrededor de la región.
- Paso 18. Diferencia de color de la componente \hat{R} .
- Paso 19. Eliminar Media de la componente \hat{R} dentro de la región.
- Paso 20. Diferencia de color de la componente \hat{G} .

En la Figura 4.4 se puede observar como la PR de los modelos creados en cada uno de los pasos se va incrementando hasta la construcción del modelo final.

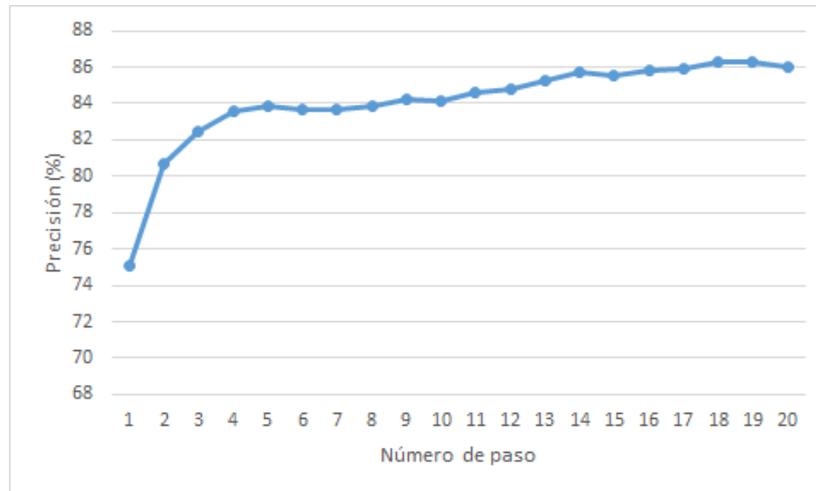


Figura 4.4 Evolución de la PR de los modelos de RL en cada uno de los pasos del algoritmo (LRs).

A continuación fue necesario determinar la configuración óptima del clasificador MLP. Para ello se emplearon únicamente las imágenes del conjunto de entrenamiento. En este caso, se parte de las características seleccionadas calculadas para 1460 regiones pertenecientes a verdaderas LR y 1460 regiones pertenecientes a no LR, todas ellas obtenidas tras la segmentación de las imágenes del conjunto de entrenamiento. Al igual que en el caso de EXs, se empleó validación cruzada (*10-fold crossvalidation*) y se calcularon SE_{val} , ES_{val} y PR_{val} para cada posible combinación de los parámetros del clasificador. En este caso, el número de nodos en la capa oculta y el valor del parámetro ν se variaron conjuntamente en el siguiente rango:

$$\begin{aligned} \text{número de nodos} &= \{1: 1: 50\} \\ \nu &= \{0: 0.1: 10\} \end{aligned} \quad (4.5)$$

En las Figuras 4.5 y 4.6 se puede observar la evolución de PR_{val} para diferentes valores del número de nodos en la capa oculta y del parámetro de regularización ν . En la Figura 4.5 se muestra una visión general para un rango amplio de valores de ν , mientras que en la para Figura 4.6 se muestran con más detalle los rangos de valores de ν y el número de nodos en la capa oculta para los que se obtuvieron valores más elevados de PR_{val} .

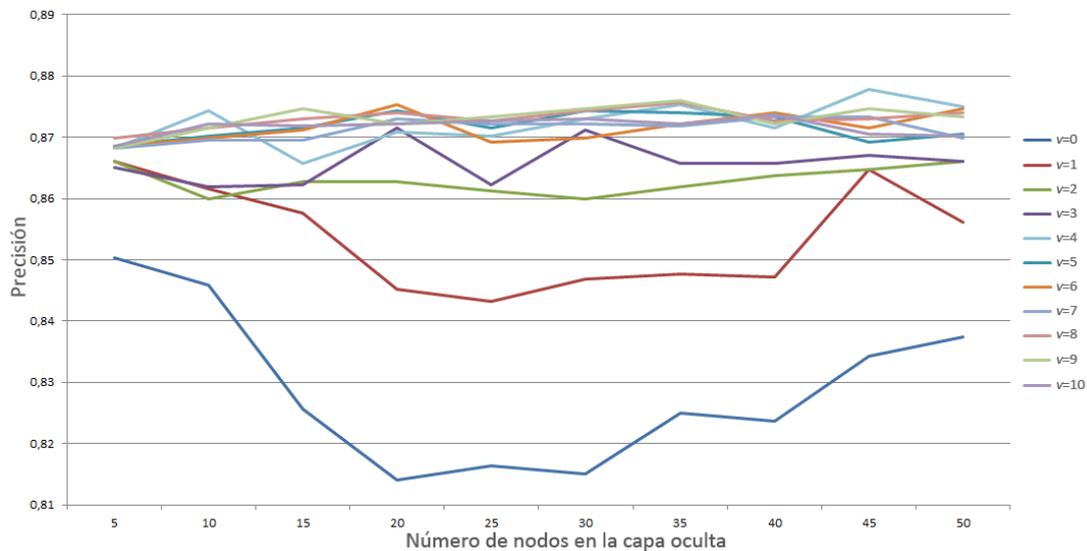


Figura 4.5 Variación de la PR_{val} sobre el grupo de validación para diferentes valores de ν en función del número de nodos en la capa oculta de la red (visión general).

En la Figura 4.5 se puede observar que, para valores pequeños de ν (entre $\nu=0$ y $\nu=3$) los valores de PR_{val} se reducen. Para los valores de ν comprendidos entre 4 y 6, se obtienen valores de PR_{val} más elevados y con variaciones similares (Figura 4.6). No obstante, se ha observado que la curva correspondiente a $\nu=5$ presenta los valores más elevados de PR_{val} para 48 nodos en la capa oculta. Por lo tanto, ésta ha sido la configuración escogida de la red MLP para la detección de LRs. En este punto se obtuvieron $SE_{val}=89.32\%$, $ES_{val}=86.71\%$ y $PR_{val}=88.01\%$.

4.3.2 Resultados sobre el conjunto de test

Tras determinar los parámetros del algoritmo, se evaluó el comportamiento del método propuesto sobre las imágenes del conjunto de test (247 imágenes pertenecientes a 22 sujetos con RD y 29 sujetos de control). Como se ha comentado previamente, este conjunto de imágenes se compone de imágenes de diferente calidad y con diferentes tipos de lesiones. Para evaluar los resultados del método en la detección de LRs, se empleó también un criterio orientado a imagen. Se calcularon la SE_{im} , ES_{im} y PR_{im}

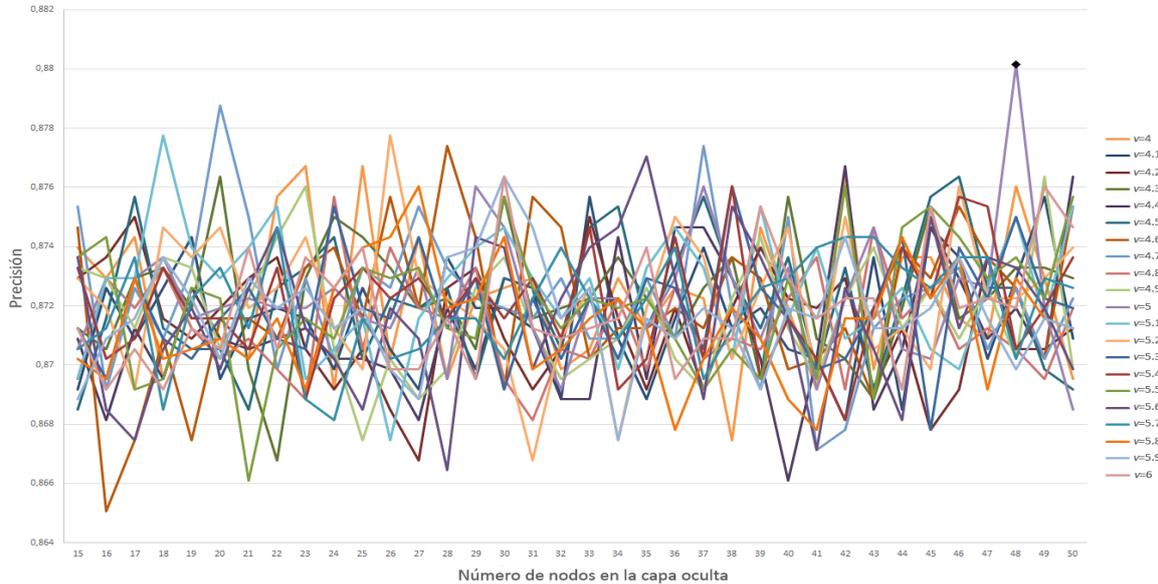


Figura 4.6 Variación de la PR_{val} sobre el grupo de validación para diferentes valores de ν en función del número de nodos en la capa oculta de la red (visión detallada). El punto de mayor PR_{val} se ha señalado con ‘♦’.

promedio sobre el conjunto de test. Los resultados obtenidos en la detección de LRs alcanzaron valores de $SE_{im}=85.19\%$, $ES_{im}=30.07\%$ y $PR_{im}=45.12\%$. Asimismo, se calcularon estas medidas teniendo en cuenta únicamente imágenes de polo posterior, obteniéndose valores de $SE_{im}=80.00\%$, $ES_{im}=13.73\%$ y $PR_{im}=38.27\%$. En el caso de LRs, también se midieron los resultados empleando un criterio orientado a lesión, de acuerdo con las ecuaciones 4.5 y 4.6. Para la detección de LRs, se alcanzó una SE_{les} entre 0% y 100% (promedio 44.93%) y un VPP_{les} entre 0% y 100% (promedio 47.86%). Entre las imágenes del polo posterior, la SE_{les} encontrada se situó entre 0% y 100% (promedio 50.05%) y el VPP_{les} entre 0% y 100% (promedio 50.70%).

4.4 RESULTADOS PARA LA CLASIFICACIÓN DE GRAVEDAD DE RETINOPATÍA DIABÉTICA

En una última fase del trabajo se trató de establecer el estadio de gravedad de RD

de los pacientes estudiados teniendo en cuenta las lesiones detectadas (EXs y LRs) en los tres campos capturados por ojo. Las 247 imágenes seleccionadas para el grupo de test, tras excluir las de mala calidad o con cicatrices de láser, pertenecían a 91 ojos. De ellos, 57 fueron marcados manualmente como normales, sin RD y 34 como patológicos, con algún grado de RD.

La comparación entre la clasificación manual y automática por ojo se muestra en la Tabla 4.2. Asimismo, en la Tabla 4.3 esta comparación es expresada en términos de paciente. Como se puede observar en estas tablas, de los 57 ojos marcados como normales el sistema automático interpretó 23 como normales y 34 como patológicos. Los 34 ojos con RD fueron detectados correctamente por el sistema. Del total de ojos, 34 fueron VPs, 34 FPs, 23 VNs y 0 FNs. Se calcularon la SE_{im} , ES_{im} y PR_{im} del sistema para detectar los ojos con patología. De esta forma se obtuvieron una $SE_{im}= 100\%$, $ES_{im}= 40.35\%$ y $PR_{im}= 62.64\%$.

El número de pacientes clasificados por el sistema como normales siendo patológicos (FN) fue de cero, mientras los pacientes clasificados como patológicos siendo realmente normales (FP) fueron 20. Por lo tanto, ningún paciente con RD fue clasificado como normal por el sistema. Se pudo observar que los FPs se debieron, fundamentalmente, a la detección incorrecta de algunas zonas de la imagen como lesión. En el caso de EXs, los FPs detectados fueron, principalmente, reflejos de la membrana limitante interna, sobretodo a nivel yuxtapapilar y en retinas jóvenes. En el caso de las LRs, se detectaron incorrectamente como lesión el final de algunos vasos y pequeños cambios en el epitelio pigmentario, especialmente en fondos atigrados.

INTERPRETACIÓN AUTOMÁTICA	INTERPRETACIÓN POR ESPECIALISTA (número de ojos)		
	NORMAL	PATOLÓGICO	TOTAL
NORMAL	23	0	23
PATOLOGICO	34	34	68
TOTAL	57	34	91

Tabla 4.2 Detección de ojos con RD de manera manual frente a detección automática.

INTERPRETACIÓN AUTOMÁTICA	INTERPRETACIÓN POR ESPECIALISTA (número de pacientes)		
	NORMAL	PATOLÓGICO	TOTAL
NORMAL	9	0	9
PATOLOGICO	20	22	42
TOTAL	29	22	51

Tabla 4.3 Detección de pacientes con RD de manera manual frente a detección de pacientes con RD de forma automática.

En cuanto a la graduación de severidad por paciente, de acuerdo con los resultados mostrados en la Tabla 4.3 se obtuvieron una $SE_p=100\%$, $ES_p=31.03\%$ y $PR_p=60.78\%$. Asimismo, se puede evaluar la probabilidad de que un paciente etiquetado como patológico fuera realmente un paciente con RD, valor predictivo positivo (VPP_p), que en este caso fue de 52.38% y la probabilidad de que un paciente etiquetado como normal no tuviera realmente RD, valor predictivo negativo (VPN_p), que fue del 100%. Expresando los resultados por paciente, el método fue capaz de detectar correctamente pacientes con RD en el 100% de los casos, y los pacientes sin RD en el 31.03%, presentando el método una PR_p de 60.78%.

Finalmente, en relación a la graduación de severidad de la RD de un paciente respecto a la graduación mencionada en apartado 3.4 (no derivable, derivable de forma ordinaria o derivable de forma preferente), los resultados se presentan en la Tabla 4.4. La SE_p del sistema para detectar los casos derivables fue de 78.57%. Tan sólo tres pacientes marcados como derivables de forma manual fueron etiquetados como no derivables por el sistema, y de ellos únicamente un paciente sería clasificado como “derivable de forma preferente” (Tabla 4.5).

AUTOMÁTICO	MANUAL			TOTAL (n)
	NO DERIVABLE	ORDINARIO	PREFERENTE	
NO DERIVABLE	12	2	1	15
ORDINARIO	19	6	1	26
PREFERENTE	6	2	2	10
TOTAL	37	10	4	51

Tabla 4.4 Graduación de pacientes con RD no derivable, derivable de forma ordinaria o derivable de forma preferente de manera manual frente a graduación de pacientes con RD de forma automática.

AUTOMÁTICO	MANUAL		
	NO DERIVABLE	DERIVABLE	TOTAL (n)
NO DERIVABLE	12	3	15
DERIVABLE	25	11	36
TOTAL	37	14	51

Tabla 4.5 Graduación de pacientes con RD derivable o no derivable de forma manual frente a graduación de pacientes de forma automática.

La graduación de la severidad de la RD en un paciente se realizó también empleando un sólo campo por ojo (centrado en polo posterior). Para comparar los resultados con el empleo de los tres campos se utilizó un análisis basado en tablas de contingencia. Como se puede observar en la Figura 4.7, utilizando los tres campos se producen más aciertos a la hora de determinar el grado de severidad de la RD en un paciente. No obstante, la diferencia entre ambos casos no es estadísticamente significativa ($\chi^2=1.740$, $p=0.187 > 0.01$).

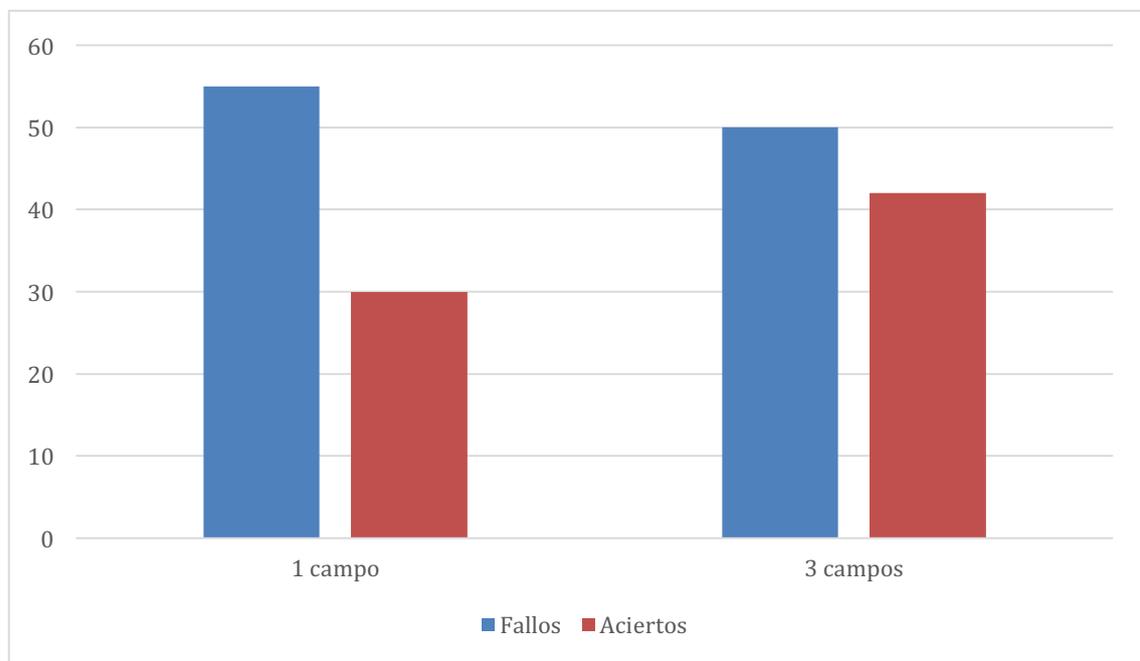


Figura 4.7 Gráfico de barras comparativo entre el uso de un solo campo frente a tres campos. Los aciertos vienen representados por la barra roja y los fallos por la barra azul.

Capítulo 5

Discusión

En este trabajo se ha tratado de detectar de forma automática lesiones asociadas a la RD en retinografías. Para ello se ha propuesto un método automático basado en diversas técnicas de procesado de imágenes médicas aplicadas sobre retinografías. Dicho método se evaluó sobre un conjunto de imágenes independiente y con características muy variables para verificar su robustez y su posible aplicación en la práctica clínica. Se incluyeron imágenes captadas con los diferentes retinógrafos, resoluciones y diferentes características de color y luminosidad. Asimismo, la base de datos contaba con imágenes de diferentes niveles de severidad de RD, incluyendo distintos tipos de lesiones, como HEMs, MAs, EXs, EAs e incluso neovascularización. En este capítulo se analizarán la metodología empleada y los resultados obtenidos. Asimismo, se detallarán las ventajas y limitaciones de los métodos propuestos en relación a otros trabajos que se pueden encontrar en la literatura científica.

5.1 CREACIÓN DE BASE DE DATOS Y PROTOCOLO DE CAPTURA

5.1.1 Protocolo de captura

La captura de las imágenes, se llevó a cabo mediante el empleo de tres retinógrafos distintos, dos de ellos midriáticos (TopCon TRC-50IX y TopCon TRC-50DX) y uno de ellos no midriático (TopCon TRC-NW8). Debido a su mayor FOV, las imágenes captadas con los retinógrafos midriáticos cubren un área mayor de retina y los detalles de la imagen aparecen más grandes. Por el contrario, las imágenes captadas con el retinógrafo TopCon TRC-NW8 muestran, generalmente, un mayor contraste y calidad. La resolución de las imágenes varió según el retinógrafo empleado. El modelo TopCon TRC-50DX posee una resolución de 3036×2588 píxels, el modelo TopCon TRC-NW8

una resolución de 3216×2136 píxels y el modelo TopCon TRC-50IX una resolución de 3008×2000 píxels. Estas resoluciones superan las exigidas para los sistemas de cribado en RD²¹⁴ y las empleadas en las bases de datos públicas.^{201, 215, 216} Además, cabe destacar que este tipo de imágenes de alta resolución han sido empleadas para la validación de los programas de detección automática ya comercializados.^{77, 190}

Es necesario mencionar que el uso de retinografías para el cribado de RD ha sido utilizado en diversas poblaciones como alternativa al cribado convencional mediante oftalmoscopia indirecta por parte del especialista.^{101, 105} Se ha demostrado que es una herramienta eficaz siempre que el protocolo de captura esté bien definido y la interpretación de la imagen la realice personal entrenado y cualificado.⁹¹ En este trabajo se podría plantear este hecho como una limitación. A pesar de que las imágenes fueron recogidas por la misma persona y ésta era especialista en oftalmología, no contaba con una cualificación certificada. En cierto sentido, la calidad de las imágenes puede verse afectada por una captura inadecuada.²¹⁷

Por otra parte, en los últimos años se han propuesto diversos protocolos de captura para el cribado y el establecimiento del estadiaje de la RD, cada uno con una serie de ventajas e inconvenientes. En este trabajo el protocolo de captura se basó en el propuesto por la JVN puesto que el objetivo final era conseguir definir el grado de RD mediante las retinografías de cada paciente, determinando si el paciente era derivable de forma ordinaria, preferente o no derivable. Para ello, el uso de un solo campo parecía insuficiente.¹⁹⁹ El protocolo de la JVN de tres campos está validado para este fin frente al *gold standard* en investigación clínica de siete campos del ETDRS.⁸⁸ No obstante, la mayoría de los autores han empleado una sola imagen por ojo o dos imágenes por ojo para la validación de los programas ya comercializados. Este es el caso del programa de la Universidad de Iowa, *IDx-DR*¹⁹² (una imagen) o de los sistemas *iGrading*¹⁹¹ (Escocia) o *Retmarker*¹⁹⁵ (Portugal) que utilizan dos imágenes. Estos sistemas son capaces de diferenciar los pacientes derivables de los no derivables. Sin embargo, ninguno es capaz de graduar la RD. El caso extremo de uso de una única retinografía ofrece una mejora en la calidad de la imagen y el número de pacientes evaluados.⁴⁴ No obstante, tiene el inconveniente de que los valores de SE obtenidos son menores que con el uso de los 7

campos estándar. Por ello en este trabajo se optó por el uso de tres campos. No obstante, los resultados obtenidos indican que la adición de uno o dos campos al campo central no mejora los resultados. Asimismo, dado que los campos se superponen entre ellos, existe además el problema del solapamiento. Al incluir retinografías donde una región de la retina es fotografiada en dos campos diferentes, se deberían incluir técnicas de registrado y fusión de imágenes para no contar la misma lesión dos veces,²¹⁸ lo que supondría aumentar la complejidad del sistema. Nuevas estrategias diagnósticas como los retinógrafos de campo amplio, podrían resolver este problema al capturar un área retiniana mayor mediante la realización de una sola fotografía. Recientes estudios demuestran sus beneficios sobre el uso de los retinógrafos convencionales reduciendo el número de imágenes no graduables y aumentando la identificación de lesiones sugestivas de RD incluyendo lesiones periféricas.⁹⁸ Sin embargo, a día de hoy, su elevado coste hace difícil su implementación en el Sistema Nacional de Salud para los programas de cribado de RD. No existen en el mercado programas automáticos de cribado desarrollados para estos equipos aún, aunque sin duda será el paso a seguir a medida que estos sistemas se vayan incorporando en la práctica clínica diaria.

Por lo tanto, el protocolo de captura del ETDRS²⁹ y el de la JVN⁸⁸ son apropiados para el cribado con análisis manual por el especialista y permiten dar una graduación de severidad. No obstante, los resultados de este estudio indican que, para el análisis automático, sería más adecuado la captura de una sola imagen por ojo (polo posterior) o la captura de dos imágenes por ojo siguiendo el protocolo de EURODIAB¹⁰⁵ (una centrada en mácula, el centro del DO marca el límite nasal de la imagen, y otra nasal, donde el borde temporal de la imagen se encuentra a un diámetro del borde temporal del disco), evitando así el problema del solapamiento.

Finalmente, cabe mencionar que en este estudio se ha querido desarrollar un método válido para todas las imágenes obtenidas en la práctica clínica. Por ello, en la base de datos empleada se han incluido imágenes con diferentes resoluciones, niveles de iluminación y signos patológicos. En este sentido, muchos de los estudios publicados no emplean imágenes de la práctica clínica real sino imágenes modelo de alta calidad recogidas en las diferentes bases de datos públicas.^{201, 215, 216, 219} En este estudio se ha

querido desarrollar un método válido para las imágenes obtenidas en la práctica clínica, que son imágenes con diferentes resoluciones y calidades. Los resultados obtenidos, por lo tanto, se vieron influenciados por esta variabilidad.

5.1.2 Calidad

Existen diferentes métodos propuestos para evaluar la calidad de una imagen.^{196, 220} Según Niemeijer et al.²¹⁷ verificar la calidad de la imagen es un prerrequisito antes del desarrollo de cualquier sistema automático de cribado. La mayoría de los sistemas de detección automática comercializados poseen ya la capacidad de determinar, automáticamente, cuando una imagen es de mala calidad.¹⁸⁷ En ese caso, esa imagen no sería graduada y debería ser tomada nuevamente para conseguir una de buena calidad o, en el caso de que esta toma no fuera posible, el paciente debería ser derivado al especialista para su graduación manual.

Se sabe que imágenes con una calidad inadecuada pueden ser identificadas erróneamente.¹⁹⁶ Durante la adquisición, este problema suele deberse a opacidad de medios, principalmente catarata, pero también otros factores pueden influir como la falta de colaboración del paciente al molestarle la luz, la falta de dilatación o el desenfoque por parte de la persona que captura la retinografía.

La prevalencia de imágenes no graduables varía de unos estudios a otros, y va desde 4.2% al 26.1%.^{189, 191, 221} Estas cifras dependen, generalmente, del número de campos fotografiados, del uso de dilatación o de la manera de definir una imagen como no graduable. Se puede definir la calidad de la retinografía en base a dos aspectos: la nitidez de la imagen y la definición del campo. La nitidez de la imagen se considera apropiada si los vasos maculares se visualizan adecuadamente, mientras la correcta definición del campo incluye un FOV de 45°-50° incluyendo el DO y al menos dos diámetros de disco alrededor de la fovea, en el caso de la retinografía de polo posterior.²²² Para otros autores, y de una forma más general, una imagen es considerada no graduable cuando más de la mitad de la imagen está borrosa.¹⁸⁹

En el presente trabajo el número de imágenes no graduables fue de 10.7%, encontrándose esta cifra entre los valores mencionados en otros estudios.^{189, 191, 221} Se consideraron fotografías que no podían ser graduadas aquellas en las que, bien por la mala calidad de la imagen o porque eran demasiado oscuras (como consecuencia de una hemorragia vítrea o cualquier otra alteración), no era posible determinar la presencia o ausencia de lesiones. Aquellas imágenes marcadas como “no graduables” fueron excluidas del análisis. Sólo las imágenes con calidad suficiente para permitir su interpretación se emplearon para validar el método.

Entre las causas de imágenes no graduables se encuentra la miosis. A pesar de la administración de colirio de tropicamida 10 mg/ml a todos los pacientes, en muchos de ellos la dilatación fue insuficiente, adquiriéndose imágenes oscuras o con artefactos por la miosis (Figura 5.1). El uso de fármacos midriáticos es controvertido. La midriasis mejora la calidad de la imagen, pero hay que sopesar el riesgo para el paciente, principalmente el riesgo de que se produzca un glaucoma agudo por cierre angular.¹¹⁰ Aunque la mayoría de los estudios apoyan la dilatación en el cribado automático de RD, Hansen et al. puntualizan que, al mejorar la calidad de la imagen, el uso de dilatación mejora la SE pero aumenta el número de FPs en la detección.¹⁰⁹ El uso de retinógrafos no midriáticos sin dilatación del paciente pueden compensar la leve disminución de la SE con el mayor número de pacientes que cumplirían el cribado de RD. No obstante, el

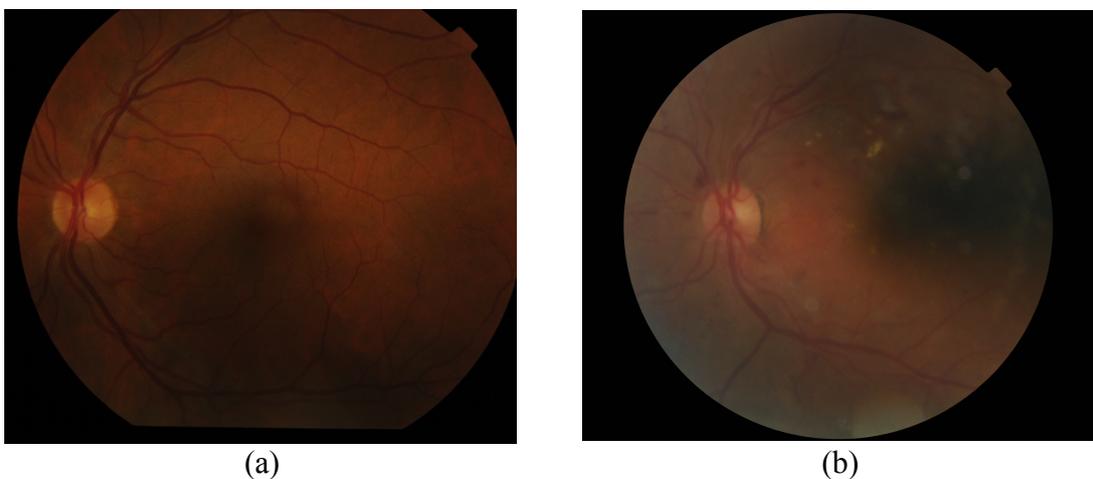


Figura 5.1 Ejemplos de retinografías de mala calidad por falta de dilatación.

British National Screening Programme recomienda el uso de retinógrafos no midriáticos usando dilatación.⁴⁴

Al tratarse de una población envejecida, la presencia de opacidades de medios, como la catarata, fue otro de los motivos de mala calidad de imagen (Figura 5.2.). A diferencia de otros estudios, el incluir un tercer campo por ojo, aumentó el número de imágenes no graduables, puesto que la imagen temporal superior es más difícil de adquirir, requiriendo mejor dilatación y mayor colaboración por parte del paciente. En la Figura 5.3 se muestran algunos ejemplos de retinografías poco nítidas en la adquisición de este campo.

5.1.3 Marcaje de las imágenes

Una vez realizada la captura y selección de las imágenes, se realizó el marcaje manual de las mismas mediante el programa Adobe® Photoshop® CS5.1. Se marcó manualmente el borde y el área de los EXs y LRs presentes en cada retinografía. Esta tarea es costosa y requiere mucho tiempo y esfuerzo, por lo que fue una sola oftalmóloga la que realizó el marcaje manual de las imágenes. En muchos otros estudios de la literatura se utiliza la misma aproximación.^{158, 194, 223} Las imágenes dudosas se

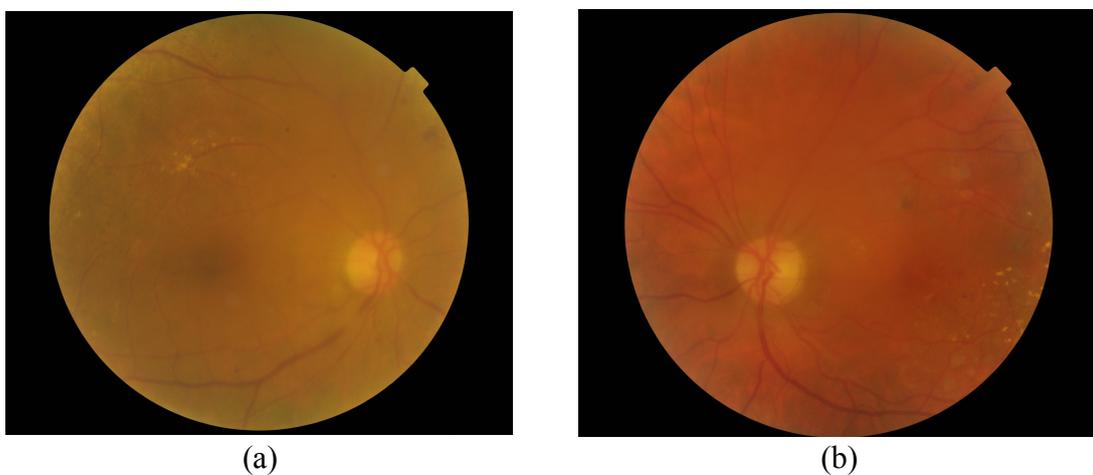


Figura 5.2 Ejemplos de retinografías de mala calidad por falta de transparencia de medios.

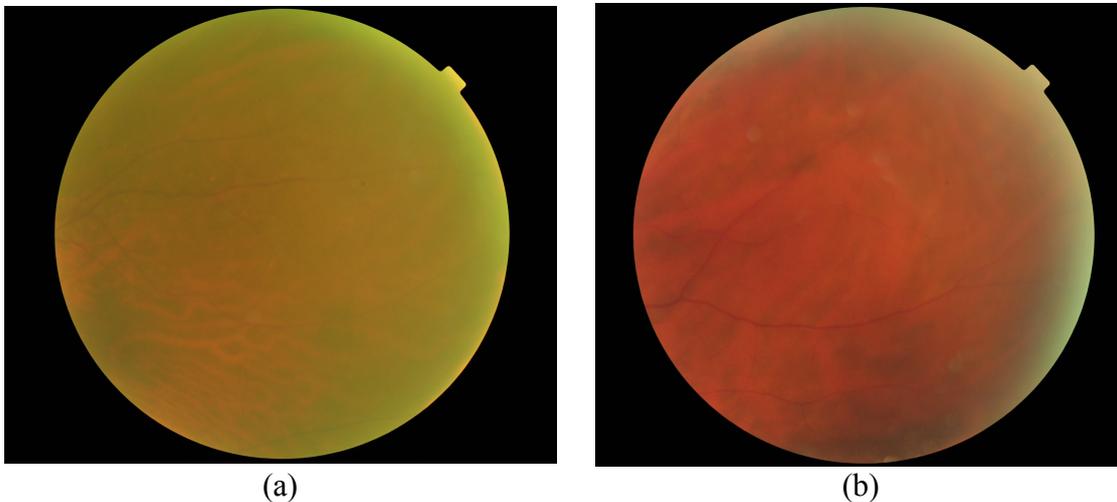


Figura 5.3 Ejemplos de retinografías de mala calidad en la adquisición del campo temporal superior.

comentaron con un segundo oftalmólogo aunque éste no realizó ningún marcaje. Existen algunos estudios en los que el marcaje manual de las imágenes se realiza por parte de dos o más oftalmólogos. En estos trabajos, si la opinión de los oftalmólogos no coincide en algún caso, se busca una solución conjunta o la opinión de un experto adicional.^{162, 165, 191, 192} En trabajos futuros, sería deseable tener en cuenta la variabilidad inter-observador¹¹² llegando a un consenso entre varios expertos para la localización de las lesiones en las imágenes, evitando así un posible sesgo en este sentido.

5.1.4 Estadiaje de la enfermedad

En este trabajo se propuso la captura de tres campos por ojo, al igual que el protocolo de la JVN,¹⁰¹ para llevar a cabo un estadiaje final del paciente. En este sentido es necesario mencionar en primer lugar que los protocolos establecidos, entre ellos el *gold standard* de 7 campos en estereopsis del ETDRS,²⁹ no hacen referencia al análisis automático sino al análisis manual de las imágenes.

En cuanto a la graduación de severidad, uno de los estándares más aceptados a nivel mundial es la clasificación de Airlie House modificada.²⁹ En esta clasificación

además de LRs y EXs, se valora la existencia de EAs, IRMAS, arrosamientos y estrechamiento venoso, *loops* y envainamiento venoso, estrechamiento y envainamiento arteriolar, cruces arteriovenosos, neovascularización, proliferación fibrosa, hemorragia vítrea, cicatrices de láser y EMD. A día de hoy, los sistemas comercializados de análisis automático no analizan todos estos signos, sino que se basan en la identificación únicamente de LRs o LRs y EXs. Una excepción es el caso del sistema IDx-DR, que detecta también EAs y neovasos.¹⁹²

Algunos autores han empleado también una clasificación alternativa, la clasificación MESSIDOR,²⁰¹ para determinar el estadio de gravedad de RD en las imágenes.^{164, 165} En dicha clasificación se establecen cuatro grados de severidad teniendo en cuenta los MAs y las HEMs detectadas en la retinografía. Si no se detecta ninguna LR, se obtendría un grado 0. El grado 1 correspondería a la detección de 5 MAs o menos y ninguna HEM. El grado 2, a la identificación de entre 5 y 15 MAs, o a la identificación de menos de 5 HEMs. Por último, el grado 3 vendría dado por la detección de más de 15 MAs o 5 HEMs o más. La limitación en los estudios basados en la clasificación MESSIDOR radica en que únicamente se tienen en cuenta las LRs y, además, no se detecta el grado de RDP.^{164, 165}

Cabe mencionar que los sistemas de detección automática existentes en el mercado no son capaces aún de establecer una graduación de severidad. Esto puede ser debido, en parte, a que actualmente no son capaces de detectar automáticamente todos los signos que aparecen en el FO del paciente diabético. Por otra parte, existe el problema del solapamiento si se emplean más de dos campos en el cribado automático. Por el contrario, si se analizasen sólo uno o dos campos, existiría también el peligro de no detectar signos importantes en las zonas no fotografiadas.

Un sistema capaz de ir un paso más allá, detectando no sólo paciente derivable de no derivable, sino también el tiempo de derivación adecuado para cada paciente, sería un avance en el campo de los sistemas automáticos. En este sentido, el *UK National Screening Committee*⁴⁴ establece el tiempo objetivo en cuanto a la derivación urgente de un paciente en inferior a dos semanas. En este sistema, se define como paciente

derivable de manera urgente aquel que posea RDP (R3A) con o sin EMD (R3AM0, R3AM1). En cuanto a la derivación de forma ordinaria, se marca un objetivo inferior a trece semanas, siendo un paciente derivable de forma ordinaria aquel que posea RDNP en estado preproliferante (R2), tenga o no EMD, o RDNP leve-moderada (R1), siempre que posea EMD (R2M0, R2M1, R1M1).⁴⁴ La identificación de los pacientes derivables según su grado de RD era uno de los objetivos marcados en este trabajo. Sin embargo, los resultados de PR obtenidos no han sido suficientes como para poder emplear el sistema propuesto en la graduación de la RD. En este sentido, sería necesario mejorar la detección tanto de EXs como de LR. Asimismo, sería conveniente incluir la detección de EMD o de neovascularización para poder dar una graduación adecuada e identificar a los pacientes derivables que necesiten tratamiento.

5.2 ANÁLISIS DE LA METODOLOGÍA PROPUESTA Y DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS

El método propuesto para el análisis automático de retinografías se ha basado en diferentes etapas de procesado. En las siguientes secciones se analizarán los resultados intermedios obtenidos en cada una de ellas, tanto en la etapa común de preprocesado, como en las tareas de detección de EXs y LR.

5.2.1 Preprocesado

La primera etapa del método propuesto ha sido una etapa de preprocesado, común en la detección de EXs y LR. Puesto que existe una gran variabilidad de las características de color, luminosidad y contraste entre las imágenes incluidas en la base de datos, es necesario incluir una etapa de procesado que disminuya la influencia de estos factores. El método propuesto trata de normalizar el fondo de las retinografías y mejorar el contraste de los elementos presentes en las mismas (estructuras oculares y lesiones), tal y como se observa en la Figura 5.4 (a-d). No obstante, debido a factores

como la iluminación de las imágenes, las características anatómicas de la retina y la reflectividad de los diferentes tejidos, en algunas imágenes este preprocesado resulta menos efectivo, como se puede ver en los ejemplos de la Figura 5.4 (e-h). Esto provoca que las imágenes sigan mostrando cierta variabilidad incluso después de esta primera

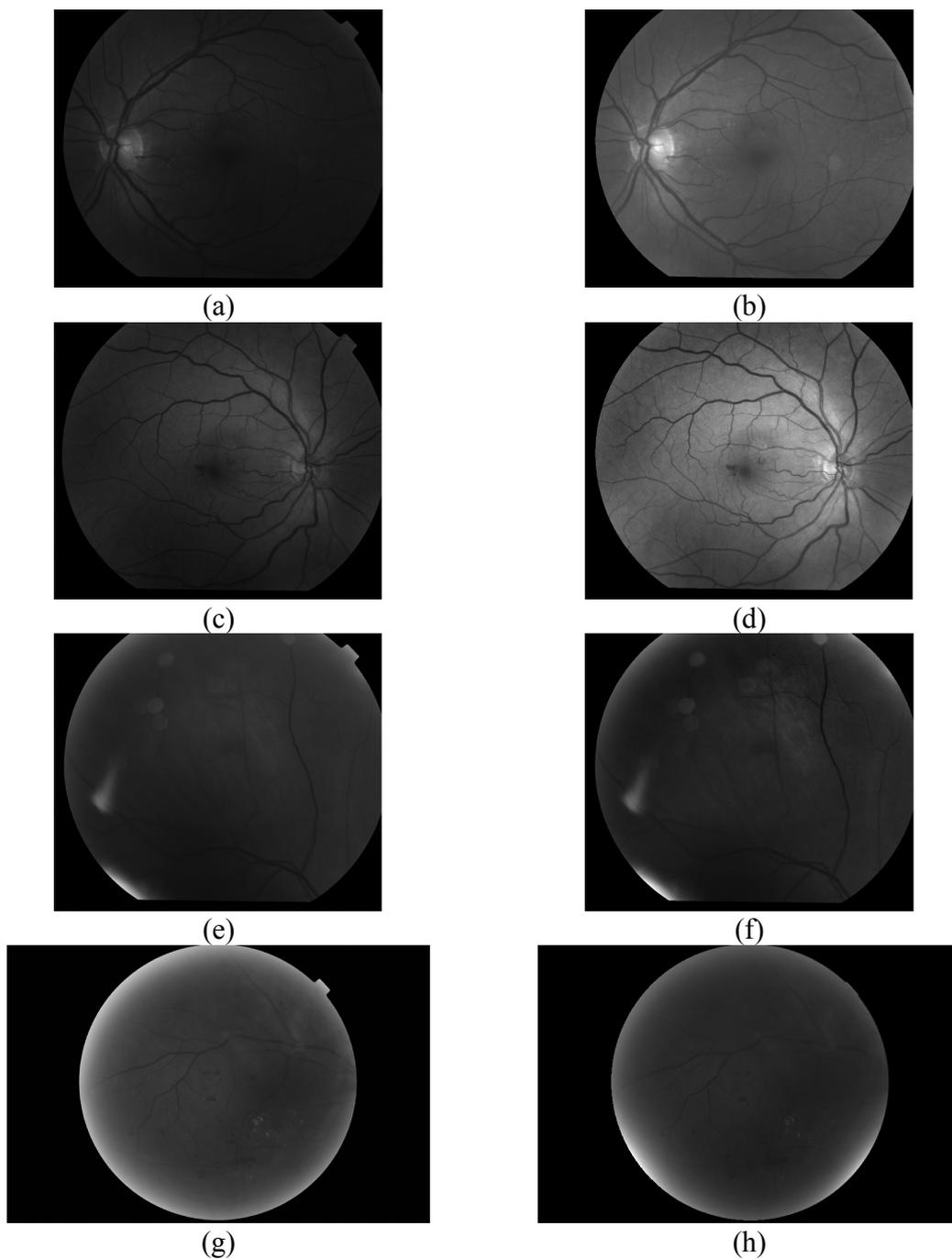


Figura 5.4 Ejemplos del efecto de la etapa de preprocesado. (a), (c), (e), (g) Componente verde de las imágenes originales. (b), (d), (f), (h) Componente verde de las imágenes preprocesadas.

etapa, lo que dificulta el fijar los valores de los parámetros en las etapas posteriores del método o la elección de un conjunto de entrenamiento suficientemente representativo de todos los posibles casos.

5.2.2 Detección de EXs

Una vez que se realizó el preprocesado de las imágenes de la base de datos, el método propuesto es diferente para la detección de EXs y LRs. En el caso de EXs, la siguiente etapa de procesado fue la etapa de segmentación, en la que se trata de detectar las regiones candidatas a ser lesiones. Esto se hace, principalmente, en base a las características de iluminación que estas lesiones presentan en la componente \hat{G} . Es necesario mencionar que las regiones que realmente pertenezcan a una lesión y que se descarten en esta etapa no se podrán recuperar. Por ello, en esta etapa se trata, principalmente, de identificar la mayor parte de las lesiones presentes en cada imagen y, a su vez, de eliminar tantas regiones pertenecientes al fondo como sea posible.¹⁷³

Como parte de la etapa de segmentación, ha sido necesario eliminar la papila, que posee unas características de color similares a los EXs que se pretenden detectar. Para ello, se ha empleado un método basado en localizar zonas brillantes en la imagen mediante la técnica *template matching* y en las características de direccionalidad de los vasos en la zona papilar. Las variaciones de forma, tamaño y color del DO entre pacientes y en diferentes patologías hacen que la detección de esta estructura ocular sea una tarea compleja.¹³¹ El contraste del borde de la papila no suele ser constante debido a la salida de los vasos retinianos que oscurecen porciones del anillo del disco. Además, en muchos pacientes se pueden encontrar áreas de atrofia peripapilar, que pueden confundirse con lesiones brillantes.¹³⁶ La papila se ha detectado correctamente en el 95.12% de las imágenes de la base de datos, como en el ejemplo de la Figura 5.5 (a). Esto incluye algunos casos más atípicos como el caso de papilas oblicuas (Figura 5.5(b)).

No obstante, existen algunos casos en los que la detección ha sido incorrecta,

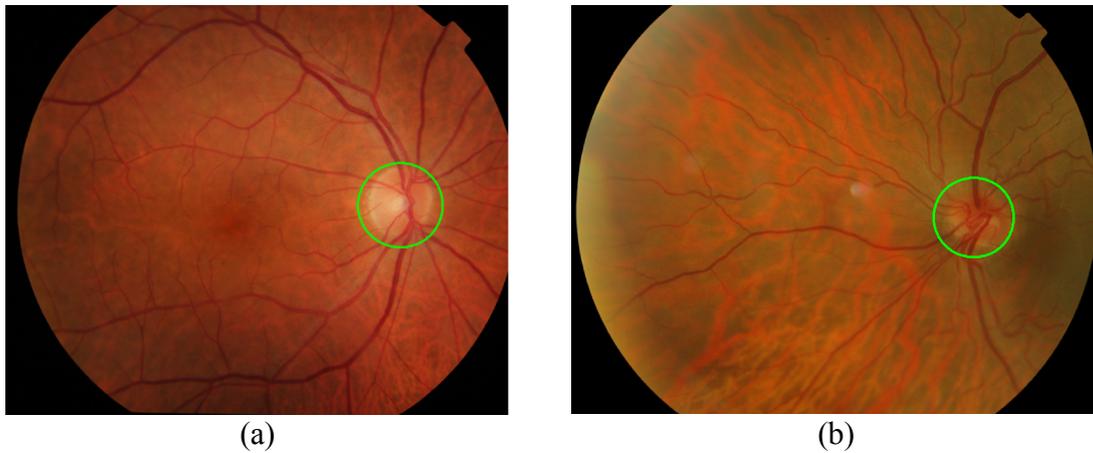


Figura 5.5 Ejemplos de detección de la papila, donde el área papilar detectada se señala con un círculo verde. (a) Detección correcta. (b) Detección correcta, aunque su forma sea oblicua.

especialmente en imágenes oscuras (Figura 5.6(a)) o debido a la confusión de la papila con reflejos yuxtapapilares (Figura 5.6(b)) o placas de gran exudación (Figura 5.6(c)). Asimismo, en algunos casos, al aproximar el borde del DO por un círculo, no se ha delimitado de forma precisa el borde (Figura 5.6(d)). En estos casos, los resultados en la posterior detección de lesiones se han visto claramente influenciados por este hecho.

Tras la etapa de segmentación, las regiones candidatas detectadas se representan a partir de un conjunto de características que formarán las entradas a la red MLP. En este trabajo se emplearon 24 características que describen las cualidades distintivas de los EXs y que ayudan a distinguir estas lesiones en las retinografías. Este conjunto de características ha sido previamente empleado con éxito para la detección de EXs en retinografías.^{127, 208} De entre ellas, se ha seleccionado el subconjunto de 10 características más adecuadas para la tarea de clasificación de acuerdo con un análisis de RL sobre el conjunto de entrenamiento. En estas 10 características, se incluyeron tanto características representativas del color de los EXs como de su forma. El algoritmo de RL asegura que en el conjunto de características seleccionadas se engloban características complementarias y significativas para la clasificación.

El subconjunto de características seleccionado se emplea para entrenar y configurar un clasificador de tipo MLP. Este tipo de clasificador representa el paradigma de NNs más sencillo para esta tarea y con él se han alcanzado buenos resultados en trabajos

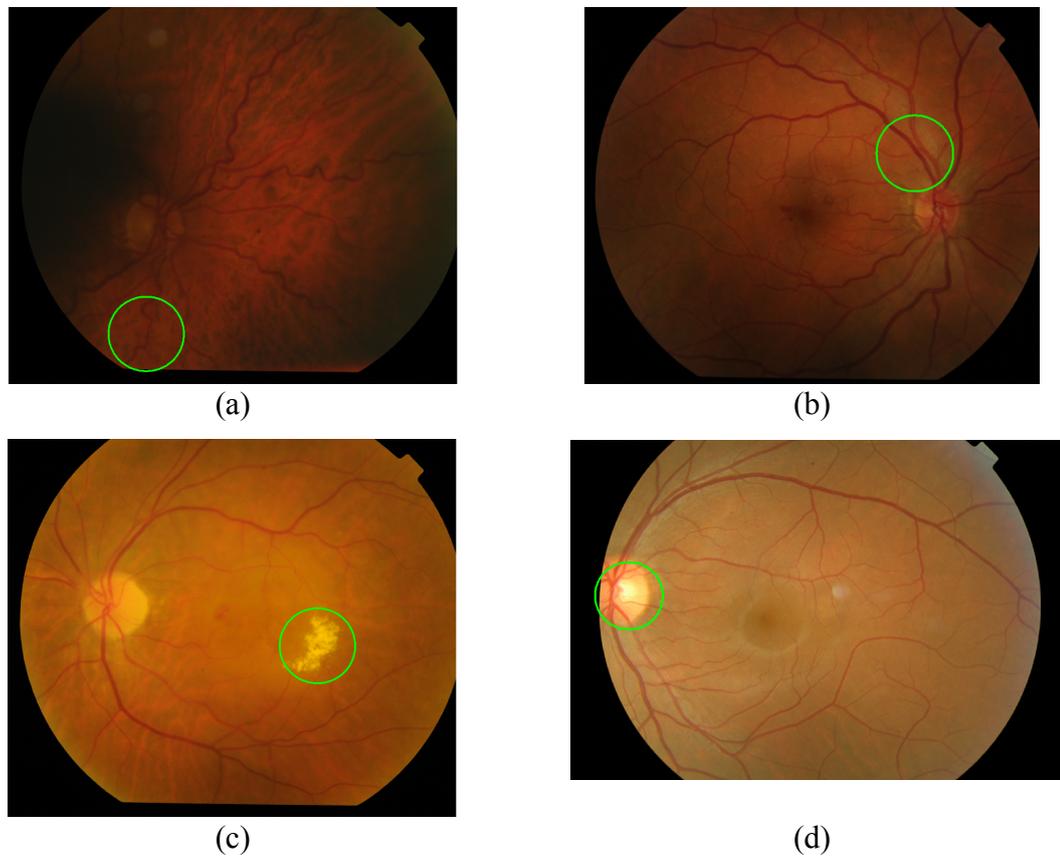


Figura 5.6 Ejemplos de detección de la papila, donde el área papilar detectada se señala con un círculo verde. (a) Detección errónea en una papila que aparece oscurecida. (b) Confusión de la papila con reflejos yuxtapapilares. (c) Confusión de la papila con una placa de gran exudación. (d) Detección correcta de la papila, aunque su borde no se ha delimitado de forma precisa.

previos para detección de EXs en retinografías.^{122, 127, 158, 161, 206, 208} Para la elección de la configuración óptima del clasificador se aplicó validación cruzada sobre un conjunto de datos formado por las 10 características seleccionadas calculadas para 690 regiones pertenecientes a EXs y 690 regiones pertenecientes a no EXs, todas ellas extraídas del conjunto de entrenamiento. La configuración óptima del clasificador se alcanzó para 13 nodos en la capa oculta y $\nu=1.3$. En este punto se obtuvieron unos valores de SE_{val} , ES_{val} y PR_{val} promedio sobre el conjunto de validación que alcanzaron $SE_{val}=95.22\%$, $ES_{val}=92.90\%$ y $PR_{val}=94.06\%$.

Por último, se desarrolló una etapa de postprocesado para eliminar artefactos clasificados erróneamente como EXs, entre los que se encuentran reflejos debidos a la membrana limitante interna de la retina en los pacientes jóvenes, áreas de atrofia

peripapilar o halos producidos al capturar la imagen. El método se basa en que los EXs poseen un borde bien definido, mientras que los artefactos que se pretende eliminar presentan generalmente unos bordes más difusos.^{122, 138}

El método propuesto se ha evaluado sobre un conjunto de imágenes independiente y con características variables. Las imágenes fueron captadas con diferentes retinógrafos para obtener una base de datos representativa de la variabilidad que puede existir en un entorno clínico. Al igual que en otros trabajos previos, las imágenes de mala calidad fueron eliminadas.^{190, 191, 194} Asimismo, no se incluyeron las imágenes que poseían cicatrices láser. Puesto que los pacientes ya tratados de RD deben ser revisados por el especialista, no son los candidatos idóneos para la validación de métodos de cribado.^{221, 223} Sin embargo, las imágenes de los pacientes diabéticos mostraban otros signos de RD además de EXs, MAs y HEMs, como EAs, IRMAS y neovasos. De este modo, se ha evaluado la robustez del método ante la presencia de diferentes tipos de lesiones.

En cuanto a los resultados obtenidos para la identificación de imágenes con EXs, se obtuvieron una $SE_{im}=75.00\%$, $ES_{im}=64.71\%$ y $PR_{im}=69.67\%$. Estos resultados sugieren que hay un porcentaje de imágenes en las que las lesiones presentes no se han detectado correctamente y que también hay imágenes en las que se han detectado incorrectamente como EXs zonas que realmente no pertenecen a una lesión. En algunos casos, esto se debe a la segmentación incorrecta de la papila. En los ejemplos de la Figura 5.7 se observa como, al haberse confundido la placa de exudación con la papila, la lesión no se detecta y, además, la papila se detecta incorrectamente como EX.

En otros casos, las detecciones erróneas pueden ser producidas como consecuencia de reflejos debidos a la membrana limitante interna en pacientes jóvenes (Figura 5.8 (a-d)) o a la presencia de áreas de atrofia peripapilar (Figura 5.8 (e-f)). En estos casos, dichas regiones detectadas incorrectamente pueden llevar a clasificar una imagen sin signos de RD como patológica.

También es necesario mencionar que algunos EXs de menor tamaño o menos brillantes no se detectaron correctamente como lesión, como se muestra en la Figura

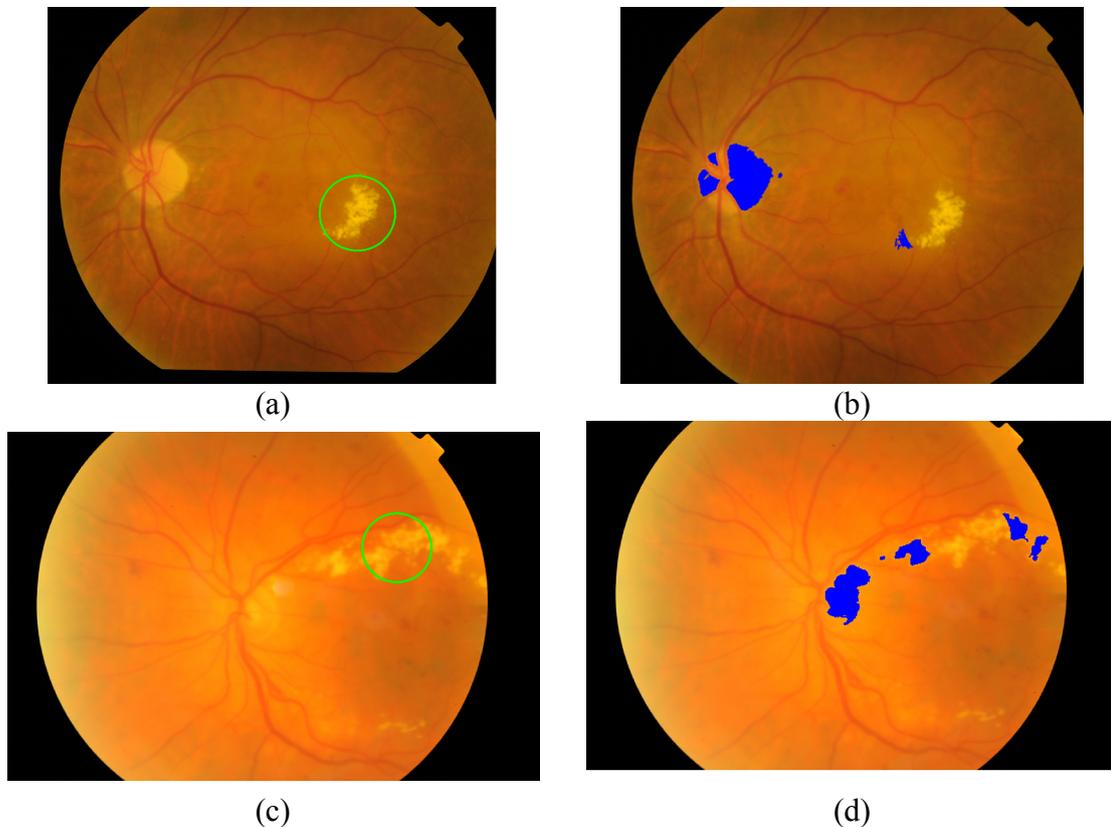


Figura 5.7 Ejemplos de detección de EXs (a), (c) Localización de la papila señalada con un círculo verde. (b), (d) Exudados detectados para las imágenes de la columna izquierda, señalados en azul sobre las imágenes.

5.9. No detectar estos EXs más pequeños quizás no tenga tanta trascendencia en la práctica clínica diaria, puesto que la agrupación en circinados o placas, así como la aparición de LRs asociadas, suele ser habitual. En estos casos, la detección de las lesiones más prominentes impediría que una imagen con lesiones fuese clasificada como normal. No obstante, esto sí puede ser un problema en los casos en los que aparezcan únicamente unos pocos EXs y que estos aparezcan próximos a la fovea. La presencia de lesiones próximas a la fovea puede ser indicativo de que el paciente posea EMD, con lo que su pronóstico visual varía. En este caso, la detección correcta del número de lesiones presentes en la imagen cobra importancia, puesto que influye directamente sobre el grado de severidad de la RD determinado por el sistema y sobre la decisión de si el paciente debe ser derivado al especialista.

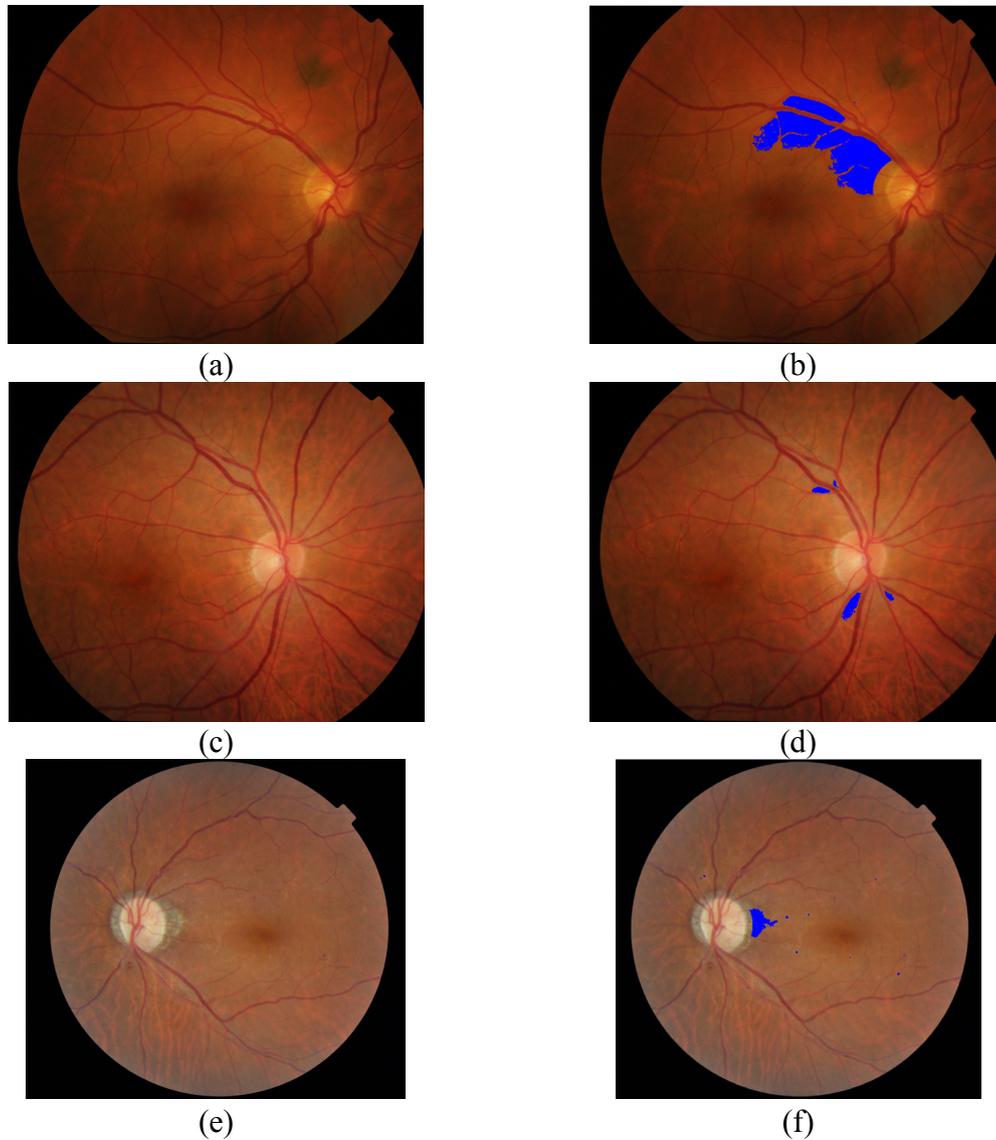


Figura 5.8 Detección de EXs (a), (c), (e) Imágenes originales. (b), (d) EXs detectados señalados en azul sobre las imágenes. Algunos reflejos de la capa de fibras nerviosas cercanos a la papila han sido detectados como EXs. (f) EXs detectados señalados en azul sobre las imágenes. El área de atrofia peripapilar ha sido detectada erróneamente.

En relación a los resultados obtenidos cabe destacar que, al comparar los resultados de entrenamiento con los resultados en el conjunto test, se puede observar que las altas cifras de SE_{val} y ES_{val} , por encima del 90%, que la red MLP alcanzó sobre el conjunto de validación durante la fase de entrenamiento, no se mantuvieron con las imágenes empleadas en la fase de test.

Las razones de esta discrepancia podrían ser varias. En primer lugar, se ha tratado de incluir una gran variabilidad de imágenes en la base de datos empleada en este trabajo. Esto incluye imágenes con diferente coloración e iluminación, con distintos grados de severidad de la RD y en la que aparecen diferentes tipos de artefactos y lesiones brillantes. Esta base de datos es representativa de la gran variabilidad de las imágenes que se pueden capturar en el entorno clínico, debido a las diferencias entre pacientes, pero también en cuanto a la propia captura de las imágenes y el tipo de retinógrafos empleados. No obstante, puede ser que el conjunto de entrenamiento (con 81 imágenes) no llegue a ser suficientemente representativo del conjunto de imágenes sobre la que se pretendía validar el método, con lo que sería adecuado contar con un conjunto de imágenes más amplio.

Por otra parte, algunos autores sugieren que los métodos automáticos de análisis de

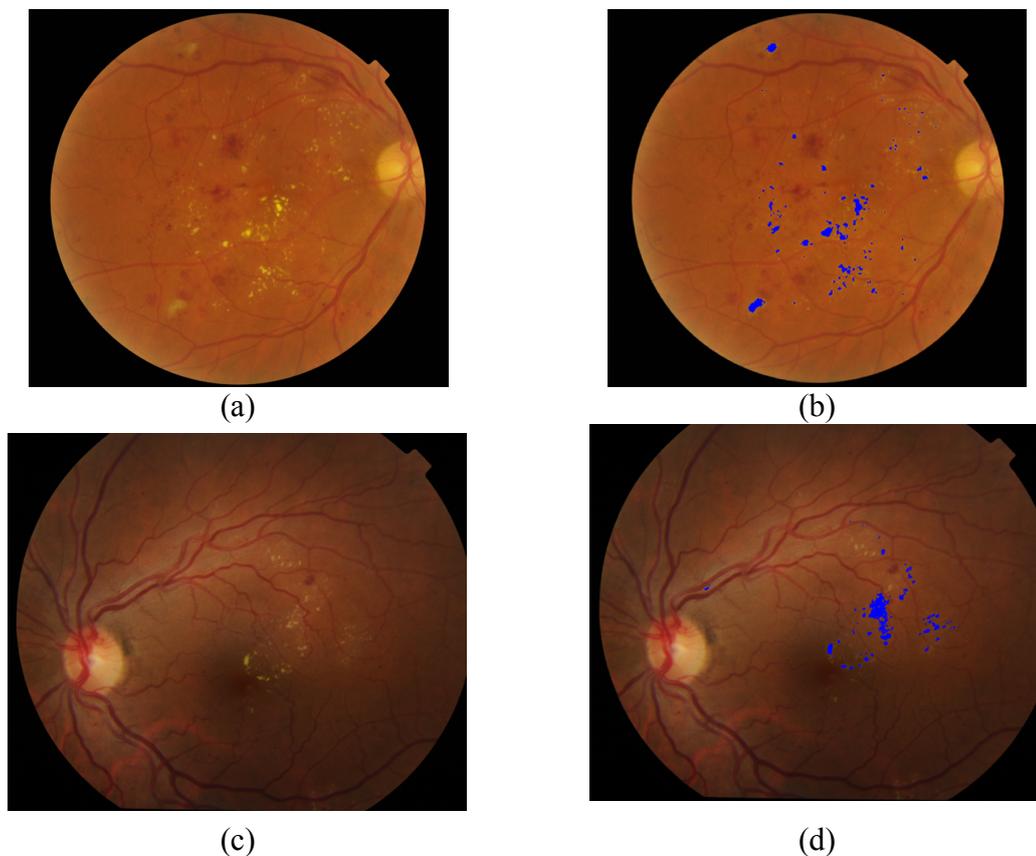


Figura 5.9 Detección incompleta de EXs. (a), (c) Imágenes originales. (b), (d) EXs detectados marcados en azul. Algunos EX de menor tamaño no han sido detectados.

retinografías deberían incorporar la detección automática de la calidad de las imágenes.²¹⁷ En este trabajo se ha evaluado la calidad de las imágenes de forma manual y se han excluido algunas consideradas de calidad insuficiente. La principal causa de imágenes de mala calidad en el estudio fue la opacidad de medios, en concreto la presencia de catarata. En entre otros motivos, se encontraron la falta de dilatación a pesar del uso de fármacos midriáticos y el desenfoque por falta de colaboración del paciente. Sería interesante desarrollar y validar algún método de evaluación de la calidad de las imágenes en un sistema como el propuesto, lo que implicaría establecer criterios consensuados y homogéneos sobre las cualidades que tiene que tener una imagen para ser considerada de buena calidad. En este sentido, cabe mencionar que los resultados en las imágenes temporales superiores han sido, en general, peores que en el resto de campos. Esto es debido a la dificultad de adquisición, lo que influye directamente en la calidad de la imagen capturada.

La metodología empleada en esta Tesis Doctoral se ha basado en otros estudios previos para los que se empleó una base de datos diferente en la que se incluyeron imágenes de menor resolución.^{127, 205} No obstante, los parámetros del método parecen base-dependientes. Algunos de ellos, como el tamaño de las subregiones para calcular las variaciones de luminosidad y contraste en el preprocesado o los histogramas locales en la etapa de segmentación, dependen directamente de la resolución de las imágenes. Otros parámetros, como los umbrales empleados en la etapa de segmentación, dependen de las características de iluminación y color del conjunto de entrenamiento. Aunque en este trabajo se han tratado de adaptar los parámetros de los métodos propuestos en estudios previos a esta nueva base de datos, puede ser necesario realizar un estudio más exhaustivo para determinar la influencia de cada uno de ellos sobre nuevas imágenes y tratar de eliminar, al menos, la dependencia con la resolución de las imágenes.

Para la tarea de clasificación se eligió un conjunto de características y un clasificador con los que se habían obtenido buenos resultados en estudios previos.^{127, 205} Asimismo, la elección de un clasificador de tipo MLP vino determinada por ser uno de los clasificadores basados en NNs más sencillos que se podían emplear en este contexto. Sería deseable ampliar el estudio acerca de las características más adecuadas para las

tareas de clasificación, teniendo en cuenta todos los elementos que pueden aparecer en las retinografías e influir negativamente en la detección de EXs. Esto incluye otras lesiones brillantes como EAs o drusas. Pocos estudios presentan métodos capaces de diferenciar entre estos tipos de lesiones.¹⁶² Otros efectos como los reflejos en la membrana limitante interna o la atrofia peripapilar pueden ser problemáticos para la correcta detección de EXs. En este último caso, podría ser de utilidad, el refinamiento en la etapa de segmentación de la papila para la identificación de papilas más heterogéneas en color o morfología. Adicionalmente, sería deseable emplear otros tipos de clasificadores y comparar los resultados de éstos sobre la misma base de datos.

En algunos estudios previos también se han empleado NNs para la detección de EXs en retinografías.^{34, 127, 161, 162} En Osareh et al.,¹⁶¹ las imágenes se segmentaron usando el espacio de color *Luv* y la técnica de *fuzzy C-means clustering*. A continuación, se combinaron algoritmos genéticos y una NN de tipo MLP para la clasificación de los EXs. Otros autores¹²⁷ emplearon propiedades locales de los EXs y combinaron una umbralización global y adaptativa del histograma para detectar lesiones brillantes. Finalmente, se extrajo un conjunto de características de cada región, que se empleó para evaluar el comportamiento de tres NNs: MLP, RBF y SVM.¹²⁷ Otro tipo de clasificadores, como el *k*-NN y de tipo discriminante lineal, se han empleado también para detectar EXs en retinografías.¹⁶² En este trabajo también se abordó la diferenciación entre varios tipos de lesiones brillantes, como EAs o drusas.¹⁶²

Existen también trabajos en la literatura no basados en NNs. En el método descrito por Sinthanayothin et al.¹⁵⁸ la imagen se representó por sus componentes en el espacio de color HSI. La componente I se procesó para normalizar la luminosidad y mejorar el contraste de la imagen. Sobre esa imagen se aplicó un algoritmo de crecimiento de regiones recursivo en el que dos píxeles adyacentes que tenían una intensidad de gris similar se consideraron parte de una misma región. Sopharak et al.¹⁵⁵ trabajaron con diferentes operaciones morfológicas para la detección de EXs. Otros autores proponen métodos basados en diferentes técnicas, incluidas las técnicas de morfología matemática para identificar regiones dentro de la imagen que pueden ser EXs.¹⁵⁶ Éstos introdujeron y emplearon una base de datos pública para la identificación de EXs y compararon los

resultados de su algoritmo empleando otras bases de datos públicas.¹⁵⁶ Sánchez et al.¹⁵² emplearon propiedades del color para definir un espacio de color alternativo. En este trabajo se propuso una modificación del modelo RGB y se empleó un clasificador de tipo discriminante lineal de Fisher.¹³⁸ En algunos trabajos se dividió la imagen en regiones homogéneas y se aplicó una umbralización adaptativa en cada región junto con características de morfología de las regiones detectadas.¹⁵³ Estos métodos se evaluaron empleando bases de datos de retinografías públicas.^{153, 154}

Los resultados de SE y ES obtenidas en este trabajo no superan las cifras mencionadas en la mayoría de los estudios anteriormente citados, como se observa en la Tabla 1.5 (Resumen de los métodos publicados para la detección de EXs). No obstante, la comparación objetiva entre los resultados de los diferentes estudios es complicado ya que no se obtienen sobre la misma base de datos ni hay una forma homogénea para medir los resultados. Existen distintas formas de medir los resultados, fundamentalmente se puede emplear un criterio orientado a lesión (a nivel de pixel o a nivel de lesión) o un criterio orientado a imagen. Aunque un criterio orientado a lesión da una información más precisa, hay muchas variantes a la hora de expresar los resultados dependiendo de qué consideren los investigadores como acierto, y en la mayoría de los trabajos no viene especificado. En cuanto a las diferencias entre las bases de datos, cabe mencionar que el número de imágenes incluidas en los diferentes trabajos, así como las características de calidad y resolución de las mismas varían enormemente entre estudios. En esta Tesis Doctoral se ha tratado de crear una base de datos de retinografías representativa de la gran variabilidad de las imágenes que pueden aparecer en el entorno clínico. Ésta no siempre se tiene en cuenta en los estudios que se pueden encontrar en la literatura en los que, generalmente, sólo se analiza el polo posterior. Muchos autores emplean bases de datos públicas en sus trabajos.^{31, 163, 164, 200} Las imágenes de estas bases de datos son mucho más homogéneas y no en todas ellas se encuentran retinografías con estadios avanzados de RD.²¹⁹ Cabe mencionar que el tamaño de la base de datos empleada en este trabajo se aproxima a las empleadas por los autores anteriores (Tabla 1.5). No obstante, se ha tratado de evaluar la capacidad del método propuesto para el análisis de imágenes provenientes de un entorno clínico real,

con lo que puede ser necesario aumentar aún más el tamaño de la base de datos para poder representar la gran variabilidad de EXs que se presenta en la práctica clínica.

Es necesario señalar que, según el criterio de la BDA, las cifras de SE y ES para que un sistema como el propuesto pudiese emplearse para el cribado de la RD deben alcanzar el 80% y 95%, respectivamente.⁸⁶ En este caso, la SE se acerca bastante a estos valores, pero la ES se encuentra por debajo de estas cifras. Los FPs que se producen en las imágenes de sujetos sanos son debidos, principalmente, a una incorrecta segmentación de la papila o a la identificación errónea de reflejos de la membrana limitante interna como EXs, tal y como se ha mencionado previamente. Esto provoca que la ES_{im} del sistema propuesto no sea tan buena como en otros estudios. A pesar de que estos pacientes clasificados como FPs serían derivados al especialista, los resultados indican que se habría reducido el número total de pacientes a revisar por el oftalmólogo. No obstante, en el diseño de una herramienta automática de ayuda al diagnóstico es más importante clasificar correctamente a todos los pacientes que sufran RD (elevada SE), aunque eso conlleve también clasificar erróneamente algunas imágenes pertenecientes a pacientes sin RD (menor ES).¹¹⁷

5.2.3 Detección de LRs

El segundo tipo de lesiones que se pretendía identificar en esta Tesis Doctoral fueron las LRs, entre las que se incluyen HEMs y MAs. Como en el caso de EXs, se ha tratado de desarrollar un método totalmente automático una vez que se hayan elegido los valores de los parámetros de las diferentes etapas del mismo durante la fase de entrenamiento.

Para la detección de LRs, también es necesario realizar una primera etapa de preprocesado que es común a la detección de ambos tipos de lesiones (EXs y LRs). Como se ha comentado previamente, con esta etapa de normalización y realce se pretende aumentar el contraste entre las LRs y el fondo. No obstante, y como se puede observar en la Figura 5.4, a pesar de la etapa de preprocesado las imágenes siguen

mostrando cierta variabilidad debido a las peculiaridades de cada FO y a la adquisición de las imágenes con diferentes retinógrafos, calidades y resoluciones. Esto dificulta establecer los valores más adecuados de los parámetros del método en etapas posteriores, tal y como sucedía en el caso de los EXs.

A continuación, se realizó una etapa de segmentación sobre las imágenes, con la que se pretendía detectar las regiones oscuras de la imagen, candidatas a ser LR. Para ello se empleó un método basado en combinar la información acerca de la intensidad local de las lesiones, junto con las características de los bordes de las mismas. Al igual que en el caso de EXs, en esta etapa se trató de identificar el mayor número de lesiones posibles, puesto que las etapas posteriores de procesado no permiten recuperar las lesiones perdidas. Esto significa favorecer la SE del método en esta etapa a expensas de tener una menor ES, que se tratará de incrementar en etapas posteriores.

Una de las tareas más importantes en la etapa de segmentación fue la detección de la red vascular. La coloración de los vasos sanguíneos es similar a la de las LR que se pretenden detectar, con lo que segmentar y eliminar esta estructura ocular contribuye a reducir el coste computacional en etapas posteriores. Para la detección de la red vascular se empleó un método que combinaba diferentes técnicas de procesado digital de imágenes (filtrado, morfología matemática, crecimiento de regiones, etc.) para detectar segmentos lineales en diferentes direcciones de la imagen y con diferentes anchuras. Los resultados de esta etapa se han podido evaluar de forma cualitativa, ya que no se disponía de una segmentación manual de la red vascular para las imágenes de la base de datos. Como se puede observar en los ejemplos de la Figura 5.10, los vasos sanguíneos principales se detectan correctamente en la mayoría de las imágenes, en los diferentes campos capturados y en presencia o ausencia de lesiones.

No obstante, como se puede observar en la Figura 5.11, en algunas imágenes hay algunas detecciones incorrectas. Esto incluye trozos de vasos sanguíneos no detectados en las zonas más oscuras de la imagen (Figura 5.11 (a)-(b)), zonas más oscuras del borde de la papila incorrectamente detectadas como vaso sanguíneo (Figura 5.11 (b)-(c)) y dificultades para la detección de la red vascular completa en algunas imágenes

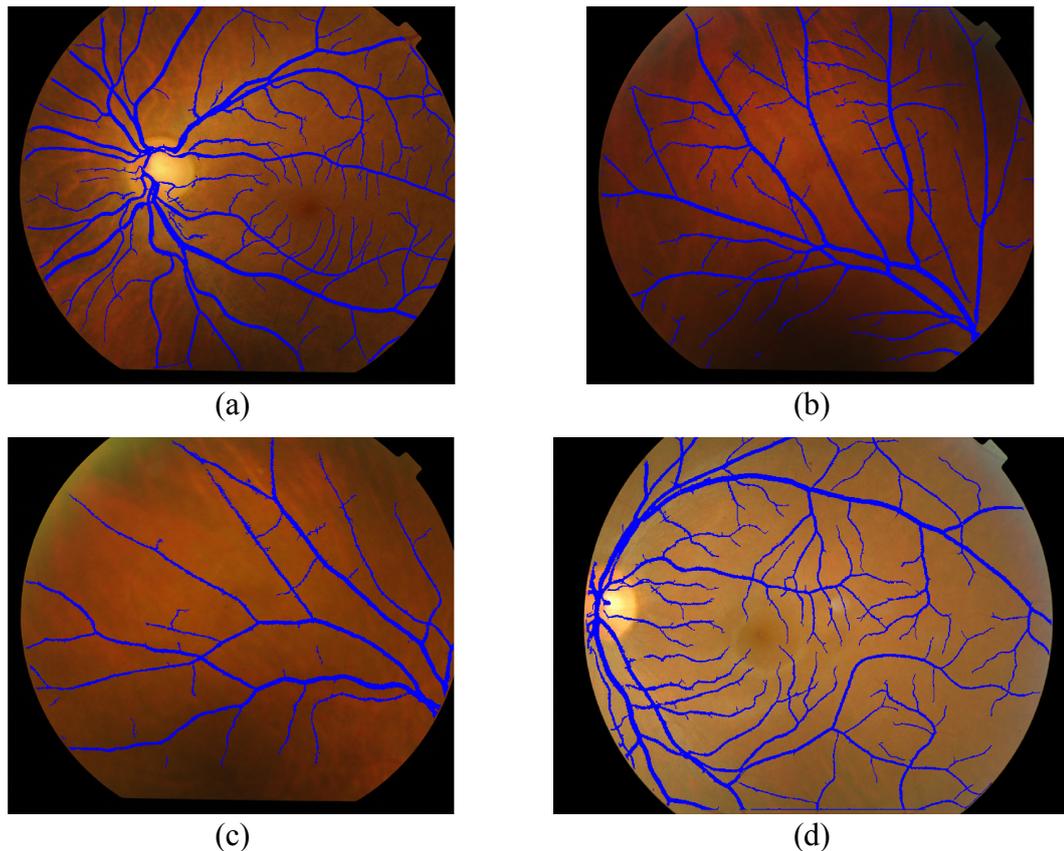


Figura 5.10 Ejemplos de la detección correcta de los vasos sanguíneos principales. Los vasos detectados se muestran en azul sobre las imágenes originales.

que aparecen menos nítidas (Figura 5.11(d)). Incluso en algunos casos (Figura 5.11(c)) se puede observar como parte del interior del vaso no se rellenó completamente en la etapa final del algoritmo y, por lo tanto, parte del interior del vaso no se elimina correctamente. Esto provoca que, aunque la mayor parte de la red vascular no se considere en etapas de procesamiento posteriores, aún haya algunos trozos de vasos que se detectan como regiones candidatas a ser LRs. Esto ocurre especialmente con los vasos más finos y que aparecen en zonas más oscuras o con menos contraste en las imágenes.

Por esta razón, para la detección de LRs se consideran algunas características adicionales relacionadas con la forma de las regiones, encaminadas a diferenciar entre trozos de vasos no eliminados (típicamente más alargados y con forma tubular) y LRs (generalmente más redondeadas que los vasos). De este modo, en el caso de LRs se consideraron 29 características relacionadas con las propiedades de forma y color de las LRs para la identificación de estas lesiones. Este conjunto de características ha sido previamente empleado para la detección de LRs en retinografías. Sobre las 29

características calculadas para 1460 regiones pertenecientes a verdaderas LR y 1460 regiones pertenecientes a no LR extraídas del conjunto de entrenamiento se aplicó el algoritmo de RL paso a paso hacia adelante. El algoritmo seleccionó un subconjunto de 18 características como las más adecuadas para la tarea de clasificación. En este conjunto se incluyeron características representativas tanto del color como de la forma de las lesiones.

El subconjunto de características seleccionado se empleó para formar las entradas a un clasificador de tipo MLP. En estudios previos se han obtenido buenos resultados en la detección de LR empleando este tipo de clasificador^{122, 224} y, además, con una

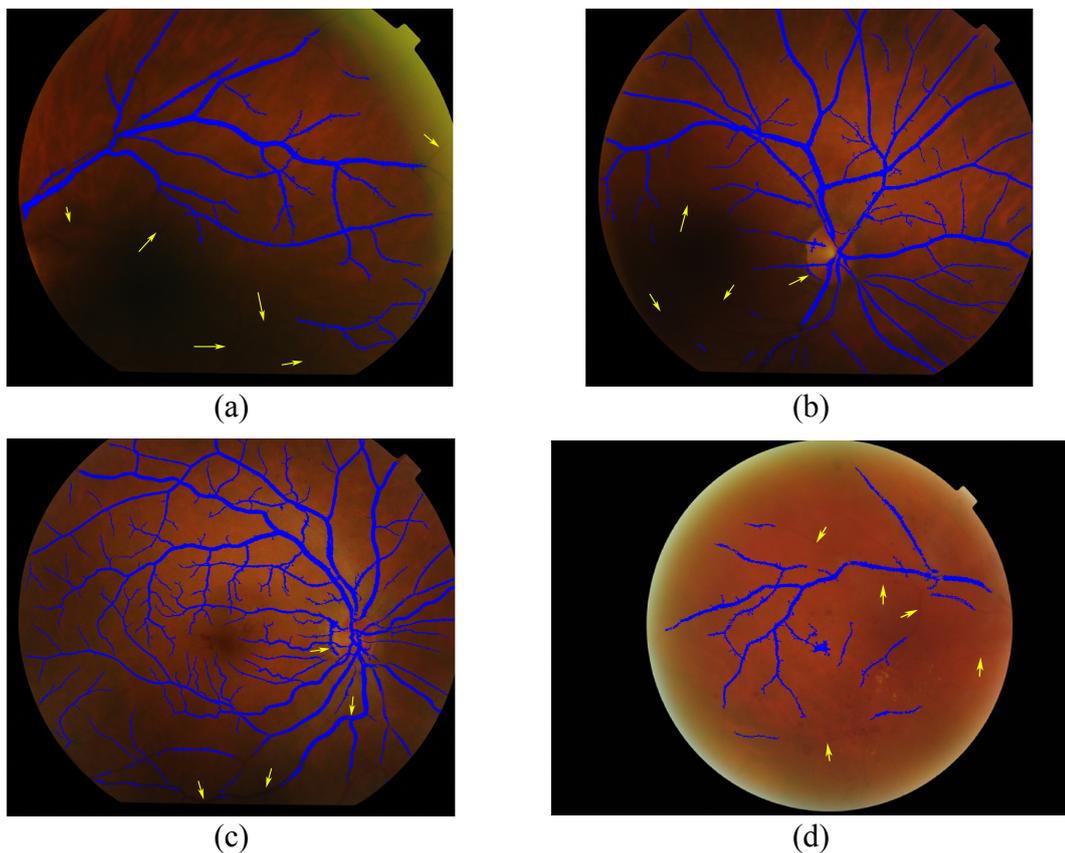


Figura 5.11 Ejemplos de la detección incorrecta de los vasos sanguíneos principales. Los vasos detectados se muestran en azul sobre las imágenes originales y se han marcado con flechas las zonas con detecciones erróneas. (a) Vasos no detectados en zonas oscuras. (b) Detecciones incorrectas en zonas oscuras de la imagen y en el borde de la papila. (c) Detección incorrecta en el borde de la papila, trozos de la red vascular no detectados y errores en el relleno de los vasos. (d) Dificultad para la detección de la red vascular completa en una imagen menos nítida.

configuración más sencilla que otros tipos de NNs.^{128, 176} Para la elección de la configuración óptima del clasificador se aplicó validación cruzada sobre el conjunto de entrenamiento (18 características seleccionadas calculadas para 1460 regiones pertenecientes a verdaderas LRs y 1460 regiones pertenecientes a no LRs). Las mayores precisiones promedio sobre el conjunto de validación se alcanzaron para una configuración con 48 nodos en la capa oculta y $v=5$. En este punto se obtuvieron $SE_{val}=89.32\%$, $ES_{val}=86.71\%$ y $PR_{val}=88.01\%$.

La última etapa del método propuesto consiste en un postprocesado para eliminar algunas regiones clasificadas de forma incorrecta. En la detección de LRs, estas regiones suelen estar cercanas a la zona macular o representar al ruido que acompaña a la imagen. El método se basa en que las LRs, al igual que los EXs, poseen un borde bien definido, mientras que los artefactos que se pretenden eliminar presentan generalmente unos bordes más difusos.^{122, 138}

Una vez elegidos los valores de los parámetros en cada fase del método propuesto, éste se ha evaluado sobre un conjunto de imágenes independiente (conjunto de test). Como se ha comentado previamente, las imágenes del conjunto de test tratan de representar la gran variabilidad que puede aparecer en la práctica clínica habitual. De este modo, se han incluido imágenes captadas con diferentes retinógrafos, condiciones de iluminación diversas y en las que se podían observar diferentes signos clínicos (incluyendo EXs, MAs, HEMs, EAs, IRMAS y neovasos). No obstante, como se comentó para el caso de la detección de EXs, las imágenes de mala calidad y las que poseían cicatrices láser fueron eliminadas del estudio. Algunos ejemplos de la detección de LRs en las imágenes de test se pueden observar en la Figura 5.12.

En el caso de la detección de LRs, los resultados obtenidos sobre el conjunto de test alcanzaron $SE_{im}=85.19\%$, $ES_{im}=30.07\%$ y $PR_{im}=45.12\%$. Estos resultados sugieren que, aunque se detecta un elevado número de LRs, también se detectan de forma incorrecta otras regiones de la imagen que no son una verdadera lesión. La eliminación incompleta de la red vascular durante la etapa de segmentación es una de las causas principales de que aparezcan FPs en la detección final (Figura 5.13 (a)-(b)). Asimismo, puesto que la

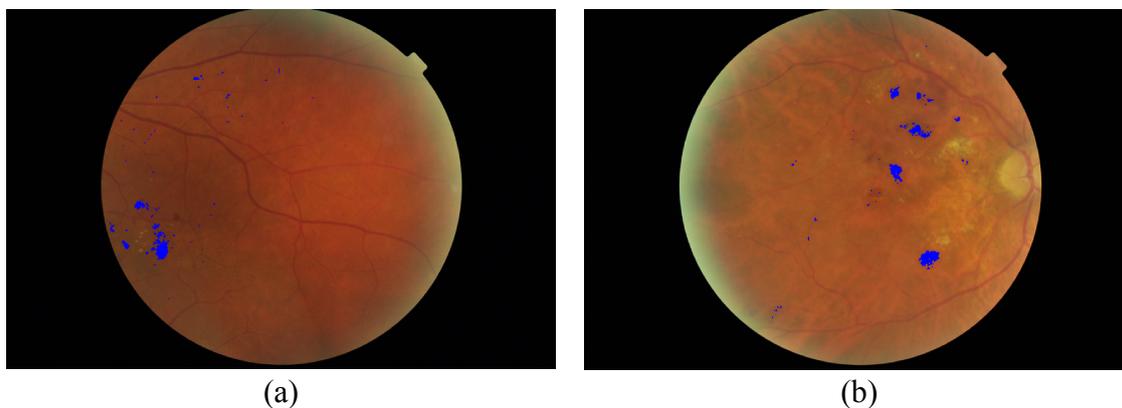


Figura 5.12 Ejemplos de detección de LRs en imágenes del conjunto test.

forma alargada de los vasos ha sido una de las propiedades empleadas para separarlos de las lesiones, en ocasiones algunas LRs con forma alargada se han eliminado en la fase de clasificación (Figura 5.13 (c)-(d)). Es por ello que la detección precisa de la red vascular resulta muy importante en el análisis del FO para la detección de LRs. No obstante, la existencia de vasos más finos y con menos contraste, la aparición irregular del fondo, así como la geometría especial de los vasos en las zonas de cruces y bifurcaciones hacen que ésta sea una tarea compleja.

En algunas de las imágenes también son visibles los vasos coroideos, lo que provoca que el fondo de las imágenes aparezca irregular y con zonas más oscuras. Esto provoca que algunos de estos elementos se detecten de forma incorrecta como LRs en vez de como elementos del fondo de la imagen. Esto ocurre especialmente con imágenes del campo temporal superior. Algunos ejemplos se pueden observar en la Figura 5.14.

La aparición de FPs en las imágenes también está relacionada con la detección incorrecta de la mácula en algunos casos aunque, en principio, esta estructura ocular tiene unos bordes menos definidos que las lesiones que se pretenden detectar. Este hecho se ha tenido en cuenta a la hora de diseñar el conjunto de características de entrada al clasificador. No obstante, su coloración oscura, muy similar a la de las LRs, provoca que en algunas imágenes también se haya detectado incorrectamente como una lesión. Algunos ejemplos de estos casos se pueden observar en la Figura 5.15. Una

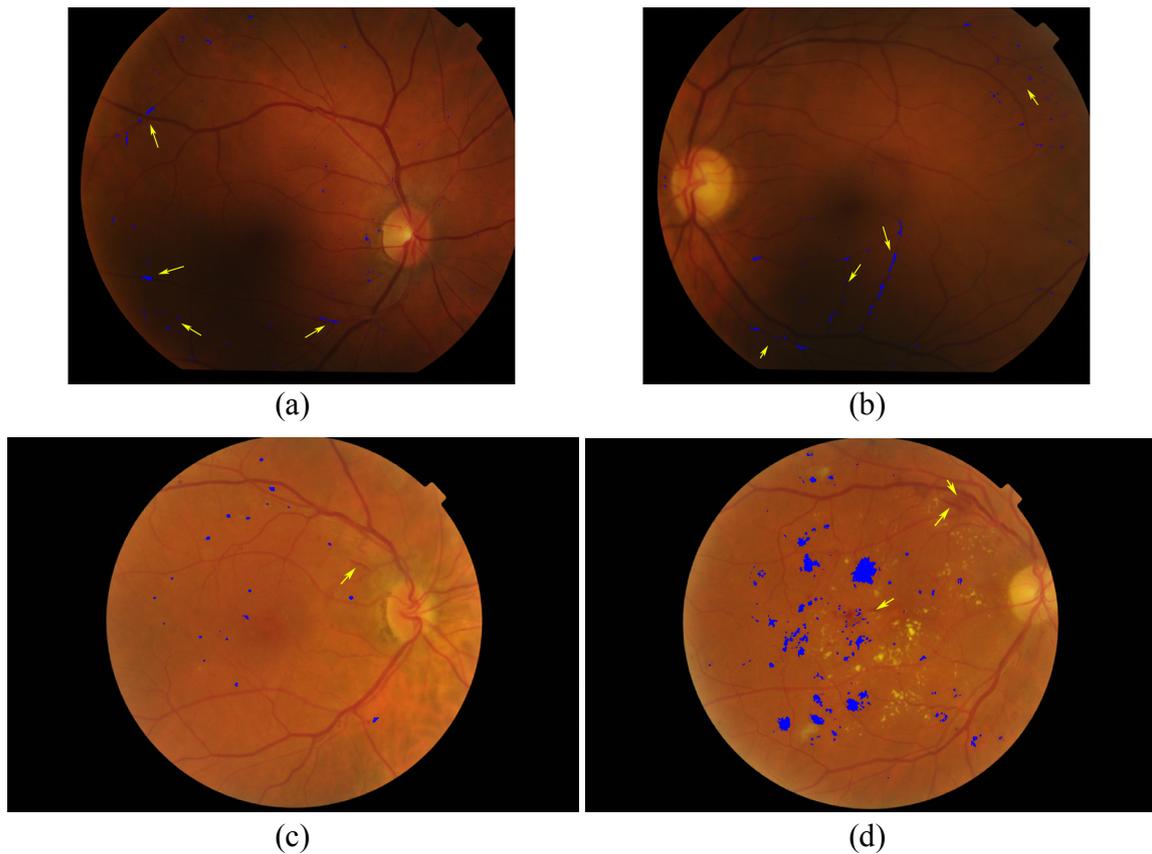


Figura 5.13 Ejemplos de detecciones incorrectas de LRs. Las LRs detectadas aparecen en azul sobre la imagen original y las zonas con detecciones incorrectas se han señalado con flechas. (a), (b) Vasos sanguíneos detectados incorrectamente como lesión. (c), (d) Lesiones con forma alargada que no se han detectado.

forma de mejorar este aspecto sería incluir una etapa adicional de procesado en la que se abordase la detección automática de la mácula.

Cabe destacar también que el marcaje manual de las LRs es una tarea compleja. En el FO pueden aparecer muchas regiones de apariencia similar a las lesiones que se pretende detectar. En algunos casos, además, aparecen en zonas de la imagen con un menor contraste, en grupos con muchas lesiones de diferentes tamaños, o con apariencia similar a algunos artefactos como motas de polvo en la lente del retinógrafo. Esto dificulta el marcaje de todas ellas, lo que puede influir sobre la medida final de los resultados. Un ejemplo se puede observar en la Figura 5.16, donde se muestran tanto la imagen marcada por el oftalmólogo como la imagen de salida del método automático. Se percibe que el método ha detectado algunas regiones oscuras, de apariencia muy similar a las LRs, pero que el oftalmólogo no ha marcado como lesión. En la medida de resultados, por lo tanto, estas detecciones se considerarían como FPs. Como se ha

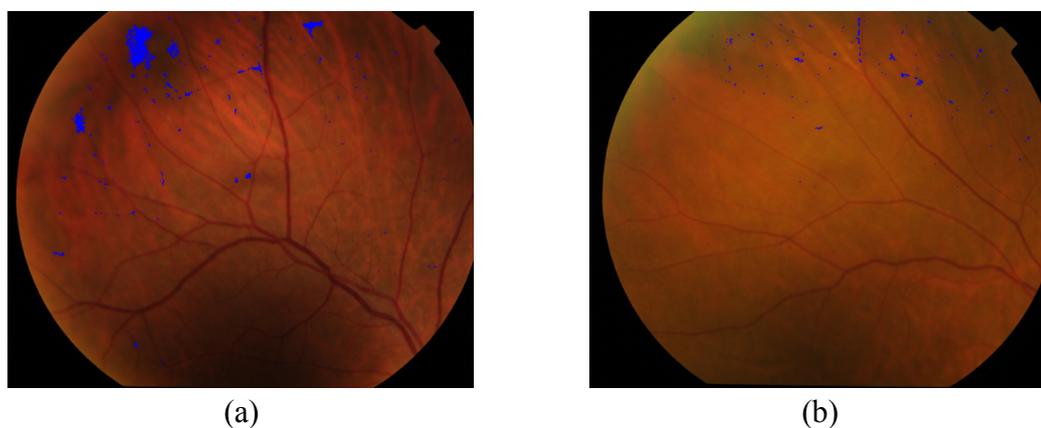


Figura 5.14 Ejemplos de zonas del FO (fondo atigrado) detectadas incorrectamente como LR. Las zonas detectadas como LR se han señalado en azul sobre las imágenes originales.

comentado previamente, sería deseable tener en cuenta la variabilidad inter-observador llegando a un consenso entre varios expertos para el marcaje de las imágenes.

Al igual que sucedía en el caso de EXs, los resultados obtenidos sobre el grupo de validación durante la fase de entrenamiento no se mantienen en la fase de test. Esto puede estar relacionado con la gran variabilidad de imágenes que se han querido tener en cuenta en esta Tesis Doctoral. Aunque en el grupo de entrenamiento se han incluido imágenes muy diferentes (captadas con distintos retinógrafos, con diferentes niveles de severidad de la RD, con diferentes características de iluminación, etc.) puede que no sea un conjunto lo suficientemente representativo de las imágenes que pueden aparecer en

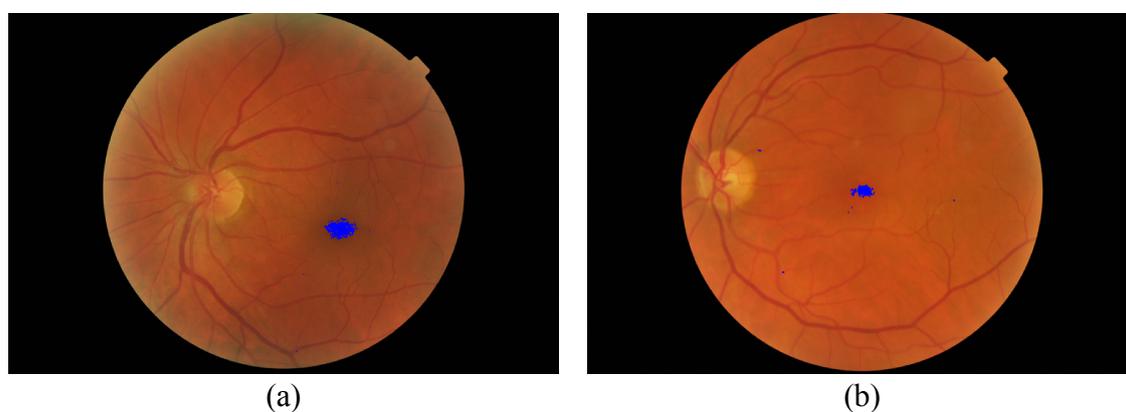


Figura 5.15 Ejemplos de detección incorrecta de la mácula como LR. Las regiones detectadas como LR por el método automático se han señalado en azul sobre la imagen original.

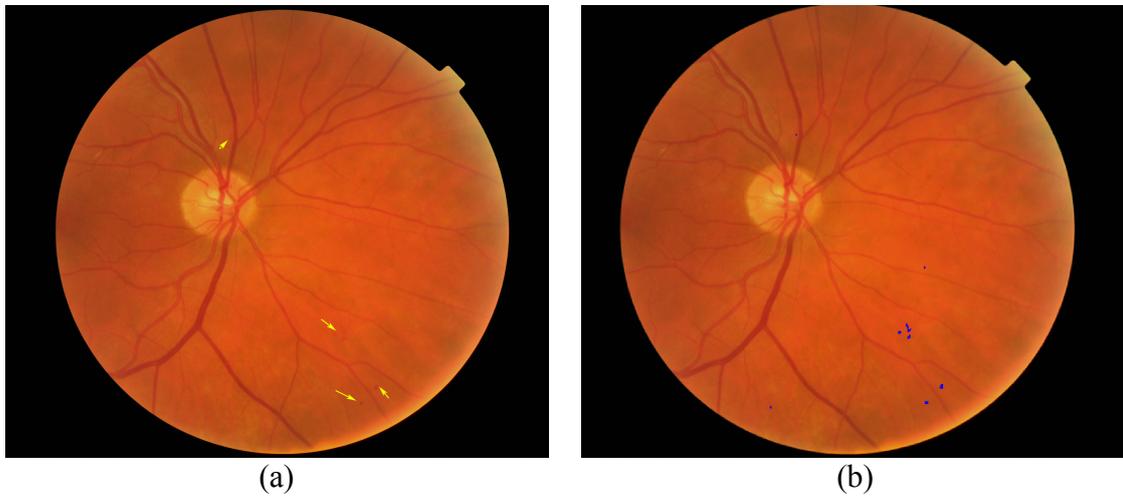


Figura 5.16 Ejemplos de detección de zonas oscuras no marcadas por el oftalmólogo. (a) Imagen original, considerada como imagen de control por el oftalmólogo. Se han señalado con flechas algunas zonas oscuras de la imagen de apariencia similar a LRs. (b) Resultado de la detección automática de LRs. El método ha detectado como lesión las zonas señaladas en azul, y, por lo tanto, considera a la imagen como patológica.

la práctica clínica.

Por otra parte, cabe destacar que los resultados obtenidos en la detección de LRs son inferiores a los resultados obtenidos para la detección de EXs. Esto indica que la detección de LRs es más compleja que la de EXs debido a la gran variabilidad en su tamaño y morfología. En este sentido, cabe destacar que en este trabajo se ha abordado la detección conjunta de lesiones como MAs y HEMs cuyo tamaño es, generalmente, muy diferente. Asimismo, el contraste de las LRs con el FO suele ser menor que en el caso de los EXs.

Es también interesante señalar que la SE_{im} del método propuesto es del 85.19%. Se consiguen así valores de SE aprobados por la BDA para un sistema de cribado. No obstante, no se alcanzan los valores de ES exigidos en este caso. Como se ha comentado anteriormente, el método propuesto detecta un elevado número de regiones que no son verdaderas LRs (FPs) y que se relacionan con la detección incorrecta de algunos vasos sanguíneos, la mácula o zonas oscuras de la imagen de apariencia similar a las verdaderas LRs. En los trabajos futuros es necesario tener en cuenta todos estos factores para mejorar los resultados en la detección de lesiones sobre imágenes capturadas en

entornos clínicos reales.

Existen trabajos previos en la literatura en los que también se ha abordado la detección de LRs en retinografías. Se puede ver un resumen de los métodos publicados para la detección de LRs en la Tabla 1.6. El uso de clasificadores, incluidas diversas NNs, se puede encontrar en diferentes trabajos.^{128, 146, 173, 176} Niemeijer et al.¹⁷³ emplearon varias características extraídas de regiones candidatas junto con un clasificador k -NN para la localización de LRs. Otros autores emplearon la red MLP, donde sus entradas se obtuvieron a partir de un análisis de componentes principales de la imagen y del resultado de aplicar un operador de bordes sobre la primera componente principal.¹⁴⁶

En la literatura también se pueden encontrar métodos basados en morfología matemática para la detección de LRs. En varios trabajos se combinaron operaciones de realce basadas en técnicas de reconstrucción morfológica junto con diversos clasificadores para la detección de MAs en retinografías.^{167, 169} En estos estudios cobra una especial relevancia la correcta segmentación de la red vascular para evitar FPs. Asimismo, cabe destacar que estos métodos no detectaban correctamente algunas LRs situadas en el área foveal.¹⁶⁹ En algunos trabajos, estas operaciones morfológicas se combinaban con operaciones de crecimiento de regiones para la detección de LRs.^{30, 129, 147, 170}

Otros trabajos emplean metodologías muy diversas para la detección de LRs. Sánchez et al.¹⁷⁸ aplicaron modelos de mezclas para clasificar cada píxel de la imagen en uno de los siguientes tres grupos: fondo, primer plano (lesiones y estructuras oculares) o atípico. Además, la diferencia entre las intensidades en diferentes regiones de la imagen también se empleó en trabajos previos para la detección de MAs y vasos sanguíneos.^{179, 225} Por otra parte, se han tratado de detectar las LRs en retinografías en base a la información espectral (información en frecuencia) contenida en la imagen. En este sentido, el uso de la transformada *wavelet* puede ser de utilidad.¹⁷² También se pueden encontrar métodos en la literatura basados en la creación de mapas multidireccionales en los que se codificaba información acerca de la diferencia entre

cada píxel y sus vecinos en diferentes direcciones.¹⁷⁵

Los resultados SE_{im} , ES_{im} y PR_{im} obtenidos en esta Tesis Doctoral para la detección de LRs son inferiores a los obtenidos en muchos de estos estudios. (Tabla 1.6) No obstante, la comparación objetiva con estos resultados no es posible ya que no se obtienen sobre la misma base de datos y los estudios son muy heterogéneos en cuanto a la forma de medir los resultados. Existen dos maneras de medir los resultados obtenidos a la hora de evaluar este tipo de programas, empleando un criterio orientado a lesión o empleando un criterio orientado a imagen. En muchos de los trabajos publicados los resultados han sido expresados empleando únicamente un criterio orientado a imagen. De esta manera, se puede cometer el error, de que el hecho de no detectar una lesión existente, pero detectarla donde no la hay realmente, sea contabilizado como un acierto. Por otra parte, los grupos pertenecientes a la competición ROC expresaron sus resultados mediante una curva *free-response receiver operating characteristic* (FROC), lo que permite la comparación entre los diferentes grupos de la competición pero dificulta su comparación con el resto de trabajos publicados. Además, al igual que sucedía en el caso de EXs, el número de imágenes y las características de calidad consideradas varían enormemente en los diferentes trabajos. El número de imágenes estudiadas en esta Tesis Doctoral es comparable al de otros estudios previos. No obstante, se ha tratado de evaluar el método sobre imágenes muy heterogéneas y representativas de un entorno clínico. No en todos los estudios previos se tienen en cuenta estas características y, en muchos de ellos, sólo se analizan imágenes del polo posterior. En cualquier caso, sería deseable aumentar el tamaño de la base de datos a estudiar para tener más imágenes representativas de la práctica clínica y poder generalizar los resultados del estudio a una población mayor.

5.3 SISTEMAS DE CRIBADO AUTOMÁTICO EN RETINOPATÍA DIABÉTICA

El objetivo final de la detección automática de lesiones de RD en retinografías es

determinar si un paciente posee o no RD, y si fuera posible, en qué grado. La graduación de severidad en RD viene determinada por el número y el tipo de lesiones que aparecen en la imagen de FO y por su localización.²⁹ En este sentido, se han desarrollado diversos trabajos encaminados a realizar un estadiaje automático de la RD. En el trabajo desarrollado por Singalavanija et al.²²¹ se diferenció entre FO normal y FO con RD en base a la detección de EXs y LRs. Los pacientes con otras patologías retinianas, como RDP o con antecedentes de tratamiento láser fueron excluidos de este estudio. Los valores de SE_{im} y ES_{im} presentados en este trabajo fueron de 74.8% y 82.7% respectivamente. Según los autores, dentro de las limitaciones del estudio se encontraba que el sistema no resultaba adecuado para detectar estadios iniciales de RDNP.²²¹ Otros autores se basaron en la detección de LRs para establecer la severidad de la RD en un paciente y en la detección de EXs para el EMD.¹⁶⁵ En este trabajo se definieron 4 grados de severidad en función del número de MAs o HEMs detectados en base a la clasificación MESSIDOR.²⁰¹ La SE del sistema para detectar pacientes con RD fue del 83.9% y la ES del 72.7%. También se definieron tres grados para el EMD: grado 0 (no EMD) para imágenes sin EXs, grado 1 (EMD leve) para imágenes con EXs lejos de la fovea y grado 2 (EMD severo) para imágenes con EXs cercanos a la fovea. En este caso la SE y ES obtenidas fueron de 72.8% y 70.8% respectivamente.¹⁶⁵ Sin embargo, los resultados obtenidos para la evaluación automática del grado de RD fueron bastante bajos, con cifras entre el 30 y el 40%. Según el tipo (LRs y EXs) y el número de lesiones localizadas, Akram et al.¹⁶⁴ propusieron un sistema donde se definieron 4 tipos de niveles de severidad: normal, leve, moderado y severo. El estadio severo, siendo el más grave, se definió como el caso en que la imagen presentaba más de 10 LRs o más de 5 EXs. No se incluyeron en el estudio imágenes con RDP. Las cifras de SE_{im} y ES_{im} del sistema propuesto para detectar la severidad de la RD en una retinografía superaban el 90%. Cabe destacar que la validación del sistema se realizó con imágenes de bases de datos públicas (MESSIDOR, DRIVE, STARE y DIARETDB). También empleando la base de datos MESSIDOR,²⁰¹ otros autores describieron cuatro grados de severidad basándose únicamente en la localización de LRs.¹⁶³ El nivel R_0 correspondía a no hallar ninguna LR en la imagen. Los niveles R_1 , R_2 y R_3 se definieron en función del número de lesiones encontradas. La PR del sistema se evaluó desde el punto de vista de la

separación entre imágenes sin patología (R_0) e imágenes patológicas (R_1, R_2, R_3). Los resultados obtenidos fueron del 90% de SE y 91% de ES para separar imágenes con RD de imágenes sin RD. Asimismo, Roychowdhury et al.²⁰⁰ diseñaron un sistema basado en clasificadores para dividir las imágenes entre normales o patológicas en base al número de LRs detectadas. Con estos métodos obtuvieron una SE del 100% y una ES del 53.16%. Recientemente, se ha desarrollado un sistema automático para el cribado de RD basado en NNs que es capaz de identificar imágenes con RD derivable.²²⁶ En este estudio se definió como RD derivable un estadio de RD moderada o mayor según la escala Clínica Internacional de RD² y/o la presencia de EMD (definido como EXs dentro de un área papilar de diámetro del centro macular).²²⁷ Este sistema ha sido validado sobre una población de más de 15000 pacientes diabéticos. La SE del sistema automático para detectar pacientes que debían ser tratados por su grado de RD fue del 66.4% al comparar el resultado automático con los resultados obtenidos en el marcaje manual por personal cualificado en el centro de lectura, y la ES fue del 72.8%. En este trabajo se realizó, además, una segunda evaluación comparando los resultados del método automático con la graduación por parte del especialista oftalmólogo en el examen clínico del paciente. En esta segunda comparación se obtuvieron una SE del 74.8% y una ES del 48.8%.²²⁷

Cabe mencionar también que existen varios sistemas de análisis automático de imagen están ya disponibles en el mercado.¹⁸⁵ Uno de los primeros sistemas automáticos desarrollados fue el *Retinalyze System*[®].¹⁸⁶ Este sistema combina la habilidad para detectar LRs y el control de la calidad de la imagen para detectar pacientes con RD y separarlos de los pacientes sin signos de RD.¹⁸⁶ Se trata de un estudio retrospectivo en el que se partió de diapositivas de polo posterior de los pacientes diabéticos que posteriormente fueron digitalizadas. El sistema se validó en 165 ojos¹⁰⁹ y, hasta donde sabemos, no ha sido validado aún en una población mayor.

Otro de los sistemas disponibles es el *iGrading M*[®], que permite separar imágenes con signos de patología de imágenes sin signos de patología.¹⁸⁷ Este programa combina la capacidad para evaluar la calidad de la imagen con la capacidad para detectar MAs.¹⁸⁷ En los estudios realizados se consiguieron SE por encima del 90% para la detección de

RD derivable con ES entorno al 67%,^{188, 189} siendo este sistema usado en el *Scottish Diabetic Retinopathy Screening Program*.⁷⁶ El sistema demostró una reducción del trabajo manual de graduación en un 36,3%.¹⁹⁰ El *iGrading M*[®], fue evaluado posteriormente por Goatman et al.¹⁹¹ usando dos campos por ojo. Sin embargo, la inclusión de una segunda imagen por ojo (centrada en papila) no mejoró los resultados.¹⁹⁰ Además, en este trabajo también se estableció que, al incluir la detección de otras lesiones de RD (HEMs y EXs), se obtenían resultados similares de SE y un mayor número de FPs en comparación con la detección de MAs solamente.¹⁹⁰ Un estudio reciente comparó los resultados de *iGrading M*[®] con otros dos de los sistemas automáticos comercializados (*RetmarkerDR*[®] y *EyeArt*[®]).²²⁸ En este estudio los resultados de *iGrading M*[®] fueron peores que los de *RetmarkerDR*[®] y *EyeArt*[®] a la hora de identificar pacientes con RD derivables.²²⁸

En la misma línea, el sistema *IDx-DR*^{®77, 192, 193} emplea diferentes algoritmos para la detección tanto de LRs,^{31, 172, 173} como de EXs y EAs,¹⁶² e incluso neovascularización.³¹ El programa fue validado en 1748 imágenes centradas en fóvea adquiridas por MAP en Francia.¹⁹² En la detección de RD derivable, definida cuando existía un grado mayor que RDNP leve y/o EMD, se obtuvo una SE de 96.8% y una ES de 59.4%. La prevalencia de RD derivable registrada con este sistema fue de 21,7%.¹⁹²

Por último, cabe mencionar el sistema *RetmarkerDR*[®] que se basa en la combinación del control de calidad de imagen y la detección de LRs.¹⁹⁴ Para validar este sistema se emplearon dos fotografías por ojo, una centrada en mácula y otra centrada en el borde nasal de la papila. El sistema fue capaz de separar imágenes sin signos de RD o sin avance respecto a la visita anterior de aquellas con RD o evolución, con una SE del 95.8% y una ES del 63.8%. El *RetmarkerDR*[®] ha demostrado en estudios posteriores una reducción del trabajo de marcaje manual del 48,42%.¹⁹⁵ Los resultados obtenidos por estos sistemas, la base de datos empleada y la forma de graduar la severidad de la RD se resumen en la Tabla 1.7.

Como se puede observar, en todos los sistemas comerciales descritos las cifras de SE son notablemente mayores que las de ES. Las cifras obtenidas por el método

propuesto en esta Tesis Doctoral para la detección automática de pacientes con RD también se encuentran en esta línea. No obstante, debido al elevado número de FPs, muchos de los controles fueron identificados como patológicos tanto para la detección de EXs como de LRs. Es por ello que en trabajos futuros sería necesaria una mejora en los algoritmos de detección de lesiones, lo que presumiblemente mejoraría la identificación de los pacientes derivables y la graduación de la severidad de la RD también en cuanto a la ES. En este sentido, cabe mencionar que una SE alta es especialmente importante en un sistema de cribado donde el objetivo principal es que todos los pacientes con RD sean identificados por el sistema. Una ES elevada se relacionaría con la reducción del número de pacientes sanos que se derivan al especialista, hecho también relevante puesto que las guías de cribado recomiendan un examen oftalmológico anual a todos los pacientes diabéticos. Las cifras de SE alcanzadas en esta Tesis Doctoral indican que se ha detectado al 78.57% de los pacientes derivables (Tabla 4.5) y, aún a pesar de la detección de FPs, se ha reducido el número de pacientes a revisar por el especialista en un 29.41%.

Por otra parte, el coste asociado a los sistemas de cribado en RD es una cuestión de primordial importancia a la hora de promover estos sistemas. Los programas de telemedicina como ayuda en el cribado de RD requieren de una dotación tecnológica y un soporte administrativo importante. Sin embargo, la principal barrera en la implementación de estos programas es el requerimiento de personal formado para la lectura y graduación de todas las imágenes adquiridas.¹²¹ Diferentes estudios han demostrado que los sistemas de teleoftalmología resultan menos costosos y más efectivos que el sistema convencional mediante oftalmoscopia clínica para detectar la RD y prevenir los casos de pérdida de visión severa.^{229, 230} La implementación de programas de teleoftalmología en atención primaria han logrado incrementar la detección y tratamiento adecuado de la RD en un 50%.^{231, 232} Pero la lectura de imágenes es un proceso que requiere, además, de un entrenamiento específico, un control de calidad, una formación continuada y una confianza en la experiencia y conocimiento de cada lector de forma individualizada. Si estos sistemas de telemedicina se combinan con métodos de análisis automático de imagen el ahorro en tiempo y costes

se incrementa notablemente, quedando la lectura manual de imágenes reservada para controles de calidad y para la interpretación de imágenes atípicas.^{185, 233}

Finalmente, cabe destacar que a día de hoy, existen ciertos obstáculos que dificultan el éxito de los programas de cribado.⁵ Por un lado, el sistema público de salud cuenta con una sobrecarga asistencial, y estos programas suponen una carga de trabajo adicional a la que los MAP podrían ser reacios. Además, existe una responsabilidad legal y cierto miedo por parte de estos profesionales a no valorar de manera correcta una retinografía y no derivar adecuadamente a un paciente. Por otro lado, se encuentra el recelo por parte de los oftalmólogos a que los pacientes sustituyan un examen oftalmológico completo del especialista por la visita para el cribado de RD, puesto que otras patologías oculares frecuentes (como catarata o glaucoma) no son valoradas.¹⁰⁰ Adicionalmente, cabe mencionar que estos sistemas suponen un coste inicial importante, aunque se haya demostrado el ahorro a largo plazo.²³⁴ Por último, se debe contar con la colaboración del paciente. Aunque la adhesión a los programas de cribado va aumentando con la educación sanitaria y la información a los pacientes, se estima que un 25% de ellos no acudirán a realizarse la retinografía.¹¹⁴ A pesar de estas dificultades, la puesta en marcha de estos sistemas facilitaría el diagnóstico precoz y el tratamiento necesario en un elevado número de sujetos diabéticos, incluso en aquellos pacientes menos predispuestos a acudir a una revisión oftalmológica.

Resumiendo, la detección automática en el cribado de RD permitiría optimizar recursos y mejorar la calidad asistencial. Sin embargo, aún serán necesarios más estudios en este campo hasta conseguir su aplicabilidad en la práctica clínica diaria. Por una parte, se deben mejorar las cifras de SE y ES respecto a la identificación del paciente derivable al especialista. En este sentido, es también importante la detección de pacientes con EMD y neovascularización. Por otra parte, en trabajos futuros se deberá investigar si la inclusión de métodos automáticos en los sistemas de cribado de la RD consiguen disminuir el número de casos de pérdida de visión por retraso en el diagnóstico y tratamiento y si suponen un ahorro por paciente diabético escaneado para los sistemas de salud

Capítulo 6

Conclusiones y líneas futuras

6.1 CONCLUSIONES

6.1.1 Conclusión general

El método propuesto en este trabajo permite detectar de manera automática ciertas lesiones asociadas a la RD (EXs y LRs), si bien las cifras de SE y ES obtenidas están por debajo de las exigidas en los programas de cribado de esta patología. Por ello, los resultados del método desarrollado deben mejorarse para poder identificar las imágenes pertenecientes a pacientes que deban ser derivados al oftalmólogo.

6.1.2 Conclusiones específicas

1. Los métodos automáticos deben ser evaluados sobre un conjunto de imágenes independiente y con características variables para ser útiles en los programas de cribado. En este sentido, es necesario crear bases de datos extensas y que incluyan imágenes de distinta resolución y calidad, así como diferentes tipos de signos clínicos para representar la variabilidad existente en la práctica clínica.
2. La gran variabilidad existente en las imágenes capturadas en la población general, así como las complicaciones asociadas al proceso de captación, dificultan la identificación de las lesiones estudiadas (EXs y LRs) en el FO. Por ello, sería deseable realizar un análisis más exhaustivo de las propiedades representativas de estas lesiones para incorporar nuevas características en la etapa de clasificación del método automático desarrollado.
3. La anotación manual de las imágenes es un proceso importante que debe ser realizado por personal cualificado. A pesar de que este es un proceso que requiere mucho tiempo y esfuerzo, el consenso entre varios especialistas

permitiría aumentar la confianza en el marcaje y mejorar el proceso de entrenamiento de los métodos automáticos.

4. La correcta segmentación de estructuras oculares es un proceso de primordial importancia en el desarrollo de métodos automáticos en RD, por lo que se necesita seguir investigando en esta etapa para mejorar los resultados de los algoritmos desarrollados.
5. Para poder valorar de forma adecuada las prestaciones de los sistemas automáticos en la detección de lesiones en RD es necesario medir los resultados desde diferentes puntos de vista. El empleo de dos criterios diferentes (criterio orientado a lesión y criterio orientado a imagen) permite valorar las prestaciones de los métodos desarrollados en la localización de lesiones por un lado, y en la separación entre casos normales y patológicos por otro.
6. Los resultados obtenidos en esta Tesis Doctoral empleando un criterio orientado a imagen indican que es posible identificar imágenes con EXs o LRs pertenecientes a pacientes diabéticos, pero no establecer de forma automática el estadio de severidad.
7. El método propuesto no se ha podido validar aún en la práctica asistencial puesto que no alcanza las cifras de SE y ES requeridas para permitir un cribado totalmente automático. Es por ello que, actualmente, el método propuesto deberá coexistir con una lectura manual para cumplir el objetivo de cribado de la población diabética.

6.2 NUEVAS APORTACIONES

Las aportaciones originales a las que ha dado lugar esta investigación se detallan a continuación:

- Aunque en la literatura se han propuesto diferentes métodos para la

detección automática de lesiones asociadas a RD en retinografías, con el presente estudio se pretendía dar un paso más consiguiendo un estadiaje final de gravedad de la enfermedad. Para ello, se ha creado una nueva base de datos de retinografías, capturadas con distintos retinógrafos, en distintas localizaciones, con diferentes niveles de calidad y de pacientes en distintas fases de RD. De esta forma se ha tratado de representar la variabilidad existente en un entorno clínico. Una de las novedades de este trabajo ha sido el empleo de tres campos por ojo mediante un protocolo de captura estandarizado para la validación del método. Debido a estas restricciones en la creación de la base de datos, no se han empleado imágenes de bases de datos públicas, ni imágenes recogidas previamente en centros de lectura.

- En relación al estadiaje de la RD, se ha propuesto una escala de severidad en base a las clasificaciones ETDRS y MESSIDOR, aunque adaptada a la detección de EXs y LRs, que son las lesiones estudiadas en esta Tesis Doctoral. Esta escala pretendía dar una aproximación de severidad con las limitaciones que conlleva el no detectar otros signos importantes en el FO. No obstante, no se ha podido evaluar su utilidad de la misma al no obtener unos resultados satisfactorios en la detección automática de EXs y LRs.
- En cuanto al procesado automático de las imágenes, se ha realizado una adaptación de los métodos previamente empleados por nuestro grupo de investigación a una nueva base de datos mucho más variable y con imágenes de mayor resolución que las empleadas en estudios previos. Asimismo, en algunas de las etapas del método para la detección de EXs y LRs, se han realizado algunas modificaciones más importantes. En primer lugar, se ha empleado un nuevo método para la detección de la papila que no se había utilizado previamente para eliminar esta estructura como posible lesión brillante. Este método se basa en la detección de regiones brillantes mediante *template matching* y la detección de los vasos principales empleando morfología matemática y umbralización. Asimismo, se ha modificado la etapa final en el algoritmo de detección de vasos

sanguíneos en la imagen, incluyendo un mapa de la dureza de los bordes de la imagen obtenido mediante el operador de Kirsch, lo que permite eliminar algunos FPs en la detección de LRs.

- Los resultados de los métodos automáticos se han evaluado empleando diferentes criterios. Primeramente, se ha empleado un criterio orientado a lesión para valorar si la localización de EXs y LRs dentro de una única imagen se ha realizado correctamente. A continuación, se ha empleado un criterio orientado a imagen para evaluar si una imagen es normal o patológica en base a la detección de Exs o LRs en la misma. Finalmente, el haber empleado un protocolo de captura de tres campos por ojo nos ha permitido hacer una valoración de los resultados también a nivel de paciente. En este sentido, se han analizado todas las imágenes disponibles de un mismo paciente para determinar si padece RD o no. Los estudios previos relacionados con el procesado automático de retinografías en RD emplean generalmente un criterio orientado a lesión y/o un criterio orientado a imagen. Asimismo, los estudios más clínicos sobre esta temática suelen emplear un criterio orientado a imagen y/o un criterio orientado a paciente. Hasta donde tenemos conocimiento, no existen estudios previos en la literatura en los que los resultados se evalúen empleando los tres criterios de forma conjunta.

6.3 LÍNEAS FUTURAS

En esta Tesis Doctoral se ha propuesto un método basado en NNs para la detección automática de EXs y LRs en retinografías de pacientes diabéticos. Tras los resultados obtenidos y las conclusiones extraídas en este estudio, se mencionan posibles líneas de trabajo futuro en este campo.

En primer lugar, sería adecuado aumentar el tamaño de la base de datos y su heterogeneidad. En este sentido, sería deseable crear una base de datos con pacientes

diabéticos procedentes de algún programa de cribado de RD, de forma que la población de estudio fuese lo más representativa posible de un escenario de *screening*. La base de datos empleada en esta Tesis Doctoral se creó a partir de pacientes diabéticos que acudían a consulta de oftalmología para su control de FO. Muchos de ellos eran pacientes ya diagnosticados de RD o con sintomatología oftalmológica, con lo que la prevalencia de la enfermedad en esta base de datos difiere notablemente de la de un escenario de *screening*.

Una segunda mejora que se podría realizar en el futuro sobre el trabajo presentado sería la realización del marcaje manual de las lesiones por dos o más oftalmólogos. De esta forma se podría tener en cuenta la variabilidad inter-observador. Asimismo, se mejoraría la PR en el marcaje manual de las retinografías mediante el consenso entre varios expertos para la localización de las lesiones en las imágenes.

Por otra parte, sería interesante mejorar el método automático de procesado de retinografías en varios aspectos. En primer lugar, se ha comprobado que la calidad de la imagen influye directamente en la detección automática de las lesiones. Sería ventajoso desarrollar y validar algún método de evaluación de la calidad de las imágenes que se incorporase como primer paso a un sistema como el propuesto. De esta forma, se podría saber la calidad de la imagen en el momento de la captura, posibilitándose la repetición de la misma si la calidad de la imagen fuese insuficiente. Como consecuencia, sólo las imágenes de buena calidad serían posteriormente analizadas empleando el sistema automático, lo que mejoraría la interpretación de las imágenes y los resultados finales del método.

También sería interesante perfeccionar los algoritmos de detección de la papila y la red vascular. Como se ha comprobado en esta Tesis Doctoral, la presencia de placas de exudación grandes, así como los reflejos yuxtapapilares en algunos pacientes, ocasionan que la papila no se detecte correctamente en ciertos casos. Asimismo, la eliminación incompleta de la red vascular durante la etapa de segmentación es una de las principales causas de FPs en la detección final de LRs. Mejorar la detección de estas estructuras oculares permitiría reducir el número de FPs e incrementar la ES del método.

En relación con las estructuras oculares, también se ha comprobado en esta Tesis Doctoral que otra de las causas de aparición de FPs, aunque en menor número de casos, está relacionada con la detección incorrecta de la mácula. Por ello sería deseable incluir una etapa de localización de la zona macular, lo que ayudaría a mejorar los resultados del método en la detección de LRs y, además, sería útil en la identificación del EMD.

En la etapa de clasificación, se podrían estudiar nuevas características que describan las regiones segmentadas. Esto permitiría describir de forma más exhaustiva las lesiones que se pretenden detectar, así como verificar si las empleadas en este estudio siguen siendo apropiadas. Por otro lado, para la clasificación se ha escogido la NN de tipo MLP. Este clasificador representa el paradigma de NNs más sencillo para esta tarea y con él se han alcanzado buenos resultados en trabajos previos para detección de EXs y LRs en retinografías. No obstante, existen otros tipos de clasificadores (también algunos basados en NNs) que se podrían estudiar en este contexto.

La última mejora que se podría incluir en el método automático propuesto estaría relacionada con los parámetros de las diferentes etapas del mismo. Aunque en esta Tesis Doctoral se ha tratado de adaptar los parámetros de los métodos propuestos en trabajos previos a las imágenes incluidas en la base de datos descrita, puede ser necesario realizar un estudio más exhaustivo para determinar la influencia de cada uno de ellos sobre nuevas imágenes y tratar de eliminar, al menos, la dependencia del método con la resolución de las mismas.

Por último, cabe mencionar que en la práctica clínica, el objetivo de un sistema de cribado de RD es principalmente identificar a los pacientes que se beneficiarían de recibir tratamiento. Un método capaz de ir un paso más allá, no sólo distinguiendo a los pacientes derivables (con signos de RD) de los no derivables (sin signos de RD), sino también determinando el tiempo de derivación adecuado para cada paciente, sería un avance importante en el cribado automático de la RD. En este sentido, sería necesario dedicar esfuerzos en el futuro a establecer una graduación de la severidad de la RD en un paciente. Para ello sería necesario incluir no sólo la detección de EXs y LRs, sino

también la identificación automática de EMD y de neovasos. Esto permitiría detectar los casos tratables, aumentando la utilidad de los métodos automáticos en los sistemas de cribado de RD.

Apéndice

Divulgación científica

Publicaciones en revistas científicas especializadas

- **Valverde C**, García M, Hornero R, López-Gálvez MI. Automated detection of diabetic retinopathy in retinal images. *Indian Journal of Ophthalmology*. 2016; 64: 26-32.
- **Valverde C**, García M, Hornero R, Diez A, López MI. Evaluation of different automated fundus photograph analysis algorithms for detecting and grading diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmologica*. 2010; 88: s246.

Comunicaciones en congresos científicos nacionales e internacionales

- Automatic diabetic retinopathy severity grading using digital image processing algorithms. (*Comunicación en panel*)
Valverde C, García M, Hornero R, López MI.
XV Congreso de la Sociedad Europea de Especialistas en Retina (Euretina). 17-20 de Septiembre de 2015. Niza (Francia).
- Comparison of Logistic Regression and Neural Network Classifiers in the Detection of Hard Exudates in Retinal Images. (*Comunicación en panel*).
García M, **Valverde C**, López MI, Poza J, Hornero R.

35th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society in conjunction with the 52nd Annual Conference of Japanese Society for Medical and Biological Engineering (JSMBE). 4 de Julio de 2013. Osaka (Japón).

- Realce de retinografías mediante la aplicación de métodos basados en la transformada wavelet. (*Comunicación oral*).

García M, Poza J, López MI, **Valverde C**, Fraile L, Hornero R.

XXX Congreso anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica. (CASEIB). 21 de Noviembre de 2012. San Sebastián (España).

- Automatic Image Analysis based on Neural Networks to detect Hard Exudates and Red Lesions in Retinal Images. (*Comunicación en panel*).

Valverde C, López MI, García M, Hornero R.

Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO). 4 de Mayo de 2011. Fort Lauderdale (Florida).

- Evaluation of different automated fundus photograph analysis algorithms for detecting and grading diabetic retinopathy. (*Comunicación oral*).

Valverde C, García M, Hornero R, Diez A, López MI.

European Association for Vision and Eye Research (EVER). 9 de Octubre de 2010. Creta (Grecia).

Bibliografía

1. Fong DS, Aiello L, Gardner TW, et al. Retinopathy in Diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27(Suppl 1):s84-7.
2. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2012;35(Suppl 1):s64-71.
3. Williams R, Airey M, Baxter H, Forrester J, Kennedy-Martin T, Girach A. Epidemiology of diabetic retinopathy and macular oedema: a systematic review. *Eye*. 2004;18:963-983.
4. Simó R, Hernández C. Neurodegeneration in the diabetic eye : new insights and therapeutic perspectives. *Trends Endocrinol Metab*. 2014;25:23-33.
5. Trento M, Bajardi M, Borgo E, et al. Perceptions of diabetic retinopathy and screening procedures among diabetic people. *Diabet Med*. 2002;19:810-813.
6. International Diabetes Association. IDF Diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes. <https://www.idf.org/diabetesatlas>.
7. The DECODE Study Group. Age- and Sex-Specific Prevalences of Diabetes and Impaired Glucose Regulation in 13 European Cohorts. *Diabetes Care*. 2003;26:61-69.
8. 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.
9. Fong DS, Aiello LP, Ferris FL, Klein R. Diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 2004;27:2540-2553.
10. Ruta LM, Magliano DJ, Lemesurier R, Taylor HR, Zimmet PZ, Shaw JE. Prevalence of diabetic retinopathy in Type 2 diabetes in developing and developed countries. *Diabet Med*. 2013;30:387-398.
11. Yau JWY, Rogers SL, Kawasaki R, et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 2012;35:556-564.
12. Zhang X, Saaddine JB, Chou C-F, et al. Prevalence of diabetic retinopathy in the United States, 2005-2008. *JAMA*. 2010;304:649-656.
13. Yang W, Dall TM, Halder P, et al. Economic costs of diabetes in the U.S. in 2012. *Diabetes Care*. 2013;36:1033-1046.
14. Crespo C, Brosa M, Soria-Juan A, Lopez-Alba A, López-Martínez N, Soria B. Direct cost of diabetes mellitus and its complications in Spain (SECCAID Study: Spain estimated cost Ciberdem-Cabimer in Diabetes). *Av en Diabetol*. 2013;29:182-189.
15. Lopez-Bastida J, Boronat M, Moreno JO, Schurer W. Costs, outcomes and challenges for diabetes care in Spain. *Global Health*. 2013;9:1-9.
16. Riaz M, Rehman RA, Hakeem R, Shaheen F. Health related quality of life in patients with diabetes using SF-12 questionnaire. *J Diabetol*. 2013;2:1-7.

17. Marcuello C, Calle-Pascual a. L, Fuentes M, et al. Evaluation of health-related quality of life according to carbohydrate metabolism status: A Spanish population-based study (Di@bet.es Study). *Int J Endocrinol.* 2012;2012:1-6.
18. Sharma S, Oliver-Fernandez A, Liu W, Buchholz P, Walt J. The impact of diabetic retinopathy on health-related quality of life. *Curr Opin Ophthalmol.* 2005;16:115-119.
19. Davidov E, Breitscheidel L, Clouth J, Reips M, Happich M. Diabetic retinopathy and health-related quality of life. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2009;247:267-272.
20. Scanlon PH, Loftus J, Starita C, Stratton IM. The use of weighted health-related Quality of Life scores in people with diabetic macular oedema at baseline in a randomized clinical trial. *Diabet Med.* 2014:97-101.
21. Mazhar K, Varma R, Choudhury F, McKean-Cowdin R, Shtir C, Azen S. Severity of diabetic retinopathy and health-related quality of life: The Los Angeles Latino Eye Study. *Ophthalmology.* 2011;118:649-655.
22. Mangione C, Lee P, Pitts J, Gutierrez P, Berry S, Hays R. Psychometric properties of the National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI-VFQ). NEI-VFQ Field Test Investigators. *Arch Ophthalmol.* 1998;116:1496-1504.
23. Trento M, Passera P, Trevisan M, et al. Quality of life, impaired vision and social role in people with diabetes: a multicenter observational study. *Acta Diabetol.* 2013;50:873-877.
24. Taraprasad D, Batriti W, Semwal P, Basu S, Padhi T, Ali M. Changing Clinical Presentation, Current Knowledge-Attitude-Practice, and Current Vision Related Quality of Life in Self-Reported Type 2 Diabetes Patients with Retinopathy in Eastern India: The LVPEI Eye and Diabetes Study. *J Ophthalmol.* 2016;2016:1-9.
25. Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. Association of ocular disease and mortality in a diabetic population. *Arch Ophthalmol.* 1999;117:1487-1495.
26. Eisma JH. Current knowledge on diabetic retinopathy from human donor tissues. *World J Diabetes.* 2015;6:312.
27. Ola MS, Alhomida AS. Neurodegeneration in Diabetic Retina and Its Potential Drug Targets. *Curr Neuropharmacol.* 2014;12:380-386.
28. Hernández C, Monte MD, Simó R, Casini G. Neuroprotection as a Therapeutic Target for Diabetic Retinopathy. *J Diabetes Res.* 2016;2016:1-18.
29. The Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Research Group. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs-an extension of the modified Airlie House classification. ETDRS report number 10. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology.* 1988;95:1321-1334.
30. Fleming AD, Philip S, Goatman KA, Olson JA, Sharp PF. Automated

- microaneurysm detection using local contrast normalization and local vessel detection. *IEEE Trans Med Imaging*. 2006;25:1223-1232.
31. Tang L, Niemeijer M, Reinhardt JM, Garvin MK, Abramoff MD. Splat feature classification with application to retinal hemorrhage detection in fundus images. *IEEE Trans Med Imaging*. 2013;32:364-375.
 32. Spencer T, Olson JA, McHardy KC, Sharp PF, Forrester J V. An image-processing strategy for the segmentation and quantification of microaneurysms in fluorescein angiograms of the ocular fundus. *Comput Biomed Res*. 1996;29:284-302.
 33. Ali S, Sidibé D, Adal KM, et al. Statistical atlas based exudate segmentation. *Comput Med Imaging Graph*. 2013;37:358-368.
 34. Fleming AD, Philip S, Goatman KA, Williams GJ, Olson JA, Sharp PF. Automated detection of exudates for diabetic retinopathy screening. *Phys Med Biol*. 2007;52:7385-7396.
 35. Fong D, Segal P, Myers F, Ferris F, Hubbard L, Davis M. Subretinal fibrosis in diabetic macular edema. ETDRS report 23. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Arch Ophthalmol*. 1997;115:873-877.
 36. Gupta A, Gupta V, Thapar S, Bhansali A. Lipid-lowering drug atorvastatin as an adjunct in the management of diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2004;137:675-682.
 37. Elizalde J, López-Gálvez M. Retinopatía diabética y otras complicaciones oculares de la diabetes mellitus. In: *Ed Lilly SL*. ; 2007:53-56.
 38. The Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Research Group. Fundus Photographic risk factors for progression of diabetic retinopathy. ETDRS Report Number 12. *Ophthalmology*. 1988;95:1321-1334.
 39. Lee CS, Lee AY, Sim DA, et al. Reevaluating the Definition of Intraretinal Microvascular Abnormalities and Neovascularization Elsewhere in Diabetic Retinopathy Using Optical Coherence Tomography and Fluorescein Angiography. *Am J Ophthalmol*. 2015;159:101-110.
 40. ETDRS Study Research Group. Pars plana vitrectomy in the early treatment diabetic retinopathy study. ETDRS Report Number 17. *Ophthalmology*. 1992;99:1351-1357.
 41. Wilkinson CP, Ferris FL, Klein RE, et al. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology*. 2003;110:1677-1682.
 42. Aliseda D, Berástegui L. Retinopatía diabética. *An Sist Sanit Navar*. 2008;31:23-34.
 43. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Early Photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS Report Number 9. *Ophthalmology*. 1991;98:766-785.
 44. UK National Screening Committee, Essential Elements in Developing a Diabetic

- Retinopathy Screening Programme. <https://www.gov.uk/topic/population-screening-programmes>.
45. Michelson G. *Teleophthalmology in Preventive Medicine*. Springer; 2015.
 46. The Diabetes Control and Complications Trial Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993;329:977-986.
 47. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive Blood-Glucose Control With Sulphonylureas or Insulin Compared With Conventional Treatment and Risk of Complications in Patients With Type 2 Diabetes. *Lancet*. 1998;352:837-853.
 48. Siraj E, Rubin D, Riddle M, et al. Insulin Dose and Cardiovascular Mortality in the ACCORD Trial. *Diabetes Care*. 2015;38:2000-2008.
 49. Schrier RW, Estacio RO, Mehler PS, Hiatt WR. Appropriate blood pressure control in hypertensive and normotensive type 2 diabetes mellitus: a summary of the ABCD trial. *Nat Clin Pract Nephrol*. 2007;3:428-438.
 50. Chew EY, Davis MD, Danis RP, et al. The Effects of Medical Management on the Progression of Diabetic Retinopathy in Persons with Type 2 Diabetes: The ACCORD Eye Study. *Ophthalmology*. 2014;121:2443-2451.
 51. Keech A, Mitchell P, Summanen P, et al. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;370:1687-1697.
 52. ACCORD Eye Study Group, Chew EY, Ambrosius WT, et al. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2010;363:233-244.
 53. Choi S, Benzie I, Ma S, Strain J, Hannigan B. Acute hyperglycemia and oxidative stress: direct cause and effect? *Free Radic Biol Med*. 2008;1217-1231.
 54. Yokoi M, Yamagishi S-I, Takeuchi M, et al. Elevations of AGE and vascular endothelial growth factor with decreased total antioxidant status in the vitreous fluid of diabetic patients with retinopathy. *Br J Ophthalmol*. 2005;89:673-675.
 55. Kowluru RA, Zhong Q, Santos JM, Thandampallayam M, Putt D, Gierhart DL. Beneficial effects of the nutritional supplements on the development of diabetic retinopathy. *Nutr Metab (Lond)*. 2014;11:8.
 56. YY Luo, Zhao J, Han X, Zhou X, Wu J, Ji L. Relationship Between Serum Zinc Level and Microvascular Complications in Patients with Type 2 Diabetes. *Chin Med J*. 2015;128:3276-3282.
 57. The Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Research Group. The diabetic retinopathy study and the early treatment diabetic retinopathy study. *Ophthalmology*. 1988;95:1321-1334.
 58. The Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Research Group. Early vitrectomy for severe proliferative diabetic retinopathy in eyes with useful vision. Clinical

- application of results of a randomized trial. Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Report 4. *Ophthalmology*. 1988;95:1321-1334.
59. Arias L. *Actualización de Terapia AntiVEGF En Enfermedades de La Retina Y Coroides*; 2010.
 60. Adamis AP, Berman AJ. Immunological mechanisms in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Semin Immunopathol*. 2008;30:65-84.
 61. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress. *Endocr Rev*. 2004;25:581-611.
 62. Brown DM, Nguyen QD, Marcus DM, et al. Long-term outcomes of ranibizumab therapy for diabetic macular edema: The 36-month results from two phase III trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology*. 2013;120:2013-2022.
 63. Korobelnik J, Do D, Schmidt-Erfurth U. Intravitreal Aflibercept for Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*. 2014;121:2247-2254.
 64. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network (DRCR.net). Panretinal Photocoagulation vs Intravitreal Ranibizumab for Proliferative Diabetic Retinopathy. *J Am Med Assoc*. 2015;314:2137-2146.
 65. Fechter C, Frazier H, Marcus W, Farooq A, Singh H, Marcus D. Ranibizumab 0.3 mg for Persistent Diabetic Macular Edema After Recent, Frequent, and Chronic Bevacizumab: The ROTATE Trial. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retin*. 2016;47:1-18.
 66. Massin P, Bandello F, Garweg J, Hansen L, Harding S. Safety and Efficacy of Ranibizumab in Diabetic Macular Edema (RESOLVE Study). *Diabetes Care*. 2010;33:2399-2405.
 67. Schmidt-Erfurth U, Lang GE, Holz FG, et al. Three-year outcomes of individualized ranibizumab treatment in patients with diabetic macular edema: The RESTORE extension study. *Ophthalmology*. 2014;121:1045-1053.
 68. Prünke C, Fajnkuchen F, Mahmood S, et al. Ranibizumab 0.5 mg treat-and-extend regimen for diabetic macular oedema: the RETAIN study. *Br J Ophthalmol*. 2016;100:787-795.
 69. Ruiz-Moreno J. Nuevas perspectivas en el abordaje del edema macular diabético. Tratamiento con aflibercept. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2015;90:24-28.
 70. Al Dhibi HA, Arevalo JF. Clinical trials on corticosteroids for diabetic macular edema. *World J Diabetes*. 2013;4:295-302.
 71. Callanan D, Williams P. Topical nepafenac in the treatment of diabetic macular edema. *Clin Ophthalmol*. 2008;2:689-692.
 72. Adamis AP, Berman AJ. Immunological mechanisms in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Semin Immunopathol*. 2008;30:65-84.
 73. Royal College Of Ophthalmologists. Guidelines for Diabetic Retinopathy. *RCOPhth Clin Guidel*. 2005:1-104.
 74. American Academy of Ophthalmology Preferred Patterns Committee. *Preferred*

- Practice Pattern Guidelines. Diabetic Retinopathy.*; 2014.
75. Royal College of Physicians. *Management of Diabetes. A National Clinical Guideline. In SIGN Guidelines.*; 2008.
 76. Scottish Intercollegiate Network Guidelines. Management of diabetes. (SIGN Guideline N° 116). 2010;(March).
 77. Abràmoff MD, Reinhardt JM, Russell SR, et al. Automated early detection of Diabetes Retinopathy. *Ophthalmology*. 2010;117:1147-1154.
 78. Klein R, Klein B, Moss S, Davis M, DeMets D. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol*. 1984;102:520-526.
 79. Lueder GT, Silverstein J. Screening for retinopathy in the pediatric patient with type 1 diabetes mellitus. *Pediatrics*. 2005;116:270-273.
 80. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. III. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years. *Arch Ophthalmol*. 1984;102(4):527-532.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=6367725.
 81. Pareja-Rios A, Serrano-García M, Marrero-Saavedra M, Abraldes-López V, Reyes-Rodríguez M, Gil-Hernández M. Guías de Práctica Clínica de la Serv: Manejo de las complicaciones oculares de la diabetes. Retinopatía diabética y edema macular. *Arch Soc Española Oftalmol*. 2009;84:429-450.
 82. Olafsdóttir E, Stefansson E. Biennial eye screening in patients with diabetes without retinopathy: 10-year experience. *Br J Ophthalmol*. 2007;91:1599-1601.
 83. Lund SH, Aspelund T, Kirby P, et al. Individualised risk assessment for diabetic retinopathy and optimisation of screening intervals: a scientific approach to reducing healthcare costs. *Br J Ophthalmol*. 2015;2:1-5.
 84. RetinaRisk. <http://retinarisk.com>.
 85. Singer D, Nathan D, Fogel H, Schachat A. Screening for Diabetic Retinopathy. *Ann Intern Med*. 1992;116:660-671.
 86. Squirrell DM, Talbot JF. Screening for diabetic retinopathy. *J R Soc Med*. 2003;96:273-276.
 87. Burnett S, Hurwitz B, Davey C, et al. The implementation of prompted retinal screening for diabetic eye disease by accredited optometrists in an inner-city district of North London: a quality of care study. *Diabet Med*. 1998;15(suppl. 3):S38-43.
 88. Bursell SE, Cavallerano JD, Cavallerano AA, et al. Stereo nonmydriatic digital-video color retinal imaging compared with Early Treatment Diabetic Retinopathy Study seven standard field 35-mm stereo color photos for determining level of diabetic retinopathy. *Ophthalmology*. 2001;108:572-585.
 89. Vujosevic S, Benetti E, Massignan F, Pilotto E, Varano M. Screening for

- Diabetic Retinopathy: 1 and 3 Nonmydriatic 45-degree Digital Fundus Photographs vs 7 Standard Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Fields. *Am J Ophthalmol*. 2009;148:111-118.
90. Gangaputra S, Almkhatar T, Glassman AR, et al. Comparison of film and digital fundus photographs in eyes of individuals with diabetes mellitus. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52:6168-6173.
 91. Hubbard LD, Sun W, Cleary PA, et al. Comparison of digital and film grading of diabetic retinopathy severity in the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study. *Arch Ophthalmol*. 2011;129:718-726.
 92. Li HK, Florez-Arango JF, Hubbard LD, Esquivel A, Danis RP, Krupinski EA. Grading diabetic retinopathy severity from compressed digital retinal images compared with uncompressed images and film. *Retina*. 2000;30:1651-1661.
 93. Li HK, Hubbard LD, Danis RP, Esquivel A, Florez-Arango JF, Krupinski EA. Monoscopic versus stereoscopic retinal photography for grading diabetic retinopathy severity. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51:3184-3192.
 94. Lopez-Bastida J, Cabrera-Lopez F, Serrano-Aguilar P. Sensitivity and specificity of digital retinal imaging for screening diabetic retinopathy. *Diabet Med*. 2007;24:403-407.
 95. Massin P, Erginay A, Ben Mehidi A, et al. Evaluation of a new non-mydriatic digital camera for detection of diabetic retinopathy. *Diabet Med*. 2003;20:635-641.
 96. Ryder REJ, Kong N, Bates a. S, Sim J, Welch J, Kritzinger EE. Instant electronic imaging systems are superior to polaroid at detecting sight-threatening diabetic retinopathy. *Diabet Med*. 1998;15:254-258.
 97. Silva PS, Cavallerano JD, Tolls D, et al. Potential efficiency benefits of nonmydriatic ultrawide field retinal imaging in an ocular telehealth diabetic retinopathy program. *Diabetes Care*. 2014;37:50-55.
 98. Silva P, Horton M, Clary D, et al. Identification of Diabetic Retinopathy and Ungradable Image Rate with Ultrawide Field Imaging in a National Teleophthalmology Program. *Ophthalmology*. 2016;123:1360-1367.
 99. Kiss S, Berenberg T. Ultra widefield fundus imaging for diabetic retinopathy. *Curr Diab Rep*. 2014;14:514.
 100. Bursell SE, Brazionis L, Jenkins A. Telemedicine and ocular health in diabetes mellitus. *Clin Exp Optom*. 2012;95:311-327.
 101. Cavallerano JD, Aiello LP, Cavallerano AA, et al. Nonmydriatic digital imaging alternative for annual retinal examination in persons with previously documented no or mild diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol*. 2005;140:667-673.
 102. Liesenfeld B, Kohner E, Piehlmeier W, et al. A telemedical approach to the screening of diabetic retinopathy: digital fundus photography. *Diabetes Care*. 2000;23:345-348.

103. Peto T, Tadros C. Screening for diabetic retinopathy and diabetic macular edema in the United Kingdom. *Curr Diab Rep.* 2012;12:338-345.
104. Massin P, Angioi-Duprez K, Bacin F, et al. Recommendations of the ALFEDIAM (French Association for the Study of Diabetes and Metabolic Diseases) for the screening and surveillance of diabetic retinopathy. *J Fr Ophtalmol.* 1997;20:302-310.
105. Aldington SJ, Kohner EM, Meuer S, Klein R, Sjølie a K. Methodology for retinal photography and assessment of diabetic retinopathy: the EURODIAB IDDM complications study. *Diabetologia.* 1995;38:437-444.
106. Olson JA, Strachan FM, Hipwell JH, et al. A comparative evaluation of digital imaging, retinal photography and optometrist examination in screening for diabetic retinopathy. *Diabet Med.* 2003;20:528-534.
107. Williams GA, Scott IU, Haller JA, Maguire AM, Marcus D, McDonald HR. Single-field fundus photography for diabetic retinopathy screening: A report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology.* 2004;111:1055-1062.
108. Jones S, Edwards RT. Diabetic retinopathy screening: A systematic review of the economic evidence. *Diabet Med.* 2010;27:249-256.
109. Hansen AB, Hartvig N V, Jensen MS, Borch-Johnsen K, Lund-Andersen H, Larsen M. Diabetic retinopathy screening using digital non-mydratic fundus photography and automated image analysis. *Acta Ophthalmol Scand.* 2004;82:666-672.
110. Wolfs RCW, Grobbee DE, Hofman A, De Jong PTVM. Risk of acute angle-closure glaucoma after diagnostic mydriasis in nonselected subjects: The rotterdam study. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 1997;38:2683-2687.
111. Castañeda-Díez R, Mayorquín-Ruiz M, Jiménez-Román J. Glaucoma de ángulo cerrado. Perspectiva actual. *Rev Mex Oftalmol.* 2007;81:272-282.
112. Ruamviboonsuk P, Teerasuwanajak K, Tiensuwan M, Yuttitham K. Interobserver Agreement in the Interpretation of Single-Field Digital Fundus Images for Diabetic Retinopathy Screening. *Ophthalmology.* 2006;113:826-832.
113. Servicio Canario de Salud. Retisalud. <http://www.gobiernodecanarias.org>.
114. López IM, Díez A, Velilla S, Rueda A, Alvarez A, Pastor CJ. Prevalence of diabetic retinopathy and eye care in a rural area of Spain. *Ophthalmic Epidemiol.* 2002;9:205-214.
115. Lopez-Gálvez M, Hornero R, García-Acebes M, Calonge T. Teleophthalmology for diabetic retinopathy screening in a rural area of Spain. In: *8 Th Annual Meeting American Telemedicine Association.* ; 2003:Abstract 33.
116. IV Plan de Salud de Castilla y León. Portal de Salud de la Junta de Castilla y León. <http://www.saludcastillayleon.es/es>.
117. Patton N, Aslam TM, MacGillivray T, et al. Retinal image analysis: Concepts, applications and potential. *Prog Retin Eye Res.* 2006;25:99-127.

118. Serna N, Román U. Técnicas de Segmentación en Procesamiento Digital de Imágenes. *Rev Ing Sist e Informática*. 2009;6:9-16.
119. Baez J, Alonso M. Uso del sistema HSI para asignar falso color a objetos en imágenes digitales. *Rev Mex Física*. 2008;54:186-192.
120. Gonzalez RC, Woods RE. *Digital Image Processing*. Third Edit. (Pearson International Edition, ed.); 2008.
121. American Telemedicine Association. Telehealth practice recommendations for diabetic retinopathy. 2011.
122. García M. Procesado de retinografías basado en redes neuronales para la detección automática de lesiones asociadas a la retinopatía diabética. 2008.
123. González RC, Woods. RE. Tratamiento digital de imágenes. In: *Ed. Addison-Wesley / Díaz de Santos*. ; 1996.
124. Haykin S. Neural Networks: a comprehensive foundation. In: *Prentice Hall International Upper Saddle River*. ; 1999.
125. Huerta HV, Vásquez AC, Huayna AM. Reconocimiento de patrones mediante redes neuronales artificiales. *Rev Ing Sist e Informática*. 2009;6:17-26.
126. Bishop C. Neural networks for pattern recognition. In: *Oxford University Press*. ; 1995.
127. García M, Sánchez CI, López MI, Abásolo D, Hornero R. Neural network based detection of hard exudates in retinal images. *Comput Methods Programs Biomed*. 2009;93:9-19.
128. García M, López MI, Álvarez D, Hornero R. Assessment of four neural network based classifiers to automatically detect red lesions in retinal images. *Med Eng Phys*. 2010;32:1085-1093.
129. Mendonça AM, Campilho A. Segmentation of retinal blood vessels by combining the detection of centerlines and morphological reconstruction. *IEEE Trans Med Imaging*. 2006;25:1200-1213.
130. Tariq A, Akram MU, Shaukat A, Khan S a. Automated detection and grading of diabetic maculopathy in digital retinal images. *J Digit Imaging*. 2013;26:803-812.
131. Veras R, Medeiros F, Santos L, Sousa F. A comparative study of optic disc detection methods on five public available database. In: *XIV Workshop de Informática Médica, Brasilia*. ; 2014:1-10.
132. Liu Z, Opas C, S Krishnan. Automatic image analysis of fundus photograph. *Proc 19th IEEE Eng Med Biol Soc Annu Conf*. 1997;2:524-525.
133. Akram MU, Khan A, Iqbal K, Butt WH. Retinal Images: Optic Disk Localization. In: *International Conference on Image Analysis and Recognition*. ; 2010:40-49.
134. Dehghani A, Moghaddam HA, Moin M. Optic disc localization in retinal images using histogram matching. *EURASIP J Image Video Process*. 2012;19:1-11.

135. Foracchia M, Grisan E, Ruggeri A. Detection of optic disc in retinal images by means of a geometrical model of vessel structure. *IEEE Trans Med Imaging*. 2004;23:1189-1195.
136. Yu H, Barriga S, Agurto Rios C, et al. Fast Localization and Segmentation of Optic Disc in Retinal Images using Directional Matched Filtering and Level Sets. *IEEE Trans Inf Technol Biomed*. 2012;16:644-657.
137. Jimenez S, Alemany P, Fondón I, Foncubierta A, Acha B, Serrano C. Detección automática de vasos en retinografías. *Arch Soc Española Oftalmol*. 2010;85:103-109.
138. Sánchez CI, Hornero R, López MI, Aboy M, Poza J, Abásolo D. A novel automatic image processing algorithm for detection of hard exudates based on retinal image analysis. *Med Eng Phys*. 2008;30:350-357.
139. Saleh MD, Eswaran C, Mueen A. An automated blood vessel segmentation algorithm using histogram equalization and automatic threshold selection. *J Digit Imaging*. 2011;24:564-572.
140. Chaudhuri S, Chatterjee S, Katz N, Nelson M, Goldbaum M. Detection of blood vessels in retinal images using two-dimensional matched filters. *IEEE Trans Med Imaging*. 1989;8:263-269.
141. Zahlman G, Kochner B, Ugi I, et al. Hybrid fuzzy image processing for situation assessment: a knowledge-based system for early detection of diabetic retinopathy. *IEEE Eng Med Biol Mag*. 2000;19:76-83.
142. Henegan C, Flynn J, O'Keefe M, Cahill M. Characterization of changes in blood vessel width and tortuosity in retinopathy of prematurity using image analysis. *Med Image Anal*. 2002;6:407-429.
143. Fraz MM, Remagnino P, Hoppe A, et al. Blood vessel segmentation methodologies in retinal images - A survey. *Comput Methods Programs Biomed*. 2012;108:407-433.
144. Akita K, Kuga H. A computer method of understanding ocular fundus images. *Pattern Recognit*. 1982;15:431-443.
145. Franklin SW, Rajan SE. Computerized screening of diabetic retinopathy employing blood vessel segmentation in retinal images. *Biocybern Biomed Eng*. 2014;34:117-124.
146. Sinthanayothin C, Boyce JF, Cook HL, Williamson TH. Automated localisation of the optic disc, fovea, and retinal blood vessels from digital colour fundus images. *Br J Ophthalmol*. 1999;83:902-910.
147. Ali C, Hong S, Turner J, Tanenbaum H, Roysam B. Rapid automated tracing and feature extraction from retinal fundus images using direct exploratory algorithms. *IEEE Trans Inf Technol Biomed*. 1999;3:125-138.
148. Zana F, Klein JC. Segmentation of vessel-like patterns using mathematical morphology and curvature evaluation. *IEEE Trans Image Process*. 2001;10:1010-1019.

149. Martinez-Perez ME, Hughes AD, Stanton AV, Thom SA, Bharath AA, Parker KH. Retinal blood vessel segmentation by means of scale-space analysis and region growing. *Proc Second Int Conf Med Image Comput Comput Interv.* 1999;90-97.
150. Soares J, Leandro J, Cesar R, Jelinek H, Cree M. Retinal vessel segmentation using the 2-D Gabor wavelet and supervised classification. *IEEE Trans Med Imaging.* 2006;25:1214-1222.
151. Giancardo L, Meriaudeau F, Karnowski TP, et al. Exudate-based diabetic macular edema detection in fundus images using publicly available datasets. *Med Image Anal.* 2012;16:216-226.
152. Sánchez CI, Mayo A, García M, López MI, Hornero R. Automatic Image Processing Algorithm to Detect Hard Exudates based on Mixture Models. In: *Proceedings of the 28th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, EMBS 2006.* ; 2006:4453-4456.
153. Jaafar HF, Nandi AK, Al-Nuaimy W. Detection of exudates in retinal images using a pure splitting technique. In: *2010 Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, EMBC'10.* ; 2010:6745-6748.
154. Jaafar HF, Nandi AK, Al-Nuaimy W. Decision support system for the detection and grading of hard exudates from color fundus photographs. *J Biomed Opt.* 2011;16:1-10.
155. Sopharak A, Uyyanonvara B, Barman S, Williamson TH. Automatic detection of diabetic retinopathy exudates from non-dilated retinal images using mathematical morphology methods. *Comput Med Imaging Graph.* 2008;32:720-727.
156. Zhang X, Thibault G, Decencièrre E, et al. Exudate detection in color retinal images for mass screening of diabetic retinopathy. *Med Image Anal.* 2014;18:1026-1043.
157. Walter T, Klein J-C, Massin P, Erginay A. A contribution of image processing to the diagnosis of diabetic retinopathy detection of exudates in color fundus images of the human retina. *IEEE Trans Med Imaging.* 2002;21:1236-1243.
158. Sinthanayothin C, Boyce J, Williamson T, et al. Automated detection of diabetic retinopathy on digital fundus images . *Diabet Med.* 2002;19:105-112.
159. Li H, Chutatape O. Automated Feature Extraction in Color Retinal Images by a Model Based Approach. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2004;51:246-254.
160. Li H, Chutatape O. A model-based approach for automated feature extraction in fundus images. *Proc 9th IEEE Int Conf Comput Vis.* 2003:394-399.
161. Osareh A, Shadgar B, Markham R. A computational-intelligence-based approach for detection of exudates in diabetic retinopathy images. *IEEE Trans Inf Technol Biomed.* 2009;13:535-545.
162. Niemeijer M, Van Ginneken B, Russell SR, Suttorp-Schulten MSA, Abramoff MD. Automated detection and differentiation of drusen, exudates, and cotton-

- wool spots in digital color fundus photographs for diabetic retinopathy diagnosis. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 2007;48:2260-2267.
163. Antal B, Hajdu A. An ensemble-based system for automatic screening of diabetic retinopathy. *Knowledge-Based Syst.* 2014;60:20-27.
 164. Akram MU, Khalid S, Tariq A, Khan SA, Azam F. Detection and classification of retinal lesions for grading of diabetic retinopathy. *Comput Biol Med.* 2014;45:161-171.
 165. Dupas B, Walter T, Erginay A, et al. Evaluation of automated fundus photograph analysis algorithms for detecting microaneurysms, haemorrhages and exudates, and of a computer-assisted diagnostic system for grading diabetic retinopathy. *Diabetes Metab.* 2010;36:213-220.
 166. Mookiah MRK, Acharya UR, Chua CK, Lim CM, Ng EYK, Laude A. Computer-aided diagnosis of diabetic retinopathy: A review. *Comput Biol Med.* 2013;43:2136-2155.
 167. Walter T, Massin P, Erginay A, Ordonez R, Jeulin C, Klein JC. Automatic detection of microaneurysms in color fundus images. *Med Image Anal.* 2007;11:555-566.
 168. Kande G, Savithr T, Subbaiah P. Automatic Detection of Microaneurysms and Hemorrhages in Digital Fundus Images. *J Digit Imaging.* 2010;23:430-437.
 169. Jaafar HF, Nandi AK, Al-Nuaimy W. Automated detection of red lesions from digital colour fundus photographs. *Proc Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc EMBS.* 2011:6232-6235.
 170. Jelinek HJ, Cree MJ, Worsley D, Luckie A, Nixon P. An automated microaneurysm detector as a tool for identification of diabetic retinopathy in rural optometric practice. *Clin Exp Optom.* 2006;89:299-305.
 171. Agurto C, Murray V, Barriga E, et al. Multiscale AM-FM Methods for Diabetic Retinopathy Lesion Detection. *IEEE Trans Med Imaging.* 2010;29:502-512.
 172. Quellec G, Lamard M, Josselin PM, Cazuguel G, Cochener B, Roux C. Optimal wavelet transform for the detection of microaneurysms in retina photographs. *IEEE Trans Med Imaging.* 2008;27:1230-1241.
 173. Niemeijer M, Van Ginneken B, Staal J, Suttorp-Schulten MSA, Abramoff MD. Automatic detection of red lesions in digital color fundus photographs. *IEEE Trans Med Imaging.* 2005;24:584-592.
 174. Zhang B, Wu X, You J, Li Q, Karray F. Detection of microaneurysms using multi-scale correlation coefficients. *Pattern Recognit.* 2010;43:2237-2248.
 175. Lazar I, Hajdu A. Retinal microaneurysm detection through local rotating cross-section profile analysis. *IEEE Trans Med Imaging.* 2013;32:400-407.
 176. García M, Sánchez CI, López MI, Díez A, Hornero R. Automatic detection of red lesions in retinal images using a multilayer perceptron neural network. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2008:5425-5428.
 177. Niemeijer M, Van Ginneken B, Cree MJ, et al. Retinopathy online challenge:

- Automatic detection of microaneurysms in digital color fundus photographs. *IEEE Trans Med Imaging*. 2010;29:185-195.
178. Sanchez CI, Hornero R, Mayo A, Garcia M. Mixture model-based clustering and logistic regression for automatic detection of microaneurysms in retinal images. *Proc SPIE*. 2009;7260:72601M (1-8).
 179. Mizutani A, Muramatsu C, Hatanaka Y, Suemori S, Hara T, Fujita H. Automated microaneurysm detection method based on double ring filter in retinal fundus images. *Proc SPIE*. 2009;7260:72601N (1-8).
 180. Hassan SSA, Bong DBL, Premseenthil M. Detection of Neovascularization in Diabetic Retinopathy. *J Digit Imaging*. 2012;25:437-444.
 181. Saranya K, Mohideen S. A Novel Approach for the Detection of New Vessels in the Retinal Images for screening Diabetic Retinopathy. In: *International Conference on Communications and Signal Processing (ICCSP)*. ; 2012:57-61.
 182. Goatman KA, Fleming AD, Philip S, Williams GJ, Olson JA, Sharp PF. Detection of new vessels on the optic Disc Using Retinal Photographs. *IEEE Trans Med Imaging*. 2011;30:972-979.
 183. Lee J, Zee BCY, Li Q. Detection of neovascularization based on fractal and texture analysis with interaction effects in diabetic retinopathy. *PLoS One*. 2013;8:e75699.
 184. Teng T, Lefley M, Claremont D. Progress towards automated diabetic ocular screening: a review of image analysis and intelligent systems for diabetic retinopathy. *Med Biol Eng Comput*. 2002;40:2-13.
 185. Sim DA, Keane PA, Tufail A, Egan CA, Aiello LP, Silva PS. Automated Retinal Image Analysis for Diabetic Retinopathy in Telemedicine. *Curr Diab Rep*. 2015;15:1-9.
 186. Larsen N, Godt J, Grunkin M, Lund-Andersen H, Larsen M. Automated detection of diabetic retinopathy in a fundus photographic screening population. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44:767-771.
 187. Philip S, Fleming AD, Goatman KA, et al. The efficacy of automated “disease/no disease” grading for diabetic retinopathy in a systematic screening programme. *Br J Ophthalmol*. 2007;91:1512-1517.
 188. Fleming AD, Goatman KA, Philip S, et al. The role of haemorrhage and exudate detection in automated grading of diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol*. 2010;94:706-711.
 189. Soto-Pedre E, Navea A, Millan S, et al. Evaluation of automated image analysis software for the detection of diabetic retinopathy to reduce the ophthalmologists’ workload. *Acta Ophthalmol*. 2015;93:52-56.
 190. Fleming AD, Goatman KA, Philip S, Prescott GJ, Sharp PF, Olson JA. Automated grading for diabetic retinopathy: a large-scale audit using arbitration by clinical experts. *Br J Ophthalmol*. 2010;94:1606-1610.
 191. Goatman K, Charnley A, Webster L, Nussey S. Assessment of automated disease

- detection in diabetic retinopathy screening using two-field photography. *PLoS One*. 2011;6:8-13.
192. Abramoff MD, Folk JC, Han DP, et al. Automated analysis of retinal images for detection of referable diabetic retinopathy. *JAMA Ophthalmol*. 2013;131:351-357.
 193. Sánchez CI, Niemeijer M, Dumitrescu A V, Suttorp-Schulten MSA, Abramoff MD, van Ginneken B. Evaluation of a computer-aided diagnosis system for diabetic retinopathy screening on public data. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52:4866-4871.
 194. Oliveira CM, Cristóvão LM, Ribeiro ML, Abreu JRF. Improved automated screening of diabetic retinopathy. *Ophthalmologica*. 2011;226:191-197.
 195. Ribeiro L, Oliveira CM, Neves C, Ramos JD, Ferreira H, Cunha-Vaz J. Screening for Diabetic Retinopathy in the Central Region of Portugal. Added Value of Automated “Disease/No Disease” Grading. *Ophthalmologica*. 2014;26:1-8.
 196. Karnowski TP, Aykac D, Giancardo L, et al. Automatic detection of retina disease: Robustness to image quality and localization of anatomy structure. *Proc Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc EMBS*. 2011:5959-5964.
 197. Chaum E, Karnowski TP, Govindasamy VP, Abdelrahman M, Tobin KW. Automated diagnosis of retinopathy by content-based image retrieval. *Retina*. 2008;28:1463-1477.
 198. Bresnick G, Mukamel D, Dickinson J, Cole D. A screening approach to the surveillance of patients with diabetes for the presence of vision-threatening retinopathy. *Ophthalmology*. 2000;107:19-24.
 199. Vujosevic S, Benetti E, Massignan F, et al. Screening for Diabetic Retinopathy: 1 and 3 Nonmydriatic 45-degree Digital Fundus Photographs vs 7 Standard Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Fields. *Am J Ophthalmol*. 2009;148:111-118.
 200. Roychowdhury S, Koozekanani D, Parhi K. DREAM: Diabetic Retinopathy Analysis using Machine Learning. *IEEE J Biomed Heal Informatics*. 2014;18:1717-1728.
 201. MESSIDOR. <http://messidor.crihan.fr>.
 202. Foracchia M, Grisan E, Ruggeri A. Luminosity and contrast normalization in retinal images. *Med Image Anal*. 2005;9:179-190.
 203. García M, Valverde C, López MI, Poza J, Hornero R. Comparison of Logistic Regression and Neural Network Classifiers in the detection of Hard Exudates in Retinal Images. In: *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2013. ; 2013:5891-5894.
 204. Grisan E, Ruggeri A. Segmentation of candidate dark lesions in fundus images based on local thresholding and pixel density. *Proc 29th Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc*. 2007:6735-6738.
 205. García M, Sánchez CI, Poza J, López MI, Hornero R. Detection of hard exudates

- in retinal images using a radial basis function classifier. *Ann Biomed Eng.* 2009;37:1448-1463.
206. Osareh A. Automated identification of diabetic retinal exudates and the optic disc. PhD thesis, Universidad de Bristol. 2004.
 207. Romero R, García M, López MI, Manco F, Hornero R. “Localización automática de la papila y la fovea en retinografías.” In: *Libro de Actas Del XXXIV Congreso Anual de La Sociedad Española de Ingeniería Biomédica (CASEIB 2016)*. ; 2016:173-176.
 208. García M, Hornero R, Sánchez CI, López MI, Díez A. Feature extraction and selection for the automatic detection of hard exudates in retinal images. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Proc.* 2007:4969-4972.
 209. Nadler M, Smith E. *Pattern Recognition Engineering*.; 1993.
 210. Hosmer D, Lemeshow B. Applied Logistic Regression. In: *John Wiley & Sons. Nueva York.* ; 1989.
 211. Hornik, K., Stinchcombe M, White H. Multilayer feedforward networks are universal approximators. *Neural Networks.* 1989;2:359-366.
 212. Hornik K. Approximation capabilities of multilayer feedforward networks. *Neural Networks.* 1991;4:251-257.
 213. Hinton G. Learning translation invariant recognition in massively parallel networks. In: *Proceedings of the PARLE Conference on Parallel Architectures and Languages Europe.* ; 1987:1-13.
 214. Russo A, Morescalchi F, Costagliola C, Delcassi L, Semeraro F. Comparison of Smartphone Ophthalmoscopy With Slit-Lamp Biomicroscopy for Grading Diabetic Retinopathy. *Am J Ophthalmol.* 2015;159(2):360-364.e1. doi:10.1016/j.ajo.2014.11.008.
 215. STARE- STructured Analysis of the retina. cecas.clemson.edu/~ahoover/stare.
 216. DRIVE- Digital Retinal Images for Vessel Extraction. www.isi.uu.nl/Research/Databases/DRIVE/.
 217. Niemeijer M, Abràmoff MD, van Ginneken B. Image structure clustering for image quality verification of color retina images in diabetic retinopathy screening. *Med Image Anal.* 2006;10:888-898.
 218. Niemeijer M, Abràmoff MD, Van Ginneken B. Information fusion for diabetic retinopathy CAD in digital color fundus photographs. *IEEE Trans Med Imaging.* 2009;28:775-785.
 219. DIARETDB1- Standard Diabetic Retinopathy Database. www.it.lut.fi/project/imageret/diaretdb1.
www.it.lut.fi/project/imageret/diaretdb1.
 220. Pires Dias JM, Oliveira CM, Da Silva Cruz L a. Retinal image quality assessment using generic image quality indicators. *Inf Fusion.* 2014;19:73-90.
 221. Singalavanija A, Supokavej J, Bamroongsuk P, Sinthanayothin C,

- Phoojaruenchanachai S, Kongbunkiat V. Feasibility study on computer-aided screening for diabetic retinopathy. *Jpn J Ophthalmol*. 2006;50:361-366.
222. Fleming AD, Philip S, Goatman K a., Olson J a., Sharp PF. Automated assessment of diabetic retinal image quality based on clarity and field definition. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2006;47:1120-1125.
223. Larsen M, Godt J, Larsen N, et al. Automated detection of fundus photographic red lesions in diabetic retinopathy. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44:761-766.
224. Akram UM, Khan S a. Automated detection of dark and bright lesions in retinal images for early detection of diabetic retinopathy. *J Med Syst*. 2012;36:3151-3162.
225. Inoue T, Hatanaka Y, Okumura S, Muramatsu C, Fujita H. Automated microaneurysm detection method based on eigenvalue analysis using hessian matrix in retinal fundus images. *Proc Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc EMBS*. 2013:5873-5876.
226. Walton OB, Garoon RB, Weng CY, et al. Evaluation of Automated Teleretinal Screening Program for Diabetic Retinopathy. *JAMA Ophthalmol*. 2016;134:204-209.
227. 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;304:649-656.
228. Tufail A, Rudisill C, Egan C, et al. Automated Diabetic Retinopathy Image Assessment Software. *Ophthalmology*. 2016;124:343-351.
229. Whited JD, Datta SK, Aiello LM, et al. A modeled economic analysis of a digital tele-ophthalmology system as used by three federal health care agencies for detecting proliferative diabetic retinopathy. *Telemed J E Health*. 2005;11:641-651.
230. Taylor CR, Merin LM, Salunga AM, et al. Improving diabetic retinopathy screening ratios using telemedicine-based digital retinal imaging technology: The vine hill study. *Diabetes Care*. 2007;30:574-578.
231. Wilson C, Horton M, Cavallerano J, Aiello LM. Addition of primary care-based retinal imaging technology to an existing eye care professional referral program increased the rate of surveillance and treatment of diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 2005;28:318-322.
232. Silva P, Cavallerano J, Aiello M, Aiello L. Telemedicine and diabetic retinopathy: moving beyond retinal screening. *Arch Ophthalmol*. 2011;129:236-242.
233. Scotland GS, McNamee P, Philip S, et al. Cost-effectiveness of implementing automated grading within the national screening programme for diabetic retinopathy in Scotland. *Br J Ophthalmol*. 2007;91:1518-1523.
234. Sharp PF, Olson J, Strachan F, et al. The value of digital imaging in diabetic

retinopathy. *Health Technol Assess (Rockv)*. 2003;7:35-38.