



UNIVERSIDAD DE VALLADOLID

ESCUELA TÉCNICA SUPERIOR DE INGENIEROS DE TELECOMUNICACIÓN

TRABAJO FIN DE GRADO

GRADO EN INGENIERÍA DE TECNOLOGÍAS DE TELECOMUNICACIÓN

Detección automática de la presencia de patología ocular en
retinografías empleando técnicas de procesado de imágenes

Autor:

D. José María Peña Lorenzo

Tutora:

Dra. D^a María García Gadañón

Valladolid, Julio de 2018

TÍTULO: Detección automática de la presencia de patología ocular en retinografías empleando técnicas de procesado de imágenes

AUTOR: D. José María Peña Lorenzo

TUTORA: Dra. D^a. María García Gadañón

DEPARTAMENTO: Departamento de Teoría de la Señal y Comunicaciones e Ingeniería Telemática

Tribunal

PRESIDENTE: Dr. D. Roberto Hornero Sánchez

VOCAL: Dra. D^a. María García Gadañón

SECRETARIO: Dr. D. Jesús Poza Crespo

SUPLENTE: Dr. D. Carlos Gómez Peña

SUPLENTE: Dr. D. Miguel López-Coronado Sánchez-Fortín

FECHA: Julio 2018

CALIFICACIÓN:

Resumen

La vista es uno de los sentidos de mayor importancia para la vida humana. En los últimos años el número de enfermedades oculares ha aumentado y las predicciones de los científicos es que van a seguir aumentando en los próximos años. Existen enfermedades oculares que se han convertido en importantes causas de pérdida de visión a nivel mundial como la retinopatía diabética (RD), el glaucoma, la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) y las cataratas. Estas enfermedades oculares suelen provocar alteraciones en el ojo humano, que pueden detectarse observando el ojo. Una de las técnicas más extendidas para observar el fondo del ojo es la retinografía, que es una imagen digital a color de la retina. Esta imagen es muy útil para el diagnóstico de enfermedades que afectan al ojo como RD y DMAE, entre otras. No obstante, la creciente incidencia de algunas enfermedades oculares y la escasez de oftalmólogos especialistas provoca que el análisis de las retinografías sea una tarea compleja y laboriosa.

El objetivo de este Trabajo Fin de Grado (TFG) ha sido el diseño y desarrollo de un método automático para diferenciar entre retinografías patológicas y no patológicas. Este método permitiría ayudar en el diagnóstico y cribado de los pacientes con enfermedades oculares y reducir la carga de trabajo a los oftalmólogos. Para ello, se partió de una base de datos (BD) formada por 1044 imágenes de calidad adecuada para su procesamiento automático. De ellas, 326 pertenecían a sujetos sanos y a 819 pacientes con algún tipo de patología. Estas imágenes se dividieron en un conjunto de entrenamiento (559 imágenes) y un conjunto de test (585 imágenes). En todos los casos, un oftalmólogo especialista indicó si las imágenes eran normales o patológicas.

En este TFG se empleó la transformada wavelet continua bidimensional (2D *Continuous Wavelet Transform*, 2D-CWT) como principal técnica de procesamiento. Aplicando la 2D-CWT en 3 niveles y 6 orientaciones se obtuvieron imágenes que representan la descomposición de la imagen original. De cada imagen se extrajeron 8 características: Energía del histograma de la imagen, 4 entropías (Shannon, Rényi, Kapur y difusa o *fuzzy*) y 3 características de textura extraídas de la *gray level co-occurrence matrix* (GLCM) (Homogeneidad, contraste y correlación). Posteriormente, se implementó y comparó dos técnicas de selección de características, una basada en la curva *receiver operating characteristic* (ROC) y la otra en regresión logística (RL). Por último, el conjunto de características seleccionadas se empleó como entrada a un clasificador de tipo máquina de vector soporte (*support vector machine*, SVM) para realizar la clasificación final de las retinografías en patológicas y no patológicas.

El método se evaluó con el conjunto de test, obteniendo como resultados unos valores de precisión del 70.43%, sensibilidad de 70.15% y especificidad de 71.10% en la

clasificación de las imágenes. Estos resultados son inferiores a los obtenidos en estudios previos. Si bien estos resultados pueden suponer un punto de partida para la diferenciación entre imágenes normales y patológicas en un entorno de cribado, es necesario trabajar para mejorar la precisión diagnóstica del método.

Palabras clave

Entropía, máquina de vectores soporte, patología, procesado digital de imágenes, retinografía, transformada wavelet continua bidimensional.

Abstract

Sight is one of the most important senses for human life. In recent years, the number of eye diseases has increased and scientists predict that they will continue increasing in the future. Some eye diseases such as diabetic retinopathy (DR), glaucoma, age-related macular degeneration (AMD) and cataracts have become major causes of vision loss worldwide. These diseases often cause changes in the human eye, which can be detected observing the eye. One of the most widespread observation techniques is the retinography, a digital colour image of the retina. This image modality is very useful for the diagnosis of diseases that affect vision, including DR and AMD. However, the increasing incidence of some eye diseases and the lack of specialists make retinal image analysis a complex and demanding task.

The aim of this Final Assignment was to design and develop an automatic method to differentiate between pathological and non-pathological retinographies. This method would help in the diagnosis and screening of patients with eye diseases and reduce the workload for ophthalmologists. For this task, we used a database of 1044 images with adequate quality to be automatically processed. 326 of these images belonged to healthy subjects and the remaining 819 patients with some type of pathology. These images were divided into a training set (559 images) and a test set (595 images). In all cases, a specialist indicated if the images were normal or pathological.

In this Final Assignment, the 2D-Continuous Wavelet Transform (2D-CWT) was used as the main processing technique. Applying 2D-CWT in 3 levels and 6 orientations, we obtained several images that represented different levels of decomposition of the original image. 8 features were extracted from each image: energy of the image histogram, 4 entropy measures (Shannon, Rényi, Kapur and fuzzy entropies) and 3 texture features extracted from the grey level co-occurrence matrix (GLCM) (homogeneity, contrast and correlation). Then, two feature selection techniques were applied and compared. One of them was based on the receiver operating characteristic (ROC) curve and the other was based on Logistic regression (LR). Finally, the set of selected features was used as the input to a support vector machine (SVM) classifier in order to obtain the output class for each retinal image (normal or pathological).

The method was evaluated on the images belonging to the test set. Our results reached 70.43% accuracy, 70.15% sensitivity and 71.10% specificity. These results do not reach those in previous studies. Although these results may provide a starting point for the automatic differentiation between normal and pathological images, additional work is needed to improve the diagnostic accuracy of the method.

Keywords

2D-Continuous Wavelet Transform, digital image processing, entropy, pathology, retinography, support vector machine.

Agradecimientos

En primer lugar, agradecer al grupo de ingeniería Biomédica de la Universidad de Valladolid, por haberme acogido como uno más desde el principio, su disponibilidad y su amabilidad en todo momento. En especial, a mi tutora María García, por su paciencia y haber estado siempre disponible para ayudarme con el trabajo. A Roberto Romero y Jorge Jiménez, por su amabilidad, ayuda y consejos ante cualquier duda del trabajo. Y también quiero agradecer a Roberto Hornero la confianza que desde el principio ha depositado en mí.

A mis padres y mi hermana, por su amor incondicional, la confianza depositada en mí en todo momento y su apoyo total.

Contenido

Capítulo 1.	Introducción.....	1
1.1	Bioingeniería e ingeniería biomédica.....	1
1.2	Imágenes médicas.....	1
1.3	Imágenes retinianas. Retinografías.....	3
1.4	Enfermedades de la retina.....	7
1.4.1	Diabetes Mellitus y retinopatía diabética.....	7
1.4.2	Retinopatía hipertensiva.....	10
1.4.3	Glaucoma.....	11
1.4.4	Degeneración macular asociada a la edad.....	12
1.4.5	Cataratas.....	13
1.5	Hipótesis de trabajo.....	13
1.6	Objetivos del TFG.....	14
1.7	Metodología empleada.....	15
1.8	Estructura del documento.....	16
Capítulo 2.	Revisión del estado de la técnica.....	19
2.1	Introducción.....	19
2.2	Métodos de diagnóstico de la RD.....	19
2.3	Métodos de diagnóstico de DMAE.....	21
2.4	Métodos de diagnóstico del glaucoma.....	21
2.5	Diagnóstico general de retinografías.....	23
Capítulo 3.	Materiales y métodos.....	27
3.1	Introducción.....	27
3.2	Base de datos de retinografías.....	27
3.3	Preprocesado.....	28
3.3.1	Selección del canal de color.....	29
3.3.2	Adaptación de las imágenes de alta resolución.....	30
3.3.3	Realce de contraste mediante CLAHE.....	30
3.4	<i>2D Continuous Wavelet Transform (2D-CWT)</i>	31
3.5	Extracción de características.....	34
3.6	Selección de características.....	38
3.6.1	Curva ROC.....	38
3.6.2	Regresión logística.....	40

3.7	Clasificación: SVM	46
Capítulo 4.	Resultados.....	51
4.1	Introducción	51
4.2	Modelo de evaluación.....	51
4.3	Entrenamiento	52
4.3.1	Selección de características en base al área bajo la curva ROC.....	52
4.3.2	Selección de características empleando RL	53
4.3.3	Configuración de los parámetros del clasificador.....	54
4.3	Test.....	63
Capítulo 5.	Discusión	65
5.1	Introducción	65
5.2	Preprocesado	65
5.3	Trasformada de 2D-CWT	66
5.4	Extracción y selección características	66
5.5	Clasificación.....	70
5.6	Comparativa con otros métodos.....	70
Capítulo 6.	Conclusiones y líneas futuras.....	73
6.1	Introducción	73
6.2	Contribuciones Originales	73
6.3	Conclusiones	74
6.4	Limitaciones y líneas futuras.....	75
Referencias	77
Listado de acrónimos	83

Índice de figuras

Figura 1.1 Corte del globo ocular donde se señalan las principales estructuras oculares del ojo humano (Fuente: National Eye Institute, National Institutes of Health).	4
Figura 1.2 Imágenes de un retinógrafo no midriático TRC-NW400.....	6
Figura 1.3 Retinografía donde se señalan las estructuras oculares.....	7
Figura 1.4 Retinografía de un paciente con RD donde se señalan algunas de las lesiones típicas, EXs y HEs.....	10
Figura 1.5 Esquema de la metodología empleada en este TFG.....	16
Figura 3.1 Diagrama de bloques del método desarrollado.....	27
Figura 3.2 (a) Retinografía original en color, (b) Canal R (<i>Red</i> , Rojo), (c) Canal G (<i>Green</i> , Verde) y (d) Canal B (<i>Blue</i> , Azul) de la retinografía.....	29
Figura 3.3 (a) Canal G de una retinografía y (b) imagen anterior tras aplicar CLAHE.....	31
Figura 3.4 (a) Transformada de Fourier de la <i>wavelet</i> de Morlet y (b) <i>Wavelet</i> de Morlet para $K_0=(0, 5.6)$, $\epsilon=1$ y ángulo= 0°	34
Figura 3.5 (a) Canal G de una retinografía, (b) Imagen de coeficientes (módulo) de la 2D CWT de nivel 2 y ángulo 12π radianes (c) imagen de la 2D CWT de nivel 3 y ángulo de 12π radianes	35
Figura 3.6 Curva de ROC de AUC=0.7705	39
Figura 3.7 Representación hiperplano óptimo y vectores de soporte para dos clases linealmente separables.....	47
Figura 4.1 Variación de la precisión de un clasificador SVM con <i>kernel</i> lineal en función del número de características seleccionadas por la curva ROC.....	53
Figura 4.2 Precisión del modelo RL para cada paso.....	54
Figura 4.3 Resultados usando un clasificador SVM con <i>kernel</i> lineal a medida que se varía C	55
Figura 4.4 Resultados del SVM con <i>kernel</i> RBF para $C= \infty$ y variando α	56
Figura 4.5 Resultados del SVM <i>kernel</i> RBF con $\alpha=3$ y variando C	57
Figura 4.6 Resultados del SVM con <i>kernel</i> polinomial de orden 2 cuando se varía el valor de C	57
Figura 4.7 Resultados del SVM con <i>kernel</i> polinomial de orden 3 cuando se varía el valor de C	58
Figura 4.8 Resultados del entrenamiento del SVM con <i>kernel</i> lineal cuando se varía C	59
Figura 4.9 Resultados del SVM con <i>kernel</i> RBF para $C= \infty$ y variando α	60
Figura 4.10 Resultados del SVM RBF con con $\alpha=9$ y variando C	61
Figura 4.11 Resultados del SVM polinomial de orden 2 variando C	61
Figura 4.12 Resultados del SVM polinomial de orden 3 variando C	62
Figura 5.1 (a) Canal G de una retinografía, (b) 2D CWT nivel=2 y ángulo= 90° y (c) 2D CWT nivel=3 y ángulo= 90°	68
Figura 5.2 Medias normalizadas de las características más significativas	69

Índice de tablas

Tabla 2.1 Comparativa métodos de detección de RD.....	20
Tabla 2.2 Comparativa de métodos de diagnóstico de DMAE.....	22
Tabla 2.3 Comparativa entre métodos de diagnóstico de glaucoma	24
Tabla 2.4 Comparación de los métodos de diagnóstico de salud del ojo.....	25
Tabla 3.1 Categorías de la base de datos.....	28
Tabla 3.2 Subconjuntos de entrenamiento y test.....	28
Tabla 4.1 Clasificación de las retinografías correcta e incorrectas al comparar con la clasificación hecha por los oftalmólogos.	51
Tabla 4.2 Comparación resultados de los clasificadores SVM en la fase de entrenamiento usando la curva ROC para seleccionar características.	58
Tabla 4.3 Comparación de los resultados de los clasificadores durante la fase de entrenamiento usando la RL.....	62
Tabla 4.4 Comparación entre los resultados del test de los dos técnicas de selección de características.	63
Tabla 5.1 Comparación de los resultados aplicando el CLAHE y sin aplicarlo.	65
Tabla 5.2 Comparación de los resultados del entrenamiento con selección de características y sin selección de características.	67
Tabla 5.3 Comparación de la media y desviación típica de las características más significativas para las clases patológica y no patológicas.....	69
Tabla 5.4 Comparación de los resultados del clasificador modificando y sin modificar la matriz de costes del SVM.....	70
Tabla 5.5 Comparación entre métodos diagnóstico de patologías en imágenes de la retina	71

Capítulo 1. Introducción

En este capítulo se introduce las principales ideas que se implementan en este trabajo. Primeramente, se van a introducir conceptos básicos y relacionados con la ingeniería biomédica, el procesamiento de imágenes médicas y las patologías oculares más frecuentes. Además, se describen la hipótesis de trabajo, los objetivos del TFG, la metodología y la organización de esta memoria.

1.1 Bioingeniería e ingeniería biomédica

La bioingeniería es una disciplina que aplica conceptos y métodos físicos y matemáticos para resolver problemas de la biología y la medicina. La bioingeniería se centra en el avance de numerosos campos, como la medicina, la ingeniería biomédica, los biomateriales o la modificación genética, entre otros (Marques, Zulueta, & Faustino, 2013; Mompín Poblet, 1988)

La ingeniería biomédica forma parte de los métodos más empleados de la bioingeniería. Esta disciplina se centra en buscar soluciones a problemas asociados a la salud aplicando conocimientos, conceptos y los enfoques de las distintas disciplinas de ingeniería (Enderle & Bronzino, 2012).

. La definición de ingeniería biomédica es más compleja, y hay debate sobre qué áreas abarca. Algunas de estas áreas son (Bronzino, 2006):

- Aplicación de sistemas de análisis de ingeniería a problemas biológicos.
- Detección, medida y monitorización de señales fisiológicas.
- Interpretación y diagnóstico mediante técnicas de procesamiento de señales.
- Desarrollo de dispositivo para el remplazo o aumento de funciones corporales.
- Visualización gráfica de detalles anatómicos y funciones fisiológicas.
- Desarrollo de procesos y dispositivos para la rehabilitación.

1.2 Imágenes médicas

Las imágenes médicas se han convertido en una herramienta diagnóstica muy importante, sobre todo en aquellos casos en los que la información proporcionada por el paciente no es suficiente para llevar a cabo un diagnóstico fiable (Phelps et al., 2017). No obstante, las imágenes obtenidas por los dispositivos médicos, como retinógrafos o escáneres, no siempre permiten realizar un diagnóstico preciso. Por ello es frecuente que se lleve a cabo un procesamiento de esas imágenes con el fin de realzar estructuras anatómicas o regiones patológicas, mejorar la visualización de la imagen, etc.

El uso del procesamiento de imágenes en la medicina no comienza hasta 1895, con el descubrimiento de los rayos X. Este descubrimiento permitió ayudar en diagnóstico de enfermedades puesto que posibilitaba la visualización de órganos y huesos. De las radiografías se llega a las tomografías, dichas imágenes consisten en el uso de dos emisores de rayos X, lo que permite la obtención de una imagen 2D. La imagen obtenida por la tomografía se puede procesar mediante algoritmos que permiten obtener una imagen 3D, este proceso se conoce como tomografía computerizada (CT) (García, 2008).

Se pueden realizar diferentes tipos de procesamiento sobre las imágenes. Todos ellos tienen como finalidad mejorar la calidad o permitir extraer más fácilmente determinada información de las imágenes. Los tipos de procesamiento más comunes son (Spisz & Bankman, 2000):

- **Realce.** Esta técnica consiste en acondicionar una imagen para mejorar el rendimiento de las técnicas de procesamiento que se apliquen sobre la imagen posteriormente. Algunos ejemplos de realce son el ajuste de intensidad y/o contraste, la reducción del ruido de una imagen y el realce de bordes.
- **Segmentación.** Tiene como objetivo separar las regiones de interés de una imagen del fondo de la misma y de otras regiones que no sean de interés. En el campo de las imágenes médicas, la segmentación se usa para analizar estructuras anatómicas y tejidos, con la finalidad de estudiar determinadas funciones y actividades corporales, y para detectar regiones patológicas que permitan su diagnóstico. La segmentación de los elementos de interés se puede realizar de dos modos, identificando directamente todos los píxeles o vóxeles que pertenecen al objeto de interés, o bien localizándolos a partir de los bordes del mismo.
- **Cuantificación.** Esta técnica permite obtener medidas precisas de la imagen empleando recursos computacionales. Estas medidas abordan diferentes aspectos de la información contenida en la imagen y contribuyen en su análisis. Por ejemplo, puede permitir la extracción de medidas que resulten útiles en la diferenciación entre casos normales y patológicos, como pueden ser la forma, el tamaño, la textura y densidad de los tejidos, etc.
- **Registro.** Tiene como objetivo encontrar una transformación espacial que permita establecer correspondencias entre puntos homólogos de las imágenes que se desean registrar. Esto permite seguir la evolución de una determinada patología, tomando imágenes de la misma zona en diferentes instantes de tiempo, o creando una imagen completa a partir de otras imágenes que cubran un área pequeña de una determinada estructura corporal.

Estas técnicas se pueden utilizar de manera individual o combinándolas para elaborar métodos más complejos para resolver un problema concreto. En este TFG se van a emplear técnicas de realce y cuantificación para desarrollar un método que permita diferenciar aquellas imágenes digitales del fondo del ojo que son normales de aquellas que son patológicas.

1.3 Imágenes retinianas. Retinografías.

La retina es un tejido sensible a la luz que se encuentra en la parte posterior interna del ojo, entre el vítreo y la coroides. La retina es el tejido de mayor importancia del ojo, dado que es la encargada de transformar la luz que incide sobre ella en una señal eléctrica, la cual es interpretada por el córtex visual como una imagen (Abràmoff et al., 2010). La retina puede dividirse en dos partes, la retina neurosensorial y el epitelio pigmentario. La retina neurosensorial se caracteriza por ser transparente, al igual que el vítreo. El epitelio pigmentario es el que da el color rojizo característico de la retina (Grisan et al., 2005; M. García, 2008).

En la retina se pueden distinguir tres estructuras oculares:

- **La papila o disco óptico.** Es la cabeza de salida del nervio óptico, cuya función es transportar la señal neural hasta el cerebro, y tiene un aspecto parecido a un círculo con un brillo superior al fondo de la retina. Del disco óptico salen los vasos sanguíneos del ojo (Foracchia et al., 2004). Debido a su aspecto, es posible que algunos algoritmos de detección de lesiones patológicas brillantes lo detecten como una lesión y no como una estructura anatómica normal. Por ello, es interesante poder localizarlo correctamente.
- **La mácula.** Es la región de la retina donde se concentran la mayor cantidad de receptores visuales (conos y bastones) por unidad de área. Por ello, esta estructura es la responsable de la visión diurna (fotópica) y de la agudeza visual. Esta área presenta un color más oscuro que el fondo de la retina. La zona central de la mácula se denomina fovea (Niemeijer et al., 2007). La macula tiene una gran importancia desde el punto de vista clínico, ya que los daños en esta estructura afectan directamente a la pérdida de visión (Giancardo et al., 2011).
- **Los vasos sanguíneos.** Se trata de una estructura en forma de árbol con ramificaciones que tiene como función nutrir a la retina. Los vasos sanguíneos tienen un papel muy importante en el diagnóstico médico debido a que muchas enfermedades, como la retinopatía diabética (RD), la hipertensión o la arteriosclerosis, producen anomalías en el árbol vascular (Mendonca & Campilho, 2006; Patton et al., 2006; Soares et al., 2006).

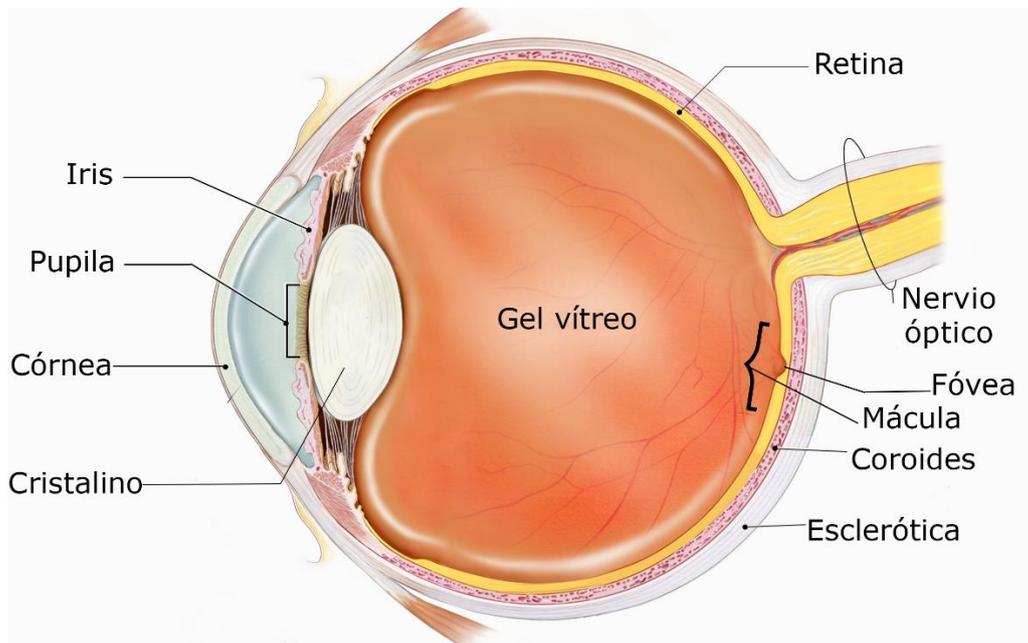


Figura 1.1 Corte del globo ocular donde se señalan las principales estructuras oculares del ojo humano (Fuente: National Eye Institute, National Institutes of Health).

Dado que el cristalino es transparente, es posible aplicar técnicas no invasivas que nos permitan observar las estructuras oculares permitiendo encontrar signos de patologías (Abràmoff et al., 2010).

Por ello, para los oftalmólogos es muy importante poder visualizar el fondo ocular y obtener imágenes del mismo, pues esto facilita el diagnóstico y tratamiento de diferentes enfermedades oculares y sistémicas. Para ello, se han desarrollado un gran número de técnicas entre las que se encuentran (Aguirre-Díaz, 2014; Corcóstegui, 1983; J. Jíiménez, 2017; García, 2008; Gomez-Ulla, 1994; Nentwich & Ulbig, 2015; Webb et al., 1987; Yannuzzi et al., 2004):

- **Oftalmoscopia.** Esta técnica es la más sencilla para poder ver el fondo del ojo, pero no nos permite obtener una imagen de este. Hay dos tipos de oftalmoscopios: directo e indirecto. El oftalmoscopio directo permite observar el fondo del ojo iluminándolo por medio de la luz proyectada sobre él a través de un prisma. La luz se refleja en la retina y es recogida por el observador a través de un orificio situado encima del prisma. Este instrumento tiene como ventajas su sencillez, bajo coste y portabilidad. Como inconveniente principal tiene la limitada capacidad de observar zonas periféricas con claridad. El oftalmoscopio indirecto se trata de un instrumento que se coloca sobre la cabeza del observador y que envía una potente fuente de luz que se hace coincidir con el eje de la mirada. El observador cuenta con diferentes lentes convexas que le permiten observar la retina con diferentes aumentos. Esta técnica tiene la ventaja de permitir una visión más amplia de la retina además de una mejor vista del fondo del ojo, esto unido a su sencillez, hace que la oftalmoscopia indirecta sea la técnica de examen de fondo de ojo más empleada en la práctica.

- **Angiografía fluoresceínica.** Esta técnica consiste en la inyección de un contraste (fluoresceína sódica) en una vena del antebrazo del paciente y la posterior visualización, directa o fotográfica, del fondo ocular a través de un oftalmoscopio provisto de filtros especiales. En esta técnica, la fluoresceína tiene la función de colorante de la sangre, lo cual permite que, al iluminar con luz azul la retina, los vasos sanguíneos presenten un mayor contraste con el fondo del ojo. Una vez inyectada, la fluoresceína llega masivamente a los vasos caroides. Difundiéndose a través de los capilares e, inmediatamente después a los vasos sanguíneos. Esta técnica es especialmente útil en el estudio de vasculopatías retinianas, anomalías del epitelio pigmentado y lesiones subyacentes. Una técnica similar a la angiografía fluoresceínica es la angiografía con indocianina verde (ICG), que se diferencia de la anterior por el contraste inyectado. Esta última modalidad proporciona mayor información cuando existe neovascularización coroidea, como en casos de neovascularización coroidea oculta o proliferación angiomatosa de la retina.
- **Oftalmoscopia de láser de barrido** (*Scanning Laser Ophthalmoscope, SLO*). Esta técnica surge en los años 80 y permite obtener imágenes de la retina de alta calidad sin necesidad de dilatar la retina (no midriática), recogiendo los reflejos producidos en puntos iluminados secuencialmente. El sistema consiste en hacer que un pequeño punto de láser realice barridos sobre un área retiniana reducida a una velocidad elevada para simular que éste área estuviese iluminada homogénea y continuamente. El sistema es insensible a opacidades oculares que puedan causar diversos artefactos. Esta técnica permite el registro de imágenes de las fibras nerviosas con gran detalle de manera instantánea y, entre sus aplicaciones clínicas están la oftalmoscopia con múltiples longitudes de onda, el estudio de la hemodinámica retiniana, la realización de densitometrías retinianas o la evaluación de la topografía de la papila. Las últimas evoluciones de SLO permiten obtener imágenes no midriáticas de campo de visión ultra amplio, de hasta 200° de apertura.
- **Tomografía de coherencia óptica** (*Optical Coherence Tomography, OCT*). Uno de los inconvenientes de la técnica anterior es que no permite observar los defectos ópticos por debajo de la superficie retiniana. La OCT surge en los años 90 para permitir tomar imágenes de la mácula y el nervio óptico con una resolución casi histológica. La aparición de esta técnica supone un gran avance en el análisis clínico de la retina *en vivo*.
- **Autofluorescencia.** Es una técnica de obtención de imágenes de la retina de manera no invasiva aprovechando la emisión estimulada de luz de las moléculas, principalmente la lipofuscina, del epitelio pigmentario. La intensidad de la autofluorescencia es directamente proporcional a la cantidad y distribución de la lipofuscina. La imagen de autofluorescencia desvela signos de daño oxidativo, revelando cambios metabólicos a nivel del epitelio pigmentario, y es útil como

complemento a las técnicas de obtención de imágenes de la retina clásicas. Se emplea en la detección de daños relacionados con la degeneración macular asociada a la edad (DMAE).

- **Retinografía.** Esta técnica consiste en tomar una imagen a color de gran calidad del fondo del ojo mediante una cámara fotográfica especial. Esta técnica es no invasiva e indolora para el paciente y permite obtener una imagen precisa de la retina, la mácula, el disco óptico y los vasos sanguíneos. Por otro lado, tiene la desventaja del elevado precio del retinógrafo. Generalmente, los retinógrafos están conectados a un ordenador que incorpore un *software* para visualizar imágenes digitales. El hecho de poder digitalizar y almacenar las imágenes permite la transmisión y, el análisis automático de las mismas. Hay dos tipos de retinógrafos: midriáticos y no midriáticos (Figura 1.2). Los midriáticos se caracterizan por necesitar la dilatación de la pupila del paciente para tomar la fotografía de la retina. Por otro lado, los no midriáticos no requieren de la dilatación o midriasis para tomar la imagen del fondo del ojo (Piniés, 2005). Los retinógrafos midriáticos tienen la ventaja de que permiten la obtención de una imagen de la retina con un mayor campo de visión a cambio de una mayor dilatación de la pupila (García, 2008). Por otra parte, los no midriáticos tienen la ventaja de no ocasionar ninguna molestia al paciente por el proceso de dilatación de la pupila y tienen la desventaja de ser más costosos (Hackle & Saine, 2005; Gilmartin et al., 1995; Sender Palacios et al., 2003). La retinografía es la técnica más aceptada para la detección de numerosas enfermedades oculares como la RD, retinopatía hipertensiva (RH), glaucoma o DMAE, entre otras (Besenczi et al., 2016; Fong et al., 2004).



Figura 1.2 Imágenes de un retinógrafo no midriático TRC-NW400

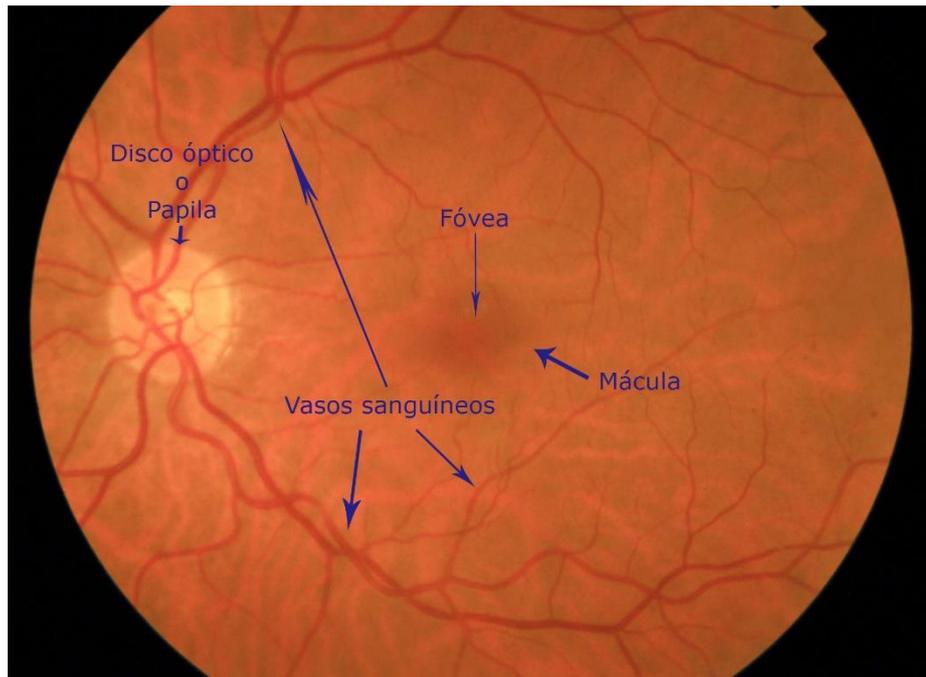


Figura 1.3 Retinografía donde se señalan las estructuras oculares.

1.4 Enfermedades de la retina

En esta sección se van a introducir algunas de las patologías más comunes que afectan a la retina. Estas patologías son la RD, RH, glaucoma, DMAE y cataratas. (OMS)

1.4.1 Diabetes Mellitus y retinopatía diabética

1.4.1.1 *Diabetes Mellitus*

La diabetes mellitus (DM) es un trastorno metabólico de etimología múltiple provocada por defectos en la secreción de insulina, acción de la insulina o ambas. La insulina es una hormona que interviene en la asimilación de la glucosa procedente de los alimentos. Estos problemas con dicha hormona causan una hiperglucemia crónica, la cual puede causar problemas en diversos órganos como corazón u ojos, además de nervios y vasos sanguíneos (American Diabetes Association, 2011).

La DM presenta algunos síntomas característicos como la sed, poliuria, visión borrosa y pérdidas de peso. En sus formas más graves puede manifestarse cetoacidosis o estado hiperosmolar no cetósico que puede acabar en coma o incluso en muerte si no es tratada. Los efectos de esta enfermedad a largo plazo incluyen el desarrollo progresivo de

retinopatía con potencial de ceguera, nefropatía que puede causar insuficiencia renal o neuropatía con riesgo de úlceras en pie, amputaciones, articulaciones de Charcot y disfunción autonómica, incluyendo la disfunción sexual. Además, las personas que padecen esta enfermedad tienen un mayor riesgo de tener enfermedades cardiovasculares o cerebrovasculares (American Diabetes Association, 2011).

Los casos de DM se pueden clasificar principalmente en dos tipos (American Diabetes Association, 2011):

- **Diabetes Tipo 1.** Esta forma de DM afecta solo entre el 5-10% de las personas que padecen DM. Puede ser identificada por el proceso de destrucción de las células beta, lo que conduce a la ausencia de insulina. Dicha ausencia hace necesario que el paciente tenga que suministrarse insulina mediante inyecciones. La tasa de destrucción de células beta varía en función de la edad del paciente, siendo más rápida para pacientes que son niños o adolescentes y más lenta para los adultos.
- **Diabetes Tipo 2.** Este tipo de diabetes también se conoce como adulta y afecta aproximadamente al 90-95% de los enfermos de DM. Este tipo produce la destrucción autoinmune de las células beta, de manera que los pacientes no requieren de inyecciones para sobrevivir. Los pacientes que padecen este tipo de diabetes presentan unos niveles de insulina normales, pero al mismo tiempo presentan hiperglucemia. Esto se debe a que los pacientes han desarrollado una resistencia a la insulina. Esta forma de DM afecta con mayor frecuencia a las personas obesas, dado que la obesidad causa cierto grado de inmunidad a la insulina. Se puede mejorar la resistencia a la insulina mediante la administración de fármacos para la hiperglucemia o la reducción de peso, pero por lo general no se suele regresar a la normalidad. El riesgo de padecer diabetes de tipo 2 aumenta con la edad, la obesidad y la falta de actividad física. En cuanto a la predisposición genética de este tipo de diabetes es compleja y no está claramente definida. El diagnóstico se realiza a largo plazo, ya que los síntomas de la hiperglucemia se desarrollan gradualmente lo que hace que el paciente no sea consciente de los síntomas de la diabetes hasta que está muy avanzada.

1.4.1.2 *Retinopatía Diabética*

La RD es una complicación microvascular que afecta a los vasos sanguíneos de la retina causada por la DM. La RD es la causa más común de ceguera y discapacidad visual en los países desarrollados. Se estima que aproximadamente 4 millones de pacientes pierden su visión debido a esta enfermedad, convirtiéndose en la principal causa de ceguera en pacientes con una edad comprendida entre los 24 y 74 años (Tarr et al., 2013; Usman Akram et al., 2014). Se estima que para el año 2025 el número de personas que padezcan RD aumentara a 380 millones (Tarr et al., 2013).

Los factores de riesgo para padecer y desarrollar RD son la hiperglucemia, la hipertensión, la dislipidemia (alta concentración de grasa en sangre), el tiempo que un enfermo lleva padeciendo diabetes, operaciones de cataratas, la pubertad, el embarazo y el origen étnico (Cheung et al., 2010).

La RD provoca ciertos cambios estructurales y funcionales en la vasculatura de la retina, estos cambios se deben a la hiperglucemia y/o hipertensión, los cuales pueden llegar a provocar la disminución o incluso la pérdida de visión. El aumento de la presión en los capilares retinianos puede causar la dilatación de las paredes capilares conocido como microneurismas (MAs), fugas de líquidos que están en la sangre que dan lugar a edemas o exudados duros (EXs) y algodinosos (CWs) en el peor de los casos rupturas del capilar llamadas hemorragias intrarretinianas (HEs), estas lesiones se muestran en la figura 1.3. Estas lesiones afectan a la capacidad de visión del ojo (Cheung et al., 2010).

Los MAs son los primeros indicadores de retinopatía diabética, se manifiestan como pequeños puntos de color rojo oscuro, se localizan en zonas próximas a las venas perimaculares y, en fases más avanzadas de la enfermedad, entorno a las arterias temporales superior e inferior. Su número y extensión va aumentando a medida que el grado de RD crece (García, 2008). Los EXs se forman por acumulación de lípidos en forma de nódulos compactos con los bordes bien definidos, tienen un color amarillento, pueden tener un tamaño importante y pueden aparecer de forma aislada o en agrupaciones (García, 2008). Por último, las HE tienen un color rojo oscuro, su aspecto depende de la capa en la que se produce la ruptura y se localizan en los mismos lugares que los MAs dado que son la evolución de estos (García, 2008).

El edema macular esta provocado por el aumento de la dilatación de los vasos retinianos, esta dilatación aumenta la permeabilidad de los mismos lo que favorece el depósito de líquidos en la zona próxima a la mácula y tiene un aspecto nebuloso de color grisáceo (García, 2008).

En función de las lesiones predominantes, la RD se puede clasificar en no proliferativa (RDNP) y proliferativa (RDP). La RDNP se produce por el debilitamiento de las paredes de los capilares, lo cual provoca el paso de sustancias de la sangre a la retina dando lugar a la aparición de signos como MAs, EXs, edemas maculares o HEs. Por otro lado, la RDP se produce por la aparición de neovascularización. Cuando la enfermedad avanza, se produce isquemia (obstrucción de capilares), que el organismo trata de paliar formando nuevos vasos sanguíneos (neovasos). No obstante, estos vasos pueden romperse fácilmente y provocar una hemorragia vítrea. (García, 2008).

Para los oftalmólogos es muy importante identificar la RD lo antes posible y clasificarla correctamente para aplicar el tratamiento adecuado. Una de las clasificaciones más utilizadas para la RD es basándonos en su grado de severidad, en función a este, podemos diferenciar las siguientes clases (ordenadas de menor a mayor severidad) (Cheung et al., 2010):

- Aparentemente no hay RD. En esta clase no se aprecian ningún signo clínico de RD.

- **RDNP leve.** Hay presencia de algunos MAs.
- **RDNP moderado.** Hay presencia de algunos MAs y otras lesiones microvasculares, pero no son suficientes para considerarla severa.
- **RDNP severa.** Tiene que apreciarse más de 20 HEs en todos los cuadrantes de la retina, una dilatación venosa en dos o más cuadrantes o anomalías microvasculares intraretinianas en uno o más cuadrantes. No debe apreciarse ningún signo de RDP.
- **RDP.** Puede observarse neovascularización o hemorragias del vítreo.
- **Edema Macular clínicamente significativo.** Se advierte un engrosamiento de la retina provocado por la presencia de un edema macular y la formación de EXs en las zonas de la mácula.

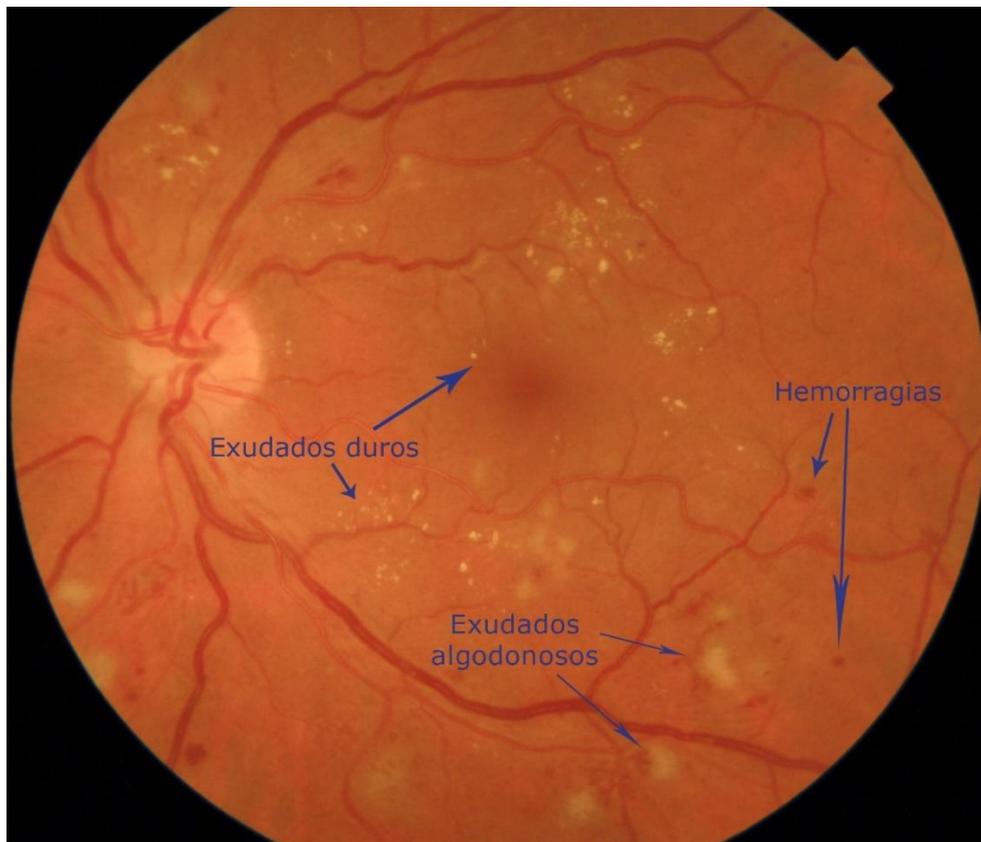


Figura 1.4 Retinografía de un paciente con RD donde se señalan algunas de las lesiones típicas, EXs y HEs.

1.4.2 Retinopatía hipertensiva

La RH es una enfermedad que afecta al funcionamiento y a las estructuras del ojo. La aparición de esta enfermedad está asociada a una serie de cambios fisiológicos provocados por la hipertensión arterial. Estos cambios afectan al nervio óptico, la coroides y los vasos

sanguíneos (Wong & Mitchell, 2004). De hecho, la hipertensión es un factor de riesgo importante para el desarrollo de enfermedades vasculares que pueden provocar ceguera, como oclusión de venas y arterias, embolia arterial retiniana y RD. Además, la hipertensión también es un factor de patogénico de las principales causas de cegueras como RD, DMAE y glaucoma (Wong & Mitchell, 2004).

La RH se puede clasificar en cuatro grados de severidad según la clasificación de Keith, Wagener y Barker (Wong & Mitchell, 2004):

- **Grado I.** Se manifiestan construcciones arteriales.
- **Grado II.** Estrechamiento focal definido y cruces arteriovenosos, marcas de una esclerosis moderada de las arteriolas retíneas. Y aparición de reflejos luminosos.
- **Grado III.** Presencia de Hemorragias retinianas, EXs, CWs, esclerosis y lesiones espásticas de las arteriolas
- **Grado IV.** Presencia de los mismos signos que en el grado III pero acompañados de papiledema.

1.4.3 Glaucoma

El glaucoma es una de las mayores causas de ceguera de la población mundial. Esta patología se asocia al daño del nervio óptico y los bastones de la retina, lo que produce en el paciente una reducción del campo de la visión. La presión intraocular es el mayor factor de riesgo para la aparición de los glaucomas (Davis, Crawley, Pahlitzsch, Javaid, & Cordeiro, 2016). Se estima que más de 60 millones de personas en el mundo padecen neuropatía óptica glaucomatosa, de las cuales 8.4 millones son ciegas. Además, se prevé que la incidencia mundial del glaucoma aumente a 76 millones en 2020 y 111.8 millones en 2040 (Tham et al., 2014).

Los principales factores de riesgo para el desarrollo y progresión del glaucoma son la edad avanzada, la presión intraocular, el origen étnico, los antecedentes familiares de glaucoma y una alta miopía (Jonas et al., 2017). Una forma de evitar la pérdida del campo de visión del ojo afectado es tratándolo con fármacos o métodos quirúrgicos como el láser para ayudar a reducir la presión intraocular (Jonas et al., 2017).

El diagnóstico del glaucoma suele efectuarse en una etapa tardía, debido a que no suele ser doloroso y los defectos en el campo visual no se desarrollan en etapas tempranas ni en lugares homónimos del campo visual (Jonas et al., 2017). Para llevar a cabo un correcto diagnóstico del glaucoma es necesario observar la cabeza del nervio óptico y las capas de fibras nerviosas retinianas, estas alteraciones van a provocar modificaciones en el tamaño y forma del disco óptico (Jonas et al., 2017).

1.4.4 Degeneración macular asociada a la edad

La DMAE es la principal patología que causa ceguera irreversible en la zona central del ojo en personas mayores de los 50 años. En Estados Unidos más de ocho millones de personas padecen esta enfermedad y expertos prevén que el número de enfermos aumentara un 50% para el año 2020 (Jager et al., 2008).

Esta enfermedad está asociada al envejecimiento. Con la edad uno de los cambios que se produce en el ojo es la deposición focal de restos acelulares y polimorfos entre el epitelio pigmentario de la retina y la membrana de Bruch. Estos depósitos focales se denominan EXs y CWs. Como se ha comentado anteriormente, aparecen en las retinografías como estructuras de color amarillento. El tamaño del diámetro de los EXs es un criterio para clasificar el grado de AMD de un paciente. Pueden ser pequeños (diámetro menor de 63 μm), medianos (entorno 63 μm y 124 μm) o grandes (mayor a 124 μm) (Jager et al., 2008).

El diagnóstico de la DMAE se basa principalmente en la presencia de algún tipo de exudados en el fondo de la retina. Otros síntomas de esta enfermedad son la aparición de grandes áreas de atrofia retiniana o anomalías en el colágeno o la elastina de la membrana de Bruch, la retina externa o el coroides. Esto puede originar la neovascularización coroidea, que a su vez puede propiciar la aparición de hemorragias subretinales, exudación fluida, deposición lipídica, desprendimiento del epitelio retiniano o cicatrices fibróticas (Jager et al., 2008; de Jong, 2006).

A la hora de clasificar el grado de AMD se distinguen cuatro tipos (Jager et al.2008):

- **DMAE temprana (*Early AMD*)**. Es el nivel más bajo de esta patología. Este grado de enfermedad produce la aparición de EXs de tamaño medio y anomalías pigmentales como hiperpigmentación o hipopigmentación.
- **DMAE intermedia**. Se puede distinguir por la presencia de al menos un EX grande y números EXs pequeños. Además, también aparece atrofia retiniana pero no aparece en centro de la mácula.
- **DMAE avanzada no neovascular**. Se caracteriza por la presencia de números EXs y porque la atrofia se extiende hasta el centro de la mácula.
- **DMAE avanzada neovascular**. Es el grado más grave de DMAE. Además de los síntomas del grado anterior, aparecen neovascularizaciones coroideas junto con de fluidos subretinales, deposición de lípidos, hemorragias o cicatrices fibróticas.

El tratamiento de la DMAE depende de su gravedad. Incluye modificaciones en la dieta y el estilo de vida del paciente, generalmente acompañados de suplementos. Asimismo, en los casos más graves se aplican terapias láseres y terapias antiangiogénicas (Jager et al., 2008).

1.4.5 Cataratas

Las cataratas son opacidades que aparecen en el cristalino del ojo humano, el cristalino es una estructura transparente que permite el paso de la luz hacia la retina. Estas opacidades van a provocar la pérdida de capacidad de visión del ojo afectado. Esta enfermedad suele aparecer a edades avanzadas, aunque hay casos en los que se manifiesta a edades tempranas. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) las cataratas asociadas a la edad son responsables del 51% de ceguera en el mundo, afectando a aproximadamente 20 millones de personas (Erdurmuş et al., 2014).

Las cataratas pueden clasificarse en los siguientes tipos (Erdurmuş et al., 2014; Liu et al., 2017):

- Cataratas congénitas. Asociadas a la herencia genética del paciente.
- Cataratas adquiridas:
 - a. Cataratas asociadas a la edad. Son el principal tipo de cataratas en personas adultas.
 - b. Cataratas secundarias. Son producidas por factores como el humo, el consumo de drogas, enfermedades metabólicas y otras enfermedades.
 - c. Cataratas traumáticas. Asociadas a impactos químicos, radiaciones ultravioleta, infrarroja e iónica, y cuerpos extraños intraoculares.

Esta patología tiene una serie de factores de riesgo asociados. Por un lado, están los factores individuales como pueden ser el sexo, factores genéticos, o a la edad avanzada. Por otro lado, el estilo de vida del paciente (como la dieta o el consumo de alcohol o tabaco) propician la aparición de las cataratas. Por último, el riesgo de padecer cataratas está asociado a problemas médicos sistemáticos y enfermedades oculares (Liu *et al.*, 2017).

El principal síntoma que provocan las cataratas es la pérdida de capacidad visual del ojo afectado, provocando que el paciente tenga visión borrosa. Si la catarata sigue avanzando puede provocar la ceguera total tipos (Erdurmuş et al., 2014; Liu et al., 2017). Para tratar las cataratas es necesario recurrir a una intervención quirúrgica, la OMS estima que entre el año 2000 y 2020 se va a triplicar el número de intervenciones quirúrgicas para tratar esta enfermedad. Estas intervenciones son el único tratamiento actual para eliminar las opacidades y tiene un porcentaje de éxito muy elevado (Liu *et al.*, 2017).

1.5 Hipótesis de trabajo

Según la OMS se estima que 285 millones de personas sufren lesiones en la vista, de las cuales en torno a 39 millones padecen ceguera (Pascolini and Mariotti, 2012). Las

principales enfermedades que afectan a la población mundial son la RD, el glaucoma, las cataratas y la DMAE. Para evitar que los pacientes que padecen lesiones oculares continúen perdiendo capacidad visual, los oftalmólogos deben de detectar dichas lesiones lo más temprano posible y clasificarlas adecuadamente para poder asignar un tratamiento adecuado. Es por ello, que en la comunidad científica surge el interés por desarrollar métodos y algoritmos que permitan el diagnóstico automático de patologías en imágenes del fondo del ojo, en el mayor de los casos estas imágenes serán retinografías (Giancardo et al., 2008; Pascolini and Mariotti, 2012).

En este TFG, se pretenden desarrollar un método automático que permita diagnosticar la presencia de alguna patología en las retinografías. Las principales patologías retinianas producen la aparición de lesiones en el fondo de retiniano o anomalías en las estructuras retinianas.

Para ello, se han estudiado números métodos de diagnósticos y detección de patologías de la retina. El método desarrollado debe adaptarse a la variabilidad de las retinografías que pueden encontrarse en la práctica clínica, de manera que permita a los oftalmólogos reducir su carga de trabajo y aumentar la velocidad de diagnóstico para un gran número de imágenes.

1.6 Objetivos del TFG

El objetivo principal de este TFG es **el desarrollo de un método automático que permita detectar la presencia de patologías en una retinografía y separar estas imágenes patológicas de las normales**. Esto permitirá ayudar en el cribado y diagnóstico de enfermedades oculares, reduciendo el tiempo diagnóstico y los costes asociados.

Para lograr el objetivo principal, se plantearon los siguientes objetivos específicos:

1. Revisar la bibliografía disponible sobre el análisis de retinografías.
2. Revisar el estado de la técnica sobre los métodos de diagnósticos de patologías en imágenes del fondo del ojo.
3. Familiarizarse con la base de datos de retinografías proporcionada por el Instituto Universitario de Oftalmobiología Aplicada (IOBA) y Hospital Clínico Universitario de Valladolid, la cual incluye imágenes de pacientes con distintas patologías. Estas imágenes han sido clasificadas como patológicas y no patológicas por oftalmólogos del IOBA.
4. Familiarizarse con el software MATLAB®, especialmente con el *toolbox* de procesamiento de imágenes.

5. Diseño y desarrollo del método automático para diferenciar entre retinografías normales y patológicas.
6. Evaluar el método desarrollado.
7. Analizar los resultados obtenidos y extraer las conclusiones del estudio realizado.

1.7 Metodología empleada

La metodología seguida para el desarrollo de este TFG podemos dividirlas en las siguientes etapas:

1. Revisión de la literatura, incluyendo libros, revistas científicas y médicas, trabajos académicos y páginas web, y selección de los métodos a implementar en el TFG.
2. Estudios de las herramientas que proporciona Matlab®, en especial con el *toolbox* de procesado de imagen.
3. Revisión de la base de datos (BD) de retinografías que se utilizó en el TFG.
4. Diseño de los métodos automáticos para diferenciar entre imágenes normales y patológicas e implementación de los métodos empleando Matlab®.
5. Procesado de las retinografías de la base de datos y obtención de resultados del estudio.
6. Análisis de los resultados y extracción de conclusiones.
7. Elaboración de la memoria del TFG.

En la figura 1.5 se representa la metodología seguida en este TFG.

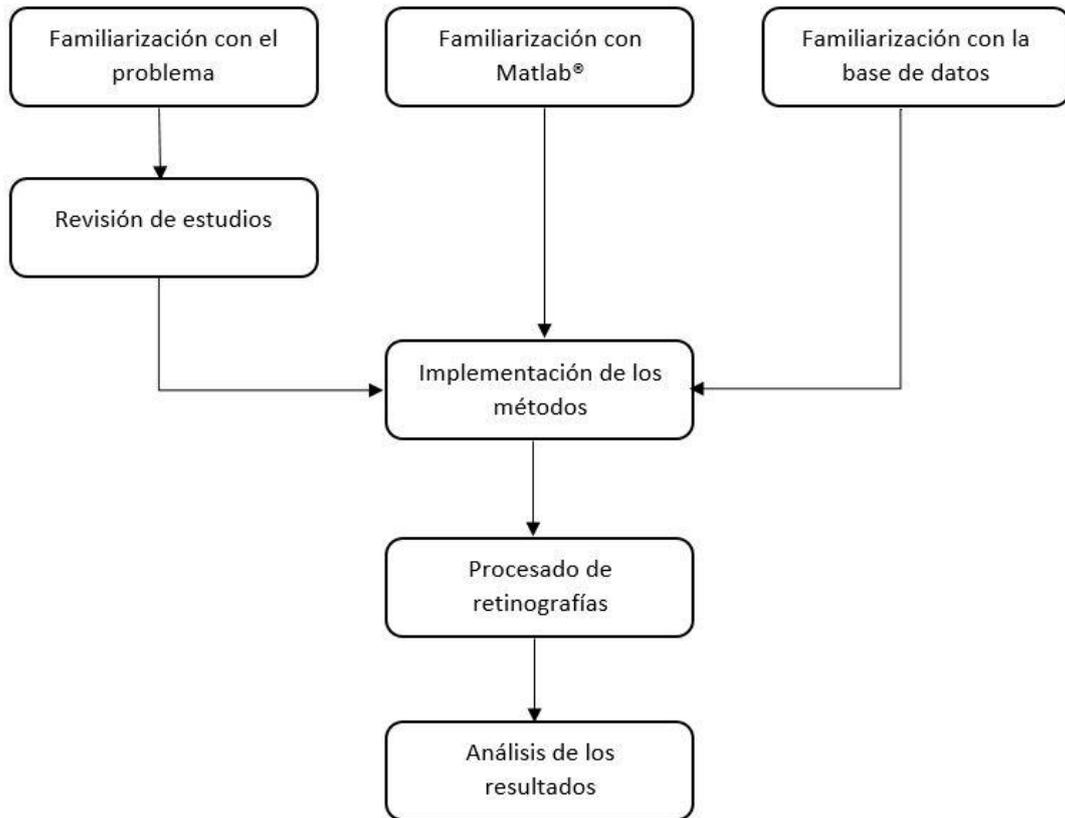


Figura 1.5 Esquema de la metodología empleada en este TFG

1.8 Estructura del documento

En este apartado se describe la organización de esta memoria. La memoria se divide en 6 capítulos:

- Capítulo 1. Introducción

Se introducen conceptos básicos relacionados con la ingeniería biomédica, el procesado digital de la imagen y enfermedades oculares, la hipótesis de trabajo, los objetivos y metodología que se han utilizado en este TFG.

- Capítulo 2. Revisión del estado de la técnica

Se repasan y comparan brevemente algunos estudios previos sobre la detección de patologías oculares en imágenes del fondo del ojo.

- Capítulo 3. Materiales y métodos

En este capítulo se describe la base de datos empleada, así como las técnicas empleadas para el desarrollo de este método.

- Capítulo 4. Resultados

En este capítulo se exponen la forma de evaluación y los resultados obtenidos empleando el método desarrollado.

- Capítulo 5. Discusión

En este capítulo se expone el análisis de los resultados obtenidos en el método y se comparan estos resultados del método con los obtenidos en estudios previos.

- Capítulo 6. Conclusiones y líneas futuras

Se presentan las aportaciones y conclusiones más importantes del trabajo realizado. También se describen las limitaciones del estudio y líneas futuras que podrían desarrollarse.

Capítulo 2. Revisión del estado de la técnica

2.1 Introducción

Para llevar a cabo el desarrollo de este TFG se ha realizado una revisión del estado de la técnica, esta revisión consiste en analizar los diferentes métodos que se emplean en la literatura para detectar patologías en las retinografías. La literatura acerca de la detección de patología es muy variada. La mayoría de los estudios de la literatura se centran únicamente en una patología específica. En este capítulo se van a exponer, primeramente, los métodos que se centran en el diagnóstico de una patología específica, como la RD, la DMAE y el glaucoma. Por último, se analizarán métodos empleados para estudiar la salud del ojo.

2.2 Métodos de diagnóstico de la RD

Como se ha descrito en el capítulo 1, la RD es una de las principales patologías causantes de la pérdida de visión y ceguera. La RD tiene varios grados de severidad en función de los signos clínicos que se manifiestan en la retina. En la mayoría de los métodos de detección de RD, no solo se busca diagnosticar si un ojo es sano o patológico, si no clasificar el grado de severidad de la RD en función de los signos patológicos visibles que se pueden encontrar en la literatura para la ayuda al diagnóstico de la RD emplean un amplio abanico de técnicas para diagnosticar la RD.

Una de estas técnicas es el procesado morfológico de la imagen, la cual se emplea para delimitar correctamente las estructuras oculares o las diferentes lesiones que provoca la RD en la retina (EX, CWS HE y MA). Por lo general, esta región delimitada se emplea para la extracción de determinadas características que permitan diagnosticar la salud de la imagen del fondo del ojo (Walter *et al.*, 2002; Sopharak *et al.*, 2008; Nayak *et al.*, 2008). Un ejemplo donde se empleó esta técnica es el estudio de J. Nayak (2008). En el cual se empleó el procesado morfológico de imágenes para delimitar los vasos sanguíneos y los EXs. A continuación, se utilizó un clasificador SVM basado en características de textura y áreas que permite clasificar una imagen del fondo del ojo como normal, RDNP o RDP (Nayak *et al.*, 2008). Otros autores como Wong *et al.*, (2008), sustituyeron el clasificador SVM por una red neuronal de tres capas. Este cambio produjo un aumento de los valores del test de sensibilidad (SE_{test}) y especificidad (SP_{test}) (Wong *et al.*, 2008). Los estudios anteriores fueron mejorados añadiendo la detección de lesiones rojizas (HE y MA). Después, se empleó un clasificador SVM para determinar el grado de severidad de la RD. (Achayra *et al.*, 2009).

Un enfoque totalmente diferente se expone en el estudio de Achayra *et al.*, (2012), donde se describió un método que no requiere realizar la segmentación de estructuras o lesiones. En este estudio se calcularon la matriz de co-ocurrencia de nivel de gris (*Gray level co-occurrence matrix*, GLCM) y la *gray level run length matrix* (GLRLM), de las cuales se extrajeron un conjunto de características. Por último, se empleó un clasificador SVM para diferenciar el grado de severidad de RD en función de las características (Achayra *et al.*, 2012).

Otra técnica interesante para el diagnóstico de la RD es la transformada de *wavelet* (TW). Esta técnica se emplea en el estudio de Noronha *et al.*, (2013). En este estudio se empleó la transformada *wavelet* discreta (*Discrete Wavelet Transform*, DWT). Esta transformación permite extraer características en diferentes escalas que luego se emplearon como entradas de un clasificador SVM (Noronha *et al.*, 2013).

Otro tipo de transformada empleada para el diagnóstico de RD es la *Trace Transform functionals*, la cual se usó para extraer características de la imagen. Por último, se realizó una clasificación del grado de severidad de RD de las imágenes en base a las características. (Ganesan *et al.*, 2014).

Autor, Año	Descripción métodos	Resultados
Nayak <i>et al.</i> , 2008	Procesado morfológico de imagen, Clasificador de red neuronal artificial.	PR _{test} =93% SE _{test} =90% SP _{test} =90%
Wong <i>et al.</i> , 2008	Procesado morfológico de imagen, Clasificador red neuronal de tres capas	PR _{test} =84% SE _{test} =91.70% SP _{test} =100%
Achayra <i>et al.</i> , 2009	Procesado morfológico de imagen, Extracción características Clasificador SVM	PR _{test} =86% SE _{test} =82% SP _{test} =97%
Achayra <i>et al.</i> , 2012	GLCM, Clasificador SVM	PR _{test} =85.20% SE _{test} =98.90% SP _{test} =89.50%
Noronha <i>et al.</i> , 2013	DWT, Clasificador SVM	PR _{test} =99.17% SE _{test} =99.17% SP _{test} =99.17%
Ganesan <i>et al.</i> , 2014	Trace transform funcional, extracción de características y clasificación: SVM y PNN	PNN: PR _{test} =99.41% SVM: PR _{test} =99.12%

Tabla 2.1 Comparativa métodos de detección de RD

2.3 Métodos de diagnóstico de DMAE

La DMAE, al igual que la RD, tiene varios grados de severidad, cada uno de estos grados presenta unos signos clínicos que nos van a permitir identificar la patología. Por ello, nos encontramos en la literatura un gran número de métodos que se basan en detectar las regiones candidatas a ser lesiones y evaluar posteriormente cuales son verdaderas lesiones y cuáles no.

Un ejemplo en el que se usan estos métodos, es el estudio de Köse *et al.* (2010). En este estudio se detectaron las estructuras oculares de la retina (DO, mácula y vasos sanguíneos) y las regiones candidatas a lesión brillante. Se extrajeron esas regiones, si las hay, y se calcularon sus áreas. En función de estas áreas se determina el grado de DMAE de la imagen (Köse *et al.*, 2010). Otro método basado en la segmentación es el propuesto por Güver (2013), en el que se segmentaron el DO y la mácula. Seguidamente, se segmentaron las regiones candidatas a ser EX. Este método tiene la peculiaridad de que el método de evaluación se basa en comparar pixel a pixel las regiones detectadas y las marcadas por un oftalmólogo (Güven, 2013).

Otros autores emplearon métodos basados en la TW. Un ejemplo es el estudio de Mookiah *et al.*, (2014b), en el cual se usó la DWT para extraer las características de las diferentes descomposiciones. A continuación, se seleccionó un conjunto de características que se usaron como base del clasificador SVM para determinar el grado de severidad de DMAE de la imagen (Mookiah *et al.*, 2014b). Una mejora del estudio anterior es el método de Achayra *et al.*, (2016). En este estudio se añadió un paso previo a la DWT, este paso fue el cálculo de la transformada de radón (TR). Por último, se realizó la clasificación entre las imágenes normales y con DMAE usando los clasificadores decision tree (DT) y SVM (Achayra *et al.*, 2016).

Otra técnica de descomposición de las imágenes usada en la literatura es la *Empirical mode Decomposition* (EMD). La cual es empleada para extraer características de los diferentes niveles de descomposición. A continuación, se realizó una selección de las características que se usaron como entrada al clasificador SVM (Mookiah *et al.*, 2015).

En la tabla 2.2 se muestra una comparación entre las técnicas que se han descrito.

2.4 Métodos de diagnóstico del glaucoma

Al igual que en los casos anteriores, para el diagnóstico de glaucomas en retinografías nos encontramos con un amplio abanico de métodos. El glaucoma es una patología que provoca cambios estructurales en la cabeza del nervio óptico, lo cual se manifiesta en cambios en el

tamaño y forma del DO. Por esta razón, una de las técnicas más comunes es la segmentación del DO para extraer características que permitan detectar la presencia de esta patología.

Autor, Año	Descripción métodos	Resultados
Köse <i>et al.</i> , 2010	Segmentación DO, mácula y vasos sanguíneos, segmentación área de la degeneración	PR _{test} =98%
Hijazi <i>et al.</i> 2010	DWT, clasificador CBR	PR _{test} =75%
Güven, 2013	Segmentación DO, macula Calculo región de la degeneración	-
Mookiah <i>et al.</i> 2014a	Características de la escala de grises, textura y entropías, clasificador SVM	PR _{test} =90.19% ARIA: PR _{test} =95.07% STARE: PR _{test} =95%
Mookiah <i>et al.</i> , 2014b	DWT, clasificador SVM	PR _{test} =93.70% SE _{test} =91.11% SP _{test} =96.30%
Mookiah <i>et al.</i> , 2015	EMD, SVM clasificador	PR _{test} =91.67% ACC _{CARIA} =85.09% ACC _{STARE} =100%
Achayra <i>et al.</i> , 2016a	Transformada radón y DWT, clasificador DT, clasificador SVM	PR _{test} =99.49% SE _{test} =100% SP _{test} =96.89%

Tabla 2.2 Comparativa de métodos de diagnóstico de DMAE

En la literatura se encontró un estudio en el que se segmentó el DO. A continuación, se usó un clasificador de red neuronal (*Neuronal network*, RN) basado en características morfológicas del DO (Nayak *et al.*, 2009).

Los estudios más recientes plantean métodos que no requieren de la segmentación del DO para clasificar las imágenes como normales o con glaucoma. Para realizar esta clasificación se emplean diferentes transformaciones para la extracción de características que permitan diferenciar las imágenes normales de las que presentan esta patología.

En la literatura encontramos métodos como el de Achayra *et al.*, (2011) donde se empleó la transformada de *radon*. A continuación, se extrajeron las características espectrales de orden alto (*Higher Order Spectra*, HOS) y las características de textura de la GLCM. Estas características se usaron como entrada de un clasificador SVM para clasificar las imágenes como normales o con glaucoma (Achayra *et al.*, 2011).

Otros autores describen métodos basado en el uso de la TW. Uno de esos métodos es el de Dua *et al.*, (2012), en este estudio se extrajeron las características más relevantes de la transformada *wavelet* discreta bidimensional (*2 Dimensional discrete wavelet transform*,

2D-DWT) en diferentes orientaciones. Por último, se usó un clasificador *sequential minimal optimization* (SMO) basado en las características anteriores con el fin de detectar si las imágenes presentan glaucoma o no (Dua *et al.*, 2012). El método anterior es mejorado en el estudio de Mookiah *et al.*, 2012. En este método se extrajeron las características más relevantes de la 2D-DWT y las características HOS de las imágenes, y se pasaron como entrada a un clasificador SVM con el objetivo de clasificar las imágenes normales y con glaucoma. Este método mejora los resultados del estudio anterior como se puede apreciar en la tabla 2.3 (Mookiah *et al.*, 2012). Otra TW empleada para la detección del glaucoma es la transformada *wavelet* empírica (*Empirical Wavelet Transform*, EWT) para la extracción de características basadas en la correntropía. Por último, se empleó un clasificador SVM basado en las características anteriores para clasificar las imágenes con glaucoma y las normales (Maheshwari *et al.*, 2016).

Por último, la transformada Gabor también se utiliza para la detección del glaucoma en imágenes del fondo del ojo (Achayra *et al.*, 2015). En este estudio se aplicó la transformada Gabor y se extrajeron las características de entropía, energía y momentos. A continuación, se seleccionaron las características más significantes y se pasaron como entrada al clasificador SVM para la detección del glaucoma (Achayra *et al.*, 2015).

En la tabla 2.3 se representan todos los métodos descritos en esta sección junto con una breve descripción del método y los resultados, si estos se especifican en los artículos.

2.5 Diagnóstico general de retinografías

Como se describió en el capítulo 1, las enfermedades más típicas del ojo provocan alteraciones en las estructuras oculares o la aparición de estructuras anómalas y lesiones en la retina. Para determinar si una retinografía es sana o patológica, se han propuesto diversos métodos en la literatura. Algunos de estos métodos requieren que previamente se segmenten las estructuras oculares (papila, mácula y vasos sanguíneos), mientras que en otros no es necesario este procesado.

Entre los métodos que requieren segmentación de las estructuras oculares, destaca el estudio de Jayanthi *et al.*, (2010). Este algoritmo se basa en un preprocesado para reducir el ruido, la segmentación de las estructuras oculares (vasos sanguíneos, DO y mácula) y de las posibles regiones patológicas. Por último, se empleó un clasificador de red neuronal auto asociativa (*Auto-associative neural network*, AANN) basado en las características extraídas de las segmentaciones anteriores para clasificar las imágenes en normales o patológicas (Jayanthi *et al.*, 2010).

Autor, Año	Descripción método	Resultados
Nayak <i>et al.</i> 2009	Características estructuras oculares, clasificador red neuronal	PR _{test} =99.49% SE _{test} =100% SP _{test} =96.89%
Bock <i>et al.</i> , 2010	Intensidad pixeles DO, FFT y B-spine, clasificador SVM	PR _{test} =80%
Achayra <i>et al.</i> , 2011	Características HOS y textura, clasificador SVM	PR _{test} =91%
Dua <i>et al</i> 2012	2D-DWT, clasificador SMO	PR _{test} =93.33%
Mookiah <i>et al.</i> , 2012	2D-DWT, extracción características, clasificador SVM	PR _{test} =95% SE _{test} =93.33% SP _{test} =96.67%
Maheshwari <i>et al.</i> , 2016	EWT, extracción características, clasificador SVM	PR _{test} =98.33% SE _{test} =100% SP _{test} =96.67%
Achayra <i>et al.</i> , 2015	Transformada de Gabor, extracción entropía, energía y momentos, clasificador	PR _{test} =93.10% SE _{test} =89.75% SP _{test} =96.20%

Tabla 2.3 Comparativa entre métodos de diagnóstico de glaucoma

Entre los estudios que no requieren de segmentación encontramos algunos autores que usan la TW para realizar el diagnóstico de las imágenes (Lahmiri *et al.*, 2014; Koh *et al.*, 2017a). En algunos casos se aplica la transformada *wavelet* continua (*Continuous wavelet transform*, CWT) junto con un clasificador SVM (Lahmiri *et al.*, 2014). También se ha empleado la transformada *wavelet* continua bidimensional (*2 Dimensional continuous wavelet transform*, 2D-CWT) (Koh *et al.*, 2017a). En este caso las características extraídas tras aplicar la 2D-CWT se utilizaron como entradas a un clasificador *random forest* (RF) (Koh *et al.*, 2017a).

También se emplearon otras transformaciones alternativas a la TW (Achayra *et al.*, 2016b; Koh *et al.*, 2017b; Koh *et al.*, 2018). Un ejemplo es el uso de la *bidimensional empirical mode decomposition* (BEMD) (Achayra *et al.*, 2016b). De la cual se extrajeron las características de textura que se emplearon para configurar un clasificador SVM con *kernel* gaussiano (Achayra *et al.*, 2016b). En los estudios más recientes se emplearon *Pyramid histogram of visual words* (PHOW) (Koh *et al.*, 2017b; Koh *et al.*, 2018). En el estudio de Koh *et al.*, (2017b) se extrajeron las características de la PHOW y se emplearon para configurar un *k-nearest neighbors* (knn) (Koh *et al.*, 2017b). El método descrito anteriormente fue mejorado por el

mismo autor en el Koh *et al.*, 2018. En este estudio en lugar de extraer las características de textura se calculó el vector de Fisher. Por último, se usó un clasificador RF basado en el vector de Fisher para diferenciar las imágenes normales de las que padecen alguna patología (Koh *et al.*, 2018).

En la Tabla 2.4 se muestra un resumen de todos los métodos descritos en esta sección.

Autor, Año	Descripción métodos	Resultados
Jayanthi <i>et al.</i> , 2010	Segmentación estructuras oculares, extracción de clasificadores, AANN	-
Lahmiri <i>et al.</i> , 2014	CWT, clasificador SVM	PR _{test} Exs=97% PR _{test} MA=100% PR _{test} Drusen=86%
Achayra <i>et al.</i> , 2016	BEMD, características de entropía y energía, clasificador SVM	PR _{test} =88.63% SE _{test} =86.25% SP _{test} =91%
Koh <i>et al.</i> , 2017a	2D-CWT, características de entropía y energía, AdaSyn, PSO, clasificador RF	PR _{test} =92.48% SE _{test} =89.37% SP _{test} =95.58%
Koh <i>et al.</i> , 2017b	PHOW, características SURF, AdaSyn, PSO	PR _{test} =96.21% SE _{test} =95% SP _{test} =97.42%
Koh <i>et al.</i> , 2018	PHOW, vector de Fisher, AdaSyn, clasificador RF, clasificador knn	PR _{test} =95.32% SE _{test} =90.45% SP _{test} =96.96%

Tabla 2.4 Comparación de los métodos de diagnóstico de salud del ojo

Capítulo 3. Materiales y métodos

3.1 Introducción

En este capítulo se va a introducir la base de datos de retinografías empleada en el estudio. Asimismo, se explicarán las diferentes etapas del método desarrollado para separar imágenes normales de patológicas. El método desarrollado consta de 5 etapas, tal y como se muestra en la figura 3.1:

1. Preprocesado de las retinografías.
2. Aplicación de la 2D-CWT.
3. Extracción de características.
4. Selección de características.
5. Clasificación.

3.2 Base de datos de retinografías

En este TFG se ha empleado una base de datos (BD) capturadas en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid y el IOBA. Esta base de datos consta de 1513 retinografías pertenecientes a los ojos de diferentes pacientes y han sido tomadas con el retinógrafo no midriático TOPCON TRC-NW400. Este retinógrafo se caracteriza por tener disparo, foco y dispara automático, un campo de visión (*Field-of-view*, FOV) de 45° y un diseño compacto (Topcon n.d.). Las imágenes de la base de datos tienen una resolución de 1956x1934 píxeles en formato JPG de 24 bits. Esto implica que cada pixel puede tomar un valor en el rango 0-255 (256 valores) para cada uno de los tres canales RGB.

De las 1513 imágenes de la BD, 1144 tienen buena calidad para poder ser analizadas mientras que el resto (399) tienen calidad insuficiente o están duplicadas. Para este TFG se analizó únicamente el subconjunto de 1144 imágenes de buena calidad. Entre ellas se encuentra un grupo de 326 imágenes sin patologías que se utilizaran como grupo de control. Las restantes 819 presentaban algún tipo de patología. Estos datos se recogen en la tabla 3.1.



Figura 3.1 Diagrama de bloques del método desarrollado

	Patológica	Normal
Buena	326	819
Mala	369	
Total	1513	

Tabla 3.1 Categorías de la base de datos

Las 1144 imágenes se dividieron de forma pseudo-aleatoria en un conjunto de entrenamiento y otro de test. Para ello, se buscó que el 50% de las imágenes normales y el 50% de las imágenes patológicas fuesen al conjunto de entrenamiento. Además, todas las imágenes de un paciente fueron al mismo conjunto (Bishop, 1995). De manera que al final se tendrá un conjunto de entrenamiento de 585 imágenes y uno de test de 559 imágenes. Esto se puede observar en la tabla 3.2.

	Número de imágenes
Entrenamiento	559
Test	585
Total	1144

Tabla 3.2 Subconjuntos de entrenamiento y test.

3.3 Preprocesado

El preprocesado es una etapa clave para el análisis automático de las retinografías. El objetivo principal de esta etapa fue reducir las variaciones de las características dentro de la imagen y entre las imágenes de diferentes ojos y pacientes. En la detección de patologías oculares, el preprocesado permite realzar las lesiones retinianas para que se puedan emplear en la ayuda al diagnóstico (Besenczi et al., 2016; Winder et al., 2009).

En este TFG, esta etapa se ha dividido en tres fases, primero una selección del canal de color, a continuación, una adaptación de la resolución y, por último, un realce del contraste mediante

3.3.1 Selección del canal de color

En este paso se trabajó con el canal G o verde del modelo RGB de las imágenes. La selección de este canal es el más común en los estudios consultados en la literatura. La selección de este canal se debe a que presenta un gran contraste entre las estructuras oculares y lesiones con respecto al fondo retiniano (Fraz et al., 2012; Ricci & Perfetti, 2007; Soares et al., 2006; Welikala et al., 2014). La figura 3.2 se muestra una retinografía a color y sus componentes R, G y B.

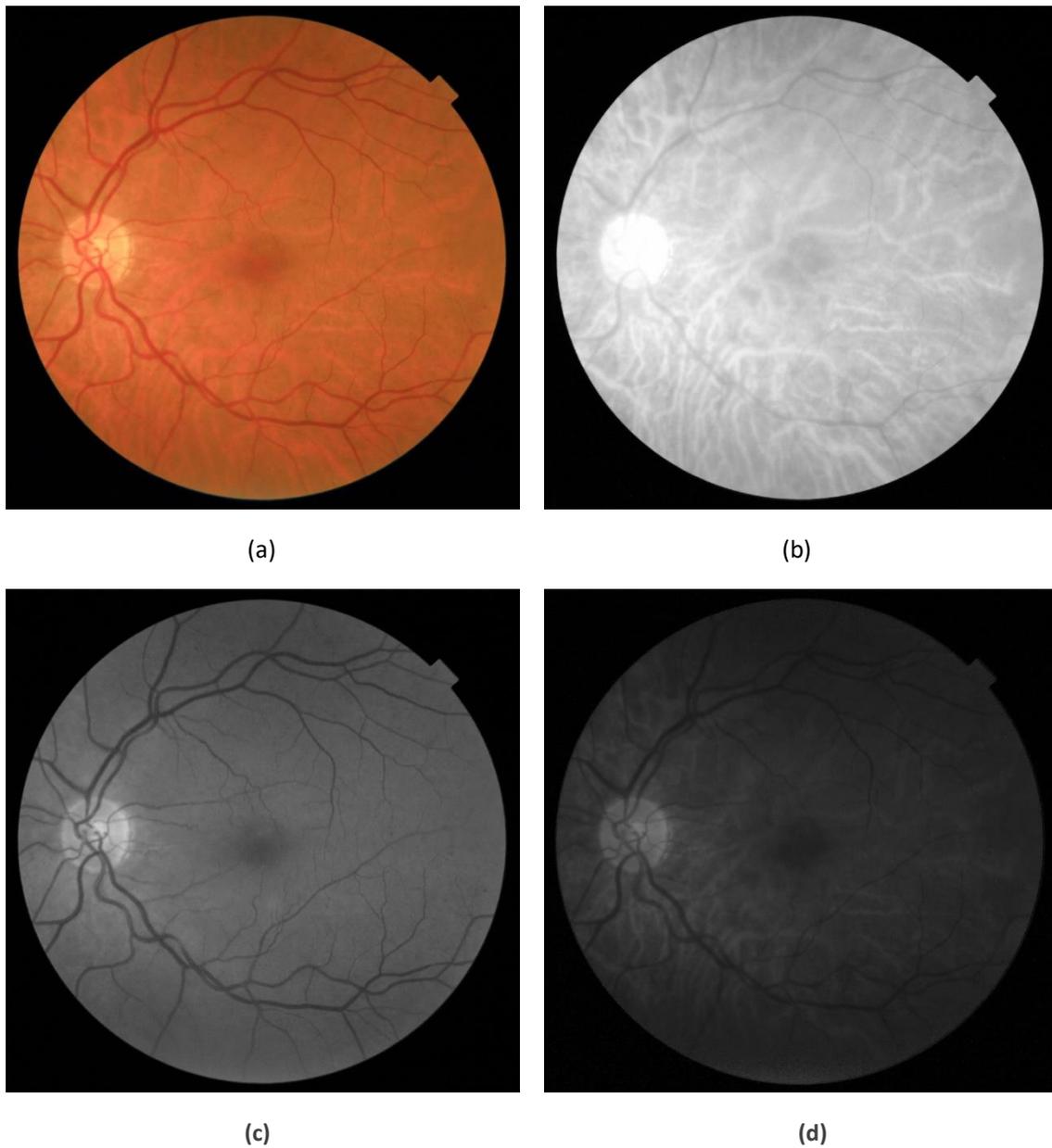


Figura 3.2 (a) Retinografía original en color, (b) Canal R (*Red*, Rojo), (c) Canal G (*Green*, Verde) y (d) Canal B (*Blue*, Azul) de la retinografía.

3.3.2 Adaptación de las imágenes de alta resolución

En este TFG se ha reducido la resolución de las imágenes. Es muy común aplicar esta técnica en el procesado de retinografías, donde el elevado número de etapas de los métodos hará que el coste computacional de procesar un elevado número de retinografías de alta resolución sea prohibitivo ().

En este trabajo se redujo la resolución de la retinografía a 480x456 píxeles, que asegura una reducción de la carga computacional sin reducir la calidad y manteniendo la relación de aspectos ().

3.3.3 Realce de contraste mediante CLAHE

El realce de las retinografías es necesario para que las estructuras oculares y las posibles lesiones oculares sean más visibles con respecto al fondo de la retina (Pizer et al., 1987; Winder et al., 2009).

Para realizar este realce de contraste se ha implementado el *Contrast Limited Adaptive Histogram Equalisation* (CLAHE). Este algoritmo presenta una serie de ventajas sobre otras técnicas de realce como que es automático, reproducible y requiere únicamente de una imagen de entrada. Asimismo, consigue un buen aumento del contraste de la imagen sin que el ruido de la imagen aumente.

Los parámetros del algoritmo son los siguientes (Laorden-Fiter, 2012):

- **NumTiles.** El CLAHE se aplica sobre regiones pequeñas rectangulares de la imagen, las cuales se denominan *tiles* o cuadrícula. El tamaño de esta cuadrícula debe especificarse por el usuario, y cuanto más grande sea dicha cuadrícula mayor será el detalle que se obtiene para zonas pequeñas. En este TFG, se ha fijado dicho parámetro a un valor 10 x 10 píxeles (GeethaRamani & Balasubramanian, 2016; Ramlugun et al., 2012).
- **ClipLimit.** Este parámetro limita el realce de contraste evitando la amplificación del ruido en la imagen. Para ello, el histograma se recorta por encima de un valor, *ClipLimit*, y ecualizando el histograma recortado. Este valor debe encontrarse ente 0 y 1. En este TFG se fijó el *ClipLimit* a 0.01 (GeethaRamani & Balasubramanian, 2016).
- **Distribution.** Indica la distribución del histograma que se desea conseguir. En este TFG, se va a emplear una distribución uniforme (GeethaRamani & Balasubramanian, 2016).

El algoritmo del CLAHE se divide en cinco pasos, los cuales son (Shome & Vadali, 2011):

- Paso 1. La imagen se dividió en regiones de 10x10 píxeles (*NumTiles*).
- Paso 2. A cada región se aplicó una ecualización local del histograma.

- Paso 3. Se fijó el umbral límite (*ClipLimit*) para evitar la saturación de las regiones homogéneas de la imagen.
- Paso 4. Si alguno de los pixels del histograma excede el *ClipLimit* se recortará. Los pixels recortados se redistribuirán uniformemente por el histograma.
- Paso 5. Se combinó los histogramas locales de las regiones vecinas mediante una interpolación bilineal.

En la figura 3.3 se muestra una retinografía de entrada (canal G), la imagen después del realce de contrastes con CLAHE.

3.4 2D Continuous Wavelet Transform (2D-CWT)

El análisis basado en TW se ha aplicado a una amplia variedad de problemas (Antoine & Murenzi, 1996). Los parámetros de las wavelets son la escala y la traslación. La escala está directamente relacionada con la frecuencia, para valores altos de la escala (bajas frecuencias) proporciona información global de una señal, mientras que los valores bajos (altas frecuencias) aportan información detalladas de información de la señal. Por último, la traslación representa el corrimiento en el tiempo que presenta la Wavelet madre. Los dos tipos de TW más usados son CWT y la DWT. La diferencia principal entre ellas radica en que, en la CWT todos los parámetros de traslación y dilatación (escala) son considerados, mientras que en la DWT solo se considera un conjunto de parámetros (Antoine, et al., 1993).

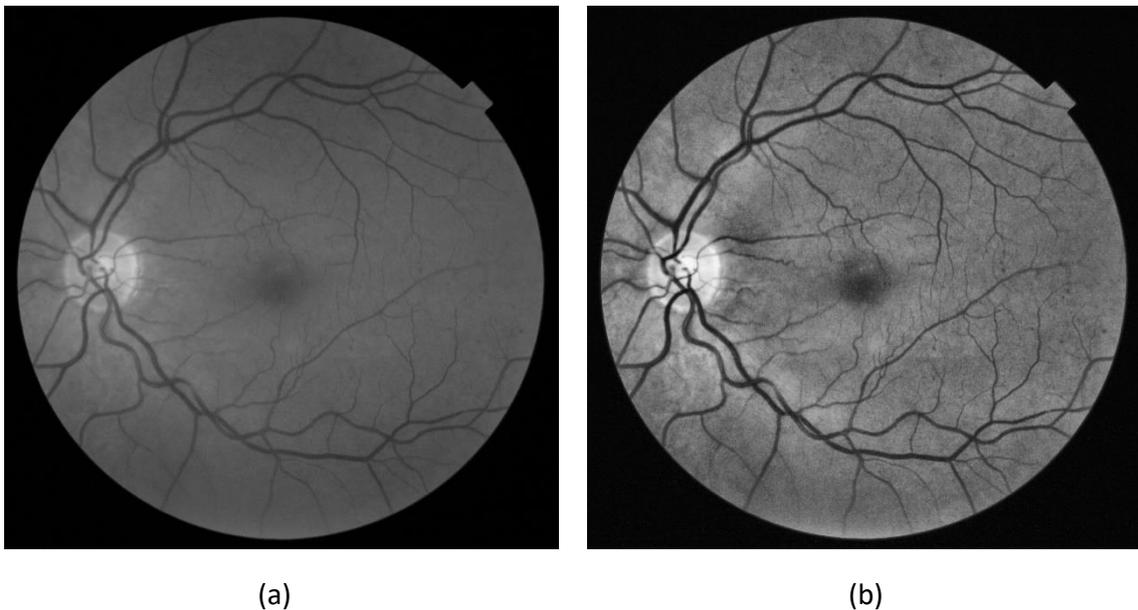


Figura 3.3 (a) Canal G de una retinografía y (b) imagen anterior tras aplicar CLAHE.

En este TFG vamos a trabajar con la CWT, dado que presenta una mayor eficiencia y flexibilidad a la hora de extraer información específica de una señal (Reddy et al., 2014).

En este estudio se trabajó con imágenes como señal de entrada. Las imágenes son señales bidimensionales y, por lo tanto, se hace necesario emplear la versión en 2 dimensiones de la CWT: 2D-CWT (Reddy et al., 2014).

En la 2D-CWT destaca la presencia de grados de libertad de rotación. Esto es de gran importancia para detectar características orientadas en la imagen, es decir, detectar las regiones donde haya unas variaciones fuertes, como, los bordes de estructuras oculares o lesiones (Reddy et al., 2014).

Para formular la 2D-CWT, se parte de una imagen, la cual es una señal bidimensional de energía finita en el dominio del espacio. La imagen se representa como una función de valor complejo, definida como $s(\vec{x}) \in L^2(\mathbb{R}^2, d^2\vec{x})$. La energía se obtiene con la siguiente fórmula (Antoine & Murenzi, 1996; Reddy et al., 2014):

$$\|s(\vec{x})\|^2 = \iint |s(\vec{x})|^2 d^2\vec{x} < \infty \quad (3.1)$$

Dada una *wavelet* madre bidimensional $\psi(\vec{x}) \in L^2(\mathbb{R}^2, d^2\vec{x})$, todas las operaciones que se pueden aplicar se obtienen por combinación de tres transformaciones del plano elementales, estas son, traslación del plano de la imagen, dilatación o escalado y rotación. La combinación de estas transformaciones se realiza mediante el siguiente mapa unitario en el espacio $L^2(\mathbb{R}^2, d^2\vec{x})$ de señal (Reddy et al., 2014):

$$[U(\vec{b}, a, \theta)\psi](\vec{x}) \equiv \psi_{\vec{b}, a, \theta}(\vec{x}) = a^{-1}\psi(a^{-1}r_{-\theta}(\vec{x} - \vec{b})) \quad (3.2)$$

Donde $\vec{b} \in \mathbb{R}^2$ es el parámetro de traslación, $a > 0$ el parámetro de escala () y r_{θ} es el parámetro de rotación. El parámetro de rotación es una matriz de la siguiente forma (Reddy et al., 2014):

$$r_{\theta} \equiv \begin{bmatrix} \cos\theta & -\sin\theta \\ \sin\theta & \cos\theta \end{bmatrix}, 0 \leq \theta \leq 2\pi \quad (3.3)$$

Teniendo en cuentas esto, las ecuaciones básicas de la 2D-CWT son (Reddy et al., 2014):

$$W(\vec{b}, a, \theta) = a^{-1} \iint \psi^*(a^{-1}r_{-\theta}(\vec{x} - \vec{b}))s(\vec{x})d^2\vec{x} \quad (3.4)$$

$$W(\vec{b}, a, \theta) = a \iint \Psi^*(ar_{-\theta}(\vec{k}))e^{i\vec{b}\cdot\vec{k}}S(\vec{k})d^2\vec{k} \quad (3.5)$$

Donde $S(\vec{k})$ es la transformada de Fourier de $s(\vec{x})$, y $\Psi(\vec{k})$ es la transformada de Fourier de $\psi(\vec{x})$.

Es necesario imponer una condición de admisibilidad en la *wavelet* en el dominio de frecuencia espacial, denominado como (Reddy *et al.*, 2014):

$$C_\psi \equiv (2\pi)^2 \iint |\vec{k}|^{-2} |\Psi(\vec{k})|^2 d^2\vec{k} < \infty \quad (3.6)$$

Esta condición puede ser remplazado en la práctica por la siguiente condición necesaria (Reddy *et al.*, 2014):

$$\Psi(\vec{0}) = 0 \Leftrightarrow \iint \psi(\vec{x})d^2\vec{x} = 0 \quad (3.7)$$

Asumiendo que $\psi(\vec{x}) \in L^1(\mathbb{R}^2, d^2\vec{x}) \cap L^2(\mathbb{R}^2, d^2\vec{x})$.

La elección de la *wavelet* de análisis o *wavelet* madre es de gran importancia. En este TFG se escogió la *wavelet* Morlet (Figura 3.4) como *wavelet* madre, esta elección se debe a su capacidad de selectividad direccional para detectar características orientadas y ajustar a frecuencias específicas. Esta última propiedad resulta muy importante para filtrar el ruido de fondo de las imágenes (Antoine *et al.*, 1993; Arnéodo *et al.*, 2000). Las fórmulas de la *wavelet* de Morlet bidimensional son las siguientes (Soares *et al.*, 2006):

$$\psi_M(\mathbf{x}) = \exp(i\vec{k}_0 \cdot \vec{x}) \exp\left(-\frac{1}{2}|A\vec{x}|^2\right) \quad (3.8)$$

$$\Psi_M(\mathbf{k}) = \sqrt{\varepsilon} \exp\left(-\frac{1}{2}|A^{-1}(\mathbf{k} - \vec{k}_0)|^2\right) \quad (3.9)$$

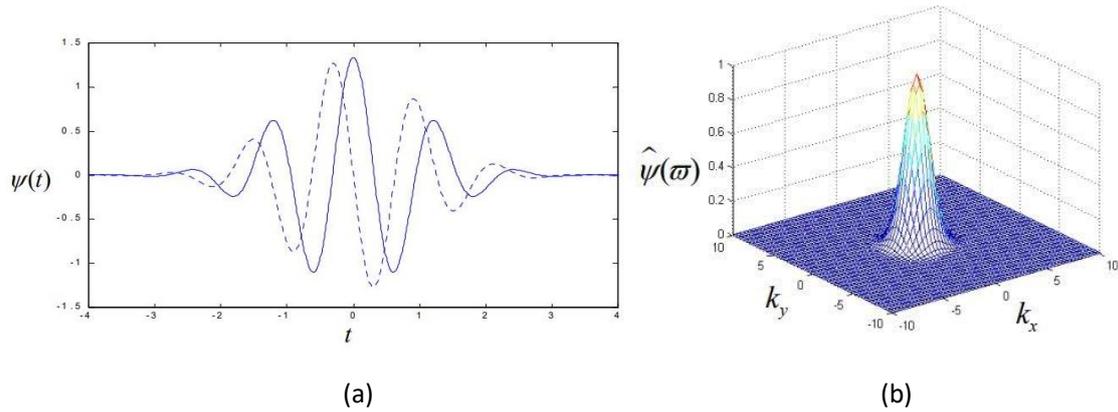


Figura 3.4 (a) Transformada de Fourier de la *wavelet* de Morlet y (b) *Wavelet* de Morlet para $k_0=(0, 5.6)$, $\varepsilon=1$ y ángulo= 0°

Donde $i = \sqrt{-1}$, $A = \text{diag} \left[\frac{1}{\sqrt{\varepsilon}}, 1 \right]$, $\varepsilon \geq 1$ es una matriz anisotrópica de 2x2. La *wavelet* Morlet es en realidad una gaussiana con una modulación exponencial compleja, por lo que el k_0 es un vector que define la frecuencia de la exponencial compleja (Soares et al., 2006).

La fórmula de la *wavelet* 2-D de Morlet se puede simplificar como (Reddy et al., 2014):

$$\Psi_M(\vec{k}_x, \vec{k}_y) = \exp\left(-\frac{1}{2}\left(-\varepsilon k_x^2 + (k_y - k_0)^2\right)\right) \quad (3.10)$$

En este TFG se descompuso las imágenes empleadas en tres niveles de la 2D-CWT y 6 orientaciones. Esto permite obtener 18 imágenes, las cuales se corresponden al módulo de los coeficientes de la 2D-CWT. En la figura 3.5 se representan dos ejemplos de estas imágenes.

3.5 Extracción de características

Cada una de las imágenes extraídas de la 2D-CWT se representó por un conjunto de características que pudieran caracterizar la presencia de patología en las mismas (Acharya et al., 2016; JKim & Park, 1999; Verma & Zakos, 2001). Para ello se han empleado características de textura, que representan la apariencia del fondo, las estructuras oculares y las lesiones (Pharwaha et al., 2009).

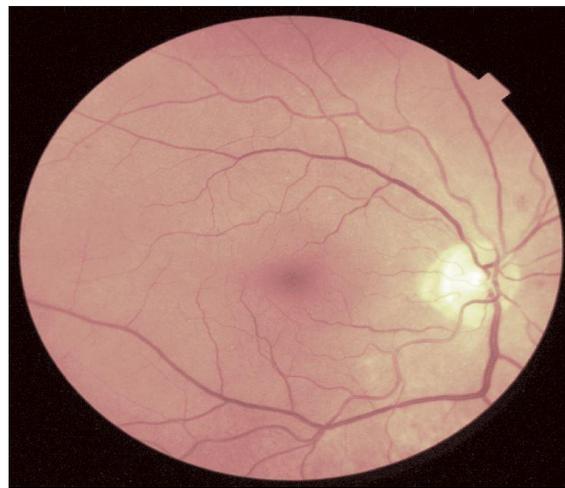
Para obtener las entropías y energía de una imagen se calculó previamente el histograma normalizado de la imagen. El histograma normalizado de una imagen se define como (Achayra et al., 2016b):

$$h_j = \frac{N_i}{M \times N} \quad (3.11)$$

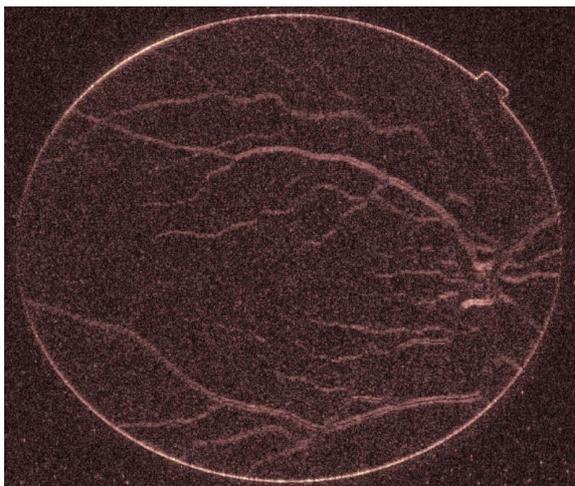
Donde N_i es el número de píxels con cierto nivel de grises i , $i = 0, 1, \dots, L - 1$; y M y N son respectivamente el número de filas y columnas de una imagen (Shannon, 1948).

En este TFG se calcularon las siguientes características de textura a partir del histograma normalizado (Achayra *et al.*, 2012b):

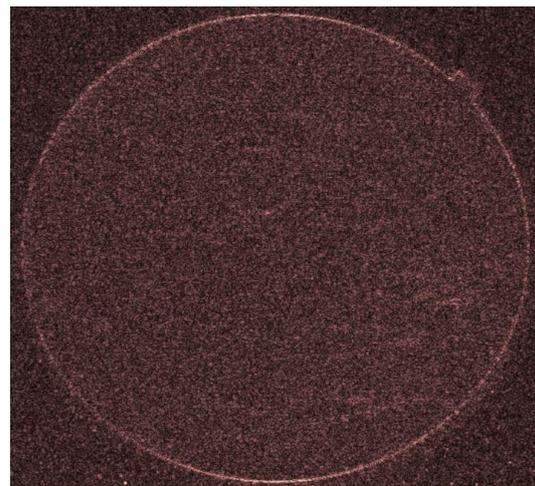
- **Entropía de Shannon (*ShEn*)**. Fue propuesta por primera vez en 1948, desde entonces se ha usado mucho en ciencias de la información. La entropía de Shannon mide la incertidumbre asociada a una variable aleatoria. Esta medida de entropía



(a)



(b)



(c)

Figura 3.5 (a) Canal G de una retinografía, (b) Imagen de coeficientes (módulo) de la 2D CWT de nivel 2 y ángulo $\frac{1}{2}\pi$ radianes (c) imagen de la 2D CWT de nivel 3 y ángulo de $\frac{1}{2}\pi$ radianes

cuantifica el valor esperado de la información. Para una imagen I , la medida de la entropía de Shannon se calcula como (Shannon, 1948; Wu et al., 2013):

$$ShEn = - \sum_{j=0}^{g-1} \log_2(h_j) \quad (3.12)$$

Donde g es el número de niveles de grises y h_i el histograma normalizado de la imagen.

- **Entropía de Rényi (ReEn).** Es una medida de información generalizada. La entropía de Rényi se define como (Bruña et al., 2012):

$$r = \frac{1}{1-\alpha} \log_2 \sum_{j=0}^{g-1} h_j^\alpha \quad (3.13)$$

Donde $\alpha \neq 1, \alpha > 0$. En este estudio $\alpha = 0.5$.

- **Entropía Kapur (KaEn).** Se define como:

$$k_{\alpha,\beta} = \frac{1}{\beta - \alpha} \log_2 \frac{\sum_{j=0}^{g-1} h_j^\alpha}{\sum_{j=0}^{g-1} h_j} \quad (3.14)$$

Donde $\alpha \neq \beta, \alpha > 0$ y $\beta > 0$. Se va a fijar $\alpha = 0.5$ y $\beta = 0.7$.

- **Entropía Vadja (VaEn).** Esta medida también puede ser empleada para realizar una estimación de dispersión y regularidad. Se estima de la siguiente forma:

$$v_\alpha = \frac{1}{1-\alpha} \log_2 \frac{\sum_{j=0}^{g-1} h_j^\alpha}{\sum_{j=0}^{g-1} h_j} \quad (3.15)$$

Donde $\alpha \neq 1, \alpha > 0$. Se ha fijado $\alpha = 0.5$.

- **Entropía difusa (Fuzzy entropy, FuzzyEn) (Monge et al., 2015).**

$$f = \frac{1}{|M \times N|} \sum_{j=0}^{g-1} E(h_j) \quad (3.16)$$

Donde $h_j = \{(x_j, \mu_{h_j}(x_j), v_{h_j}(x_j)) | x_j \in X_j\}$ es el conjunto fuzzy en $X_j = \{x_j\}, j = 1, \dots, g-1$; $\mu_{h_j}(x_j)$ y $v_{h_j}(x_j)$ son el grado de membresía y no membresía de x para h_j , y $M \times N$ es el tamaño de la imagen.

- **Energía (e).** Mide la uniformidad en los píxeles de la imagen, y se computa de la siguiente forma:

$$e = \sum_{j=0}^{g-1} (h_j)^2 \quad (3.17)$$

Otras características de textura muy usadas en la detección de diversas patologías en imágenes del fondo del ojo son las características derivadas de matriz de coocurrencia del nivel de grises (GLCM, *Gray Level Co-Occurrence Matrix*).

La GLCM de una imagen de tamaño $M \times N$ se define como (Tan *et al.*, 2010):

$$C_d(i, j) = |\{(p, q), (p + \Delta x, q + \Delta y) : I(p, q) = i, I(p + \Delta x, q + \Delta y) = j\}| \quad (3.18)$$

Donde $(p, q), (p + \Delta x, q + \Delta y) \in M \times N$, $d = (\Delta x, \Delta y)$ y $|\cdot|$ denotan la cardinalidad de un conjunto. Dada una imagen, la probabilidad de que el nivel de gris de un pixel a una distancia $(\Delta x, \Delta y)$ sea j es (Tan *et al.*, 2010):

$$P_d(i, j) = \frac{C_d(i, j)}{\sum_i \sum_j C_d(i, j)} \quad (3.19)$$

En este TFG se va a extraer tres características de la GLCM, las cuales van a ser la homogeneidad, la correlación y el contraste (Tan *et al.*, 2010).

- **Contraste.** Mide las variaciones locales o diferencias en la GLCM. Esta medida funciona midiendo como los elementos no se encuentran en la diagonal principal y devuelve la medida del contraste de intensidad entre un pixel y los vecinos en la imagen. Cuando mayor sea el contraste mayor será la diferencia de intensidad en la GLCM (Achayra *et al.*, 2010). El contraste se define como (Tan *et al.*, 2010):

$$C = \sum_i \sum_j (i - j)^2 P_d(i, j) \quad (3.20)$$

- **Homogeneidad.** Representa como de cerca están los elementos de la GLMC a la diagonal de la GLCM. Esta medida se implementa como (Tan *et al.*, 2010):

$$H = \sum_i \sum_j \frac{1}{1 + (i - j)^2} P_d(i, j) \quad (3.21)$$

La ecuación refleja que la homogeneidad pesa los valores por el inverso del peso del contraste, el peso disminuye exponencialmente desde la diagonal. El número 1 del denominador se añade para evitar la división por 0 (Acharya et al., 2012; Bremananth et al., 2009).

- Correlación. Mide la dependencia lineal de los niveles de gris en los pixeles vecinos. Esta medida resulta muy interesante ya que comparando dos imágenes puede detectarse aquellas áreas que coinciden de acuerdo a la medida de la correlación. Esta característica se define como:

$$Cr = \sum_i \sum_j \frac{(i - \mu_i)(j - \mu_j)}{\sigma_i \sigma_j} P_d(i, j) \quad (3.22)$$

3.6 Selección de características

La selección de características es una técnica que tiene como objetivo seleccionar un subconjunto de características para mejorar la precisión de la predicción o disminuir el número de características sin disminuir significativamente la precisión del clasificador (Dash & Liu, 1997).

Cuando se trabaja con un número elevado de características, de las cuales, solo algunas son relevantes para la clasificación y a priori no se conocen cuáles son. El problema de trabajar con tantas características está en el empeoramiento del rendimiento del clasificador tanto en términos de velocidad como en precisión predictiva. Por lo cual, reduciendo las características redundantes o irrelevantes se reduce el tiempo y mejora la presión del clasificador (Kira & Rendell, 1992; Dash & Liu, 1997).

En este TFG se usaron y compararon dos estrategias de selección de características. La primera se basa en las curvas Receiver Operating Characteristic (ROC). La segunda se basó en la regresión logística (RL) paso a paso hacia adelante.

3.6.1 Curva ROC

La curva ROC o gráfica ROC, es una herramienta que se puede usar para visualizar, organizar y seleccionar clasificadores en función a su rendimiento (Fawcett, 2006). Esto ha provocado

que esta curva se haya convertido en una las medidas de rendimiento más populares en los sistemas de aprendizaje automático (Fawcett, 2006; Fawcett & Provost, 1996; Guvenir & Kurtcepe, 2013; Jin Huang & Ling, 2005)

Los métodos basados en la curva ROC se han utilizado ampliamente en la literatura para problemas binarios. En este TFG tenemos un problema de este estilo, pues se trata de clasificar las imágenes en dos clases: patológicas (clase '1') y no patológica (clase '0'). La curva ROC representa la fracción de los verdaderos positivos (TPR, *True Positive Rate*) en función de la tasa de los falsos positivos (FPR, *False Positive Rate*). Estas dos variables se definen como ():

$$TPR = \frac{TP}{P} \tag{3.23}$$

$$FPR = \frac{FP}{N} \tag{3.24}$$

Donde *TP* son los verdaderos positivos (*True Positive*), *FP* son los falsos positivos (*False Positive*), *N* el número total de negativos y el *P* el número total de positivos.

De las 128 características extraídas de los escalogramas, vamos a escoger las que tengan mayor AUC. El número de características seleccionadas se va a calcular de manera experimental durante la fase de entrenamiento.

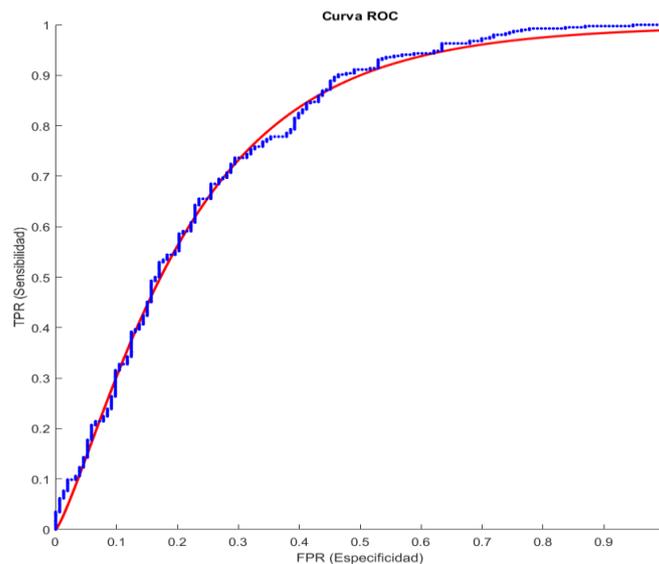


Figura 3.6 Curva de ROC de AUC=0.7705

3.6.2 Regresión logística

La regresión logística (RL) es un método comúnmente usado para el análisis de datos y selección de características. Este método trata de encontrar la relación entre una variable dependiente y una o más variables independientes.

La RL describe la relación entre una variable dicotómica (puede tomar únicamente dos valores) y un grupo de varias variables independientes, categóricas o cuantitativas. En este estudio, la variable dependiente representa la presencia de patología o no en la retinografía y las variables dependientes son 128 características extraídas de la imagen de fondo del ojo. Los objetivos que busca la RL son (Sánchez Vizcaíno 2000):

1. Determinar si existe o no una relación entre la variable dependiente y una o más variables independientes.
2. Mediar la magnitud de dicha relación.
3. Estimar la probabilidad de que se produzca el suceso definido por la variable dependiente en función de los valores que tomen las variables independientes.

3.6.1 Formulación de la RL

Separte de un modelo de RL donde la variable dependiente Y es una variable dicotómica. Esta variable puede tomar valores $y_i = 1$, en caso de que ocurra el suceso representado por Y , o $y_i = 0$ en el caso contrario. El modelo más simple para plantear la relación entre una variable dependiente y varias independientes $\mathbf{x} = [x_1, x_2, \dots, x_n]$ es un modelo lineal que se define como (Hosmer & Lemeshow 1999, Sánchez Vizcaíno 2000):

$$y_i = \beta_0 + \beta_1 x_{1i} + \beta_2 x_{2i} + \dots + \beta_n x_{ni} + \varepsilon_i \quad (3.25)$$

Donde $\beta = [\beta_1, \beta_2, \dots, \beta_n]$ representa los parámetros del modelo y ε_i denota un error para el que se cumple que $E[\varepsilon_i] = 0$.

La probabilidad de que cada suceso de la variable dependiente es (Hosmer & Lemeshow 1999, Sánchez Vizcaíno 2000):

$$p(y_i = 1 | x = x_i) = \pi_i \quad (3.26)$$

$$p(y_i = 0 | x = x_i) = 1 - \pi_i \quad (3.27)$$

Combinando la ecuación 3.26 con las anteriores, se llega a que:

$$E[Y|x = x_i] = E[\beta_0 + \beta_1 x_{1i} + \beta_2 x_{2i} + \dots + \beta_n x_{ni} + \varepsilon_i] = \beta x \quad (3.28)$$

$$E[Y|x = x_i] = E[\beta_0 + \beta_1 x_{1i} + \beta_2 x_{2i} + \dots + \beta_n x_{ni} + \varepsilon_i] = \beta x \quad (3.29)$$

$$\pi_i = \beta x \quad (3.30)$$

Esto hace que las predicciones realizadas con la regresión lineal pueden ser interpretadas en términos de probabilidades. El modelo de regresión lineal planteado anteriormente presenta una serie de inconveniente que lo convierte en un método inapropiado para determinados casos (Hosmer & Lemeshow 1999, Sánchez Vizcaíno 2000):

- La cantidad βx se trata de una probabilidad, por lo que debe estar comprendida entre 0 y 1, independientemente del valor que tenga x . Sin embargo, no existe seguridad de que esto vaya a suceder siempre.
- Cuando la variable dependiente es dicotómica, la distribución de los errores ε_i no es normal ni homocedástica. Por lo cual, no cumple la condición de normalidad y homocedasticidad de los errores necesaria para el modelo de regresión lineal.
- Cuando la variable dependiente es dicotómica tampoco se va a cumplir la condición de normalidad de esta variable.

Dados estos inconvenientes, el modelo lineal planteado al inicio se hace inservible y es necesario aplicar otro modelo, algunos modelos son el modelo *probit*, el modelo *logit* o el modelo de regresión logística. Para asegurar que la respuesta prevista este entre 0 y 1, en estos métodos se va a emplear una transformación no lineal dada por una función monótona, creciente y acotada entre estos valores (Sánchez Vizcaíno 2000).

El modelo de regresión logística surge la función de distribución logística para modelar la relación entre la probabilidad de que $Y=1$, condicionada a un determinado valor de x . Si se denota $\pi(x) = E[Y|x]$ a la esperanza de Y dado x , el modelo de regresión logística se va a definir como (Hosmer & Lemeshow 1999, Sánchez Vizcaíno 2000):

$$\pi(x) = \frac{e^{\beta x}}{1 + e^{\beta x}} \quad (3.31)$$

Si a esta ecuación le aplicamos la transformación logit, se llega a (Hosmer & Lemeshow 1999, Sánchez Vizcaíno 2000):

$$g(X) = \text{logit}[\pi(x)] = \ln \left[\frac{\pi(x)}{1 - \pi(x)} \right] = \beta x \quad (3.32)$$

Se va a emplear el modelo de estimación por máxima verosimilitud (EMV) para conseguir el ajuste y estimación de los parámetros del modelo, $\beta = [\beta_1, \beta_2, \dots, \beta_n]$. Con la EMV, se van a estimar los parámetros del modelo β que maximizan la probabilidad de obtener los valores observados (Hosmer & Lemeshow 1999, Sánchez Vizcaíno 2000).

3.6.2.2 Significación de los coeficientes

Tras haber realizado la estimación de los coeficientes del modelo va a ser necesario comprobar si las variables independientes que se usan tienen alguna relación significativa con la variable dependiente. Esto va a implicar formular y contrastar hipótesis estadísticas sobre los coeficientes del modelo (Hosmer & Lemeshow 1999, Sánchez Vizcaíno 2000).

En la regresión logística, el contraste de hipótesis se realiza comparando las funciones de verosimilitud del modelo estimado y de un modelo saturado (Hosmer & Lemeshow 1999):

$$D = -2 \ln \left[\frac{\text{verosimilitud del modelo estimado}}{\text{verosimilitud del modelo saturado}} \right] \quad (3.33)$$

El parámetro D se conoce como desviación o prueba de razón de verosimilitud y la cantidad entre los corchetes se denominan razón de verosimilitud (Hosmer & Lemeshow 1999, Sánchez Vizcaíno 2000).

Para estudiar la importancia que tiene una variable independiente dentro del modelo hay que obtener el cambio en la desviación (G), el cual se obtiene comparando el valor de D de los modelos con y sin la variable a estudiar. Este estadístico se implementa como (Hosmer & Lemeshow 1999):

$$G = D(\text{modelo sin la variable}) - D(\text{modelo con la variable}) \quad (3.34)$$

Que se puede expresar en forma logarítmica como (Hosmer & Lemeshow 1999):

$$G = -2 \ln \left[\frac{\text{verosimilitud del modelo sin la variable}}{\text{verosimilitud del modelo con la variable}} \right] \quad (3.35)$$

En algunos estudios la G se denomina como prueba de la razón de verosimilitud (Sánchez Vizcaíno 2000). En estos estudios, la G tiene una distribución chi cuadrada con un grado de libertad. Lo que permite estudiar la importancia de una variable hallando un p-valor para esta prueba (Hosmer & Lemeshow 1999).

3.6.2.4 Selección de las variables independientes

En este TFG, la regresión logística se usa para reducir la complejidad del modelo completo, el cual consta de 128 características, reduciendo el número de características. Para conseguir este objetivo, se van a seleccionar características o, equivalentemente, variables independientes del modelo hasta encontrar un modelo que empleando el menor número de variables mejor bondad de ajuste consiga, a este modelo se le denomina modelo parsimonioso (Hosmer & Lemeshow 1999, Sánchez Vizcaíno 2000).

En este trabajo se va a usar un método basado en la regresión logística paso a paso hacia delante para realizar la selección de características. En este método, se van a seleccionar de modo secuencial las variables que entran y salen del modelo. Los métodos de regresión logística paso a paso son una forma rápida y eficiente para analizar un número grande de variables al mismo tiempo que se ajustan a distintos modelos de regresión logística. Su funcionamiento se basa en un algoritmo estadístico que comprueba si las variables independientes son significativas o no y se decide si se incluyen o se descartan del modelo siguiendo una regla fija. En este modelo, la variable independiente será más significativa cuando menor sea el valor estadístico de su p-valor asociado (Hosmer & Lemeshow 1999).

El método de regresión logarítmica paso a paso hacia delante consiste en los siguientes pasos (Hosmer & Lemeshow 1999):

- Paso 0.** Se va a iniciar con un modelo que contiene únicamente el término constante. En este paso, existen n variables que pueden entrar en el modelo. Para determinar cuál de ellas es más significativa, se ajustan n modelos de regresión logística univariantes y se comparan empleando un test estadístico, generalmente este estadístico es el de puntuación de Rao para realizar la comparación. Para cada variable independiente, x_j , se calcula el estadístico de puntuación $S_j^{(0)}$ y su p-valor $p_j^{(0)}$. La variable más significativa, x_{e_1} , será la que tenga el menor p-valor:

$$p_{e_1}^{(0)} = \min(p_j^{(0)}) \quad (3.36)$$

Para determinar que variables independientes son realmente significativas, es necesario fijar un nivel de significación mínimo, α_E . De manera que solo consideraremos una variable significativa si $p_{e_1}^{(0)} < \alpha_E$. En este TFG se ha fijado $\alpha_E = 0.05$. Si se encuentra alguna variable que cumpla la condición de $p_{e_1}^{(0)} < \alpha_E$ se pasa al siguiente paso. En caso de no tener ninguna variable que cumpla la condición anterior, se termina la ejecución del algoritmo.

- Paso 1.** En este paso el modelo consta del término constante y la variable x_{e_1} . Hay que determinar si alguna de las $(n-1)$ variables independientes restantes son significativas una vez el modelo tiene como entrada x_{e_1} . Para ello, se ajustan $(n-1)$ modelos de regresión logística que contienen x_{e_1} y x_j , con $j=1,2,\dots, n$ y $j \neq e_1$. Al igual que en el paso anterior, se calcula el estadístico de puntuación $S_j^{(1)}$ y el p-valor $p_j^{(1)}$ asociado a cada uno de estos modelos. La variable más importante de este paso es x_{e_2} , donde:

$$p_{e_2}^{(1)} = \min(p_j^{(1)}) \quad (3.37)$$

Si se cumple la condición de $p_{e_2}^{(1)} < \alpha_E$, la variable es suficiente significativa para formar parte del modelo y el algoritmo pasa al siguiente paso. Si no cumple la condición, se termina la ejecución del algoritmo.

- Paso 2.** Tenemos un modelo que tiene el término constante y dos variables independientes, x_{e_1} y x_{e_2} . Ahora, al incluir en el modelo x_{e_2} puede que x_{e_1} deje de tener importancia para la predicción de la variable dependiente. Para comprobar esto se tiene que ajustar los modelos, eliminando una de las variables añadidas en los pasos anteriores y verificar la importancia de la presencia de la variable eliminada. Para realizar dicha comprobación se va a usar la razón de verosimilitud. La razón de verosimilitud entre el modelo con las dos variables y el modelo con una variable eliminada se define como:

$$G_{-e_j}^{(2)} = 2(L_{e_1 e_2}^{(2)} - L_{-e_j}^{(2)}) \quad (3.38)$$

Donde, $L_{e_1 e_2}^{(2)}$ es el logaritmo de la verosimilitud del modelo con las dos variables x_{e_1} y x_{e_2} y $L_{-e_j}^{(2)}$ es el logaritmo de la verosimilitud del modelo eliminando la variable x_{e_j} , con $j=1,2$.

Para obtener la variable candidata a ser eliminada del modelo, es necesario calcular el p-valor asociado a $G_{-e_j}^{(2)}$, este se denomina como $p_{-e_j}^{(2)}$, con $j=1,2$. La variable candidata, x_{r_2} , será:

$$p_{-r_2}^{(2)} = \max(p_{-e_j}^{(2)}), j = 1,2 \quad (3.39)$$

Para tomar la decisión final de eliminación de una variable del modelo es necesario fijar un nivel de significación para la salida de las variables del modelo, que se denomina α_R . Este nivel se fijará a 0.1. De modo, que si $p_{-r_2}^{(2)} > \alpha_R$, entonces x_{r_2} se elimina del modelo. En caso opuesto, permanece en el modelo.

Tras la eliminación de variables, se va a volver a seleccionar una nueva variable que entre en el modelo. Esto se realizará de igual modo que en el paso 1. Si tras este paso, se añade una nueva variable se vuelve a realizar una eliminación de variables como en el paso 2. Este proceso, se va a repetir hasta que se llegue al paso final.

- **Paso final.** Se alcanza este paso cuando as n variables independientes han sido incorporadas al modelo o cuando ninguna de las variables que aún quedan por entrar en el modelo cumplen las condiciones de entrada y ninguna de las que están dentro del modelo cumplen las condiciones de salida. En este paso, el modelo contiene aquellas variables que están relacionas significativamente con la variable dependiente en función a los criterios de entrada y salida fijados.

En este proceso, se puede observar que no se emplea el mismo estadístico en para la entrada que para la salida. Esto se debe a que cuando se trabaja con un número elevado de características, el uso de razón de verosimilitud pata la comprobación de las variables de entrada elevaría mucho el coste computacional (Hosmer & Lemeshow, 1999).

3.7 Clasificación: SVM

El objetivo principal de esta etapa es la implementación de un clasificador que permita diferenciar las retinografías que tengan alguna patológicas y las que no. Para esto, en este TFG se empleó un clasificador tipo SVM.

Las SVMs son un tipo de redes de avance capaces de aproximar cualquier función. El funcionamiento de las SVMs consiste en transformar de forma no lineal los vectores de entrada a un espacio de elevada dimensión y construir un hiperplano que separe las clases en el espacio oculto (Haykin, 1999). El objetivo del SVM es conseguir maximizar el margen de separación entre clases. Sin embargo, puede darse el caso de que las clases sean no separables, en este caso, el hiperplano optimo será el que minimice la probabilidad de error al realizar la clasificación (Haykin 1999).

Partiendo de un conjunto de entrenamiento, definido como, $\{x_i, d_i\}_{i=1}^N$, donde x_i es el vector de características de entrada de la imagen i , d_i denota la clase asociada a la imagen i y N es el número total de imágenes del conjunto de estudio. Las clases a las que se puede asociar las imágenes son dos, en este caso, -1 y 1 que representa respectivamente no patología y patología (Haykin 1999).

Se puede dar dos casos posibles (Haykin 1999):

- **Clases linealmente separables.** Si las clases son linealmente separables, la ecuación general del hiperplano se define como:

$$w^T x + b = 0 \tag{3.40}$$

Donde w es el vector de pesos, x es el vector de entrada y b es el sesgo variable.

El margen de separación, ρ , es la distancia que hay entre un hiperplano y el punto de datos más cercanos a él. El hiperplano óptimo es el que consigue maximizar el margen de separación. La función discriminante entre clases se define como (Haykin 1999):

$$g(x) = w_0^T x + b_0 \tag{3.41}$$

Donde w_0 es el vector de pesos y b_0 es el sesgo, ambos, nos proporcionan el hiperplano óptimo.

Los puntos situados más cercanos al hiperplano, denominados vectores soporte, son los más difíciles de clasificar (Haykin 1999). Estos conceptos se ilustran en la figura 3.7.

Los parámetros del hiperplano óptimo se pueden encontrar usando multiplicadores de Lagrange. Por ello, el problema de optimización se puede reducir a encontrar un multiplicador de Lagrange

$$Q(\alpha) = \sum_{i=1}^N \alpha_i - \frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^N \alpha_i \alpha_j d_i d_j x_i^T x_j \quad (3.42)$$

Sujeto a las restricciones:

$$1. \sum_{i=1}^N \alpha_i d_i = 0 \quad (3.43)$$

$$2. \alpha_i \geq 0, \text{ para } i = 1, \dots, N \quad (3.44)$$

Este problema se puede resolver usando métodos matemáticos adecuados. Los parámetros del hiperplano óptimo empleando los multiplicadores de Lagrange óptimos pueden definirse como (Haykin 1999):

$$w_0 = \sum_{i=1}^N \alpha_{0,i} d_i x_i \quad (3.45)$$

$$b_0 = 1 - w_0^T x^{(s)} \text{ para } d^{(s)} = 1 \quad (3.46)$$

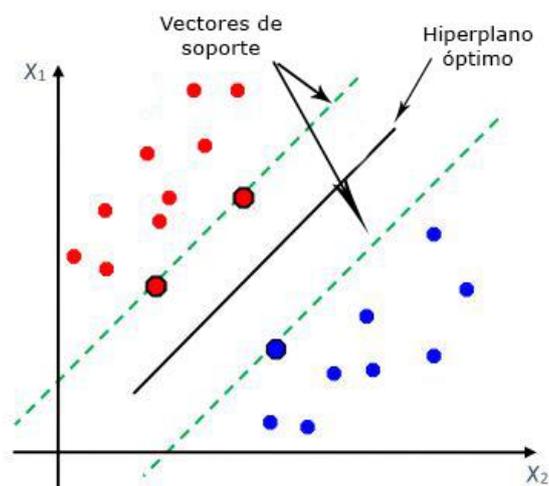


Figura 3.7 Representación hiperplano óptimo y vectores de soporte para dos clases linealmente separables

- **Clases no linealmente separables.** En este caso, no va a ser posible construir un hiperplano que permita clasificar correctamente todos los puntos. Por lo cual, el hiperplano óptimo será aquel que minimice la probabilidad de cometer algunos errores en la clasificación, promediada sobre todo el conjunto de entrenamiento. A diferencia del caso anterior, la condición de margen estricto (*hard margin approach*) se puede violar para cumplir la aproximación del margen suave (*soft margin approach*) de dos formas (Haykin 1999):

1. Un patrón cae dentro de la zona de separación, pero en el lado correcto de la frontera de decisión. La clasificación realizada sería correcta.
2. Un patrón cae en el lado incorrecto de la frontera de decisión. La clasificación realizada será incorrecta.

Se introduce un nuevo conjunto de variables no negativas, $\{\xi_i\}_{i=1}^N$, que miden la diferencia entre cada patrón respecto con el caso ideal de separación lineal de clases. Si $0 \leq \xi_i \leq 1$, el patrón cae dentro de la zona de separación pero aun así se clasifica correctamente. En el caso contrario, si $\xi_i > 1$ la clasificación realizada será incorrecta (Haykin 1999).

En conclusión, para encontrar el hiperplano óptimo habrá que minimizar la siguiente función (Haykin 1999):

$$\Phi(w, \xi) = \frac{1}{2} w^T w + C \sum_{i=1}^N \xi \quad (3.47)$$

Donde C es un parámetro escalar y positivo, definido por el usuario que controla el compromiso entre la complejidad del clasificador y el número de patrones clasificados incorrectamente. El valor óptimo de C se suele calcular experimentalmente (Haykin 1999).

La optimización de esta función se puede calcular empleando multiplicadores de Lagrange, con la diferencia de que, en este caso, la restricción de la ecuación 3.46 se transforma en (Haykin 1999):

$$0 \leq \alpha_i \leq C, \text{ para } i = 1, 2, \dots, N \quad (3.48)$$

Si $C = \infty$, el problema es igual que el de clases linealmente separables (García 2008).

Es necesario mencionar que, para que un SVM se pueda utilizar para tareas de clasificación, se ha de construir un hiperplano óptimo en el espacio oculto y no el espacio de entrada. Para ello, también se puede utilizar el método de los multiplicadores de Lagrange que, en este caso, tendrían que maximizar la función objetivo (Haykin 1999):

$$Q(\alpha) = \sum_{i=1}^N \alpha_i - \frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^N \alpha_i \alpha_j d_i d_j K(x_i x_j) \quad (3.49)$$

Sujeto a las restricciones:

$$1. \sum_{i=1}^N \alpha_i d_i = 0 \quad (3.50)$$

$$2. 0 \leq \alpha_i \leq C, \text{ para } i = 1, \dots, N \quad (3.51)$$

Donde $K(x_i x_j)$ es el *kernel* de producto interno (*inner product kernel*) y se define como (Haykin 1999):

$$K(x_i x_j) = \phi(x_i) \cdot \phi(x_j) \quad (3.52)$$

Donde ϕ es una función no lineal de mapeo definida siguiendo el teorema de Cover (Haykin, 1999).

Con el clasificador SVM se pueden emplear distintos tipos de *kernels*, algunos ejemplos son:

- **Lineal:** $K(x_i, x_j) = x_i \cdot x_j$
- **Polinomial:** $K(x_i, x_j) = (x_i \cdot x_j)^d$
- **Gaussian radial basis function (RBF):** $K(x_i, x_j) = \exp(-\gamma \|x_i - x_j\|^2)$
- **Tangente hiperbólica:** $K(x_i, x_j) = \tanh(\kappa x_i \cdot x_j + c)^d$

En este TFG se utilizaron y compararon los kernels lineal, polinomial de orden 2 y 3, y el RBF.

Capítulo 4. Resultados

4.1 Introducción

En este capítulo se muestran los resultados obtenidos en las diferentes etapas del algoritmo desarrollado para la detección de patologías en retinografías. En primer lugar, se expondrán las medidas empleadas para evaluar el funcionamiento del método. A continuación, se expondrán los resultados obtenidos en las fases de entrenamiento y test.

4.2 Modelo de evaluación

La base de datos empleada en este TFG contenía 1144 imágenes. Estas se dividieron en un conjunto de entrenamiento con 559 imágenes y un conjunto de test con 585 retinografías.

El método desarrollado clasificó las imágenes en una de estas dos clases:

- Patológicas. Si el algoritmo detecta la presencia de algún signo de patología en la imagen de fondo del ojo.
- No patológicas: Si no hay indicios de presencia de patología en la retinografía.

Para evaluar los resultados obtenidos por el algoritmo implementado, se compararon el resultado obtenido por el método propuesto y las anotaciones del oftalmólogo especialista. De esta comparación se obtienen los números de Verdaderos Positivos (VP), Verdaderos Negativos (VN), Falsos Negativos (FN) y Falsos Positivos (FP). Estos casos forman la matriz de confusión, representada en la Tabla 4.1 (Fawcett, 2006).

		Diagnóstico automático	
		Patológica	No patológica
Diagnóstico especialista	Patológica	VP	FN
	No patológica	FP	VN

Tabla 4.1 Clasificación de las retinografías correcta e incorrectas al comparar con la clasificación hecha por los oftalmólogos.

Para analizar el funcionamiento del método, se van a calcular tres medidas probabilísticas (Fawcett, 2006):

- **Precisión.** Esta medida representa la proporción de aciertos en el conjunto total de datos y se representa como una probabilidad y se calcula de la siguiente forma (Fawcett, 2006):

$$PR = \frac{VP + VN}{VP + VN + FP + FN} \quad (4.1)$$

- **Sensibilidad.** Esta medida representa la capacidad del método para detectar imágenes patológicas se calcula como (Fawcett, 2006):

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

- **Especificidad.** Esta medida representa la capacidad que tiene el método para detectar de forma correcta las retinografías no patológicas. Se define como (Fawcett, 2006):

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

4.3 Entrenamiento

En la fase de entrenamiento tuvo como objetivo obtener la configuración óptima de los parámetros de todo el algoritmo. Primero, se compararon dos técnicas de selección de características. Una basada en la curva ROC y otra en la RL. Por último, se obtuvieron los parámetros óptimos del clasificador SVM para diferentes tipos de *kernels* (lineal, RBF y polinomial de orden 2 y 3).

4.3.1 Selección de características en base al área bajo la curva ROC

Con esta técnica se escogió el número óptimo de características de forma experimental. Para ello, se varió el número de características entre 5 y 20. Los mejores resultados se obtuvieron para 5 características, esto se representa en la figura 4.1. Los resultados se obtuvieron para un SVM lineal, pero son similares si se usan otros clasificadores. Las características seleccionadas son las siguientes:

1. Homogeneidad, nivel=2 y ángulo=90°.
2. Homogeneidad, nivel=2 y ángulo=120°.
3. Homogeneidad, nivel=2 y ángulo=30°.
4. Entropía de Shannon, nivel=2 y ángulo=60°.
5. Energía, nivel=2 y ángulo=90°.

4.3.2 Selección de características empleando RL

Se calcularon 144 características para cada una de las 559 imágenes del conjunto de entrenamiento. Sobre la matriz de características resultantes (M_{features}) se aplicó la RL binaria paso a paso hacia adelante. El método de RL seleccionó 11 características de las 144 totales. A continuación, se muestran las características que se añade al modelo en cada paso:

- Paso 1. Homogeneidad, nivel=2 y ángulo=90°.
- Paso 2. Homogeneidad, nivel=4 y ángulo=60°.
- Paso 3. Homogeneidad, nivel=3 y ángulo=60°.
- Paso 4. Entropía de Kapur, nivel=3 y ángulo=60°.
- Paso 5. Entropía de Rényi, nivel=3 y ángulo=0°.
- Paso 6. Contraste, nivel=2 y ángulo=150°.
- Paso 7. Entropía difusa, nivel=3 y ángulo=150°.
- Paso 8. Entropía de Kapur, nivel=4 y ángulo=120°.
- Paso 9. Entropía de Shannon, nivel=4 y ángulo=120°.
- Paso 10. Correlación, nivel=2 y ángulo=0°.
- Paso 11. Entropía difusa, nivel=2 y ángulo=30°.

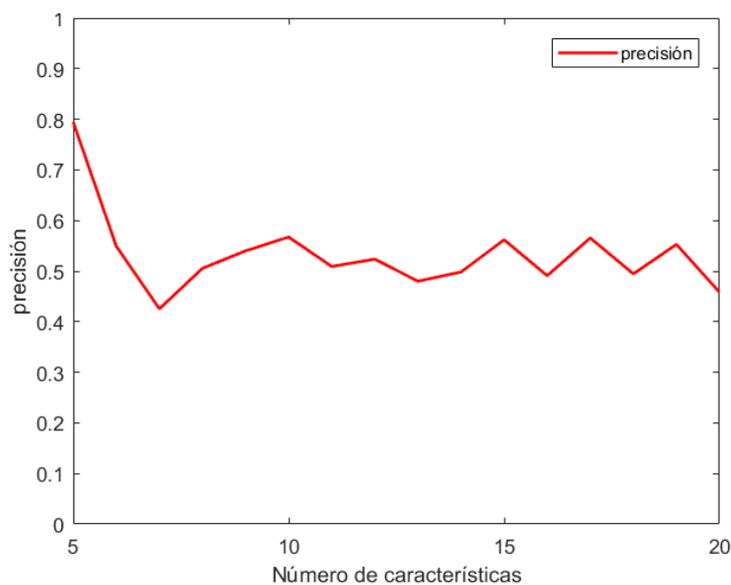


Figura 4.1 Variación de la precisión de un clasificador SVM con *kernel* lineal en función del número de características seleccionadas por la curva ROC.

Con el método de RL se puede también obtener la precisión del modelo de RL en cada uno de los pasos. Como se observó, la precisión aumentó a medida que se incrementaron los pasos, alcanzándose el máximo en el último paso con una precisión de 80%. Esto se representa en la Figura 4.2.

4.3.3 Configuración de los parámetros del clasificador

Para elegir la configuración de los clasificadores se emplearon las 559 imágenes del conjunto de entrenamiento, etiquetadas por los especialistas. Cada una de estas imágenes se representa por un vector de características seleccionadas en la etapa anterior. Para mejorar el comportamiento del algoritmo se emplearon 2 técnicas heurísticas (Haykim, 1999):

- Se realizó una normalización de las características de las imágenes.
- Se presentó de forma aleatoria las imágenes de entrada.

Para determinar la configuración óptima del clasificador se empleó 10-fold cross validation ya que es un estimador del riesgo de predicción (Moody, 1994). Para cada una de las arquitecturas probadas, se midieron la sensibilidad media (SE_{val}), especificidad media (SP_{val}) y precisión media (PR_{val}) sobre el conjunto de validación.

En este TFG se calcularon los parámetros óptimos del SVM en función del selector de características utilizado. Lo cual, nos permitió comparar el rendimiento del método en función del selector empleado.

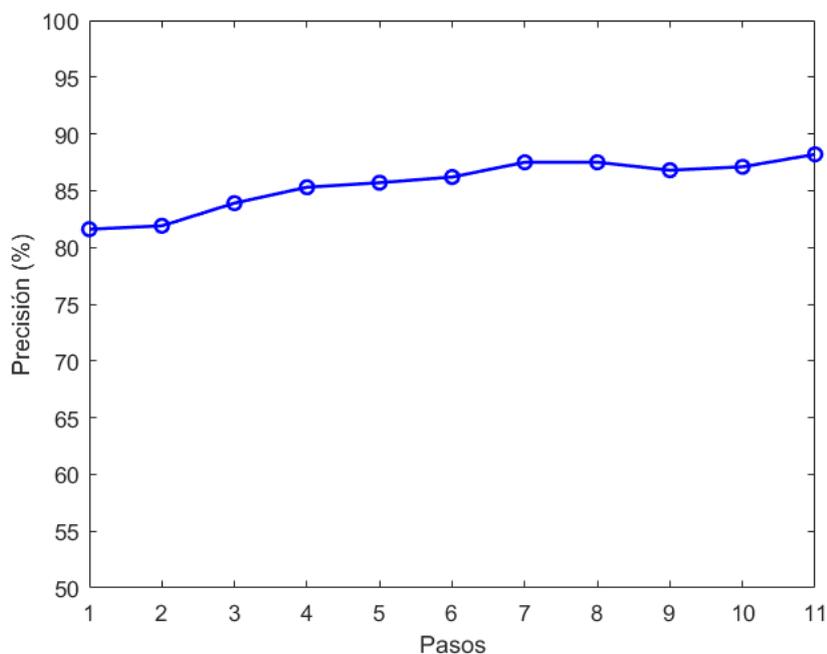


Figura 4.2 Precisión del modelo RL para cada paso.

4.3.3.1 Configuración de los clasificadores con el conjunto de características seleccionadas mediante la curva ROC.

En esta sección se estudiaron varios tipos de clasificadores SVM, en los cuales se usaron diferentes tipos de *kernels*. Los *kernels* analizados fueron el lineal, RBF y polinomial de orden 2 y 3. En estos clasificadores se configuró el parámetro C , adicionalmente en el RBF se configuró también el parámetro α . En todos los casos, se seleccionó como parámetros óptimos aquellos que obtuvieron unos resultados de PR_{val} , SE_{val} y SP_{val} equilibrados.

A continuación, se describe el proceso que se empleó para la obtención de los parámetros óptimos del clasificador para cada *kernel* usado:

- **SVM con *kernel* lineal.** Para obtener el valor óptimo del parámetro C , se varió el valor del mismo entre 0.5 y 5 en saltos de 0.1. Para cada valor de C se calcularon las medidas de PR_{val} , SE_{val} y SP_{val} . En la figura 4.3 se representan las variaciones de estas medidas en función de los valores que tomó C . Observando los resultados, se decidió seleccionar como valor óptimo $C=1.3$. Se escogió este valor de C porque consiguió un buen equilibrio entre las tres medidas calculadas. Si se escogiera el valor que proporcionó mejor precisión se obtendría una peor especificidad, lo cual configuraría un clasificador que fallase en la detección de imágenes sanas.

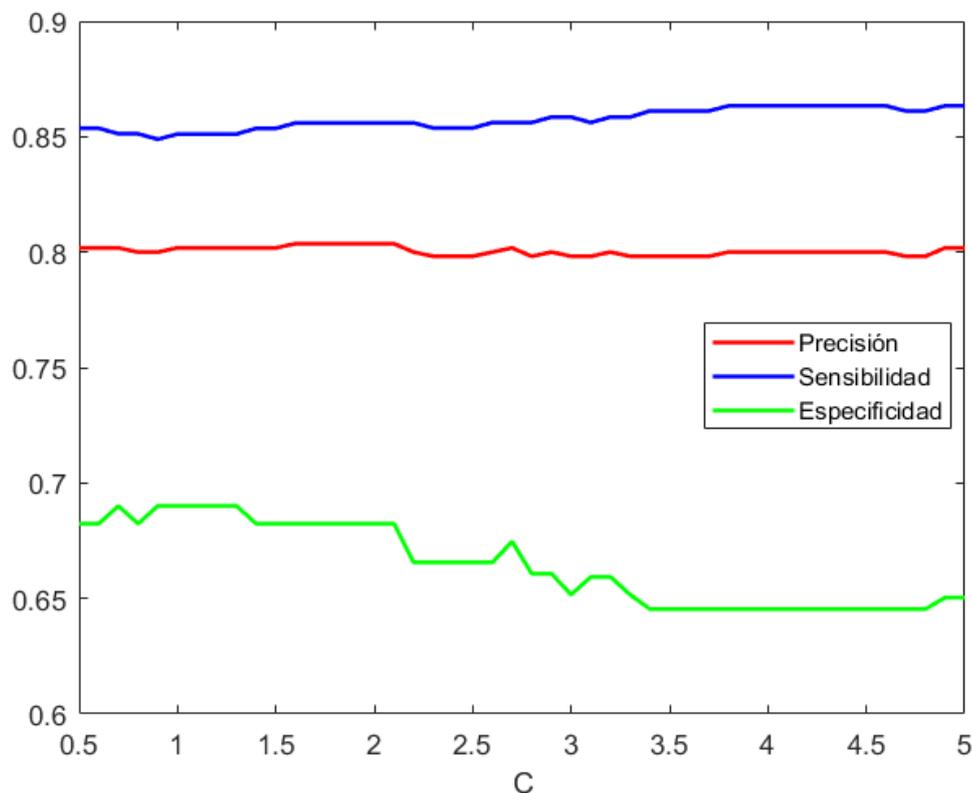


Figura 4.3 Resultados usando un clasificador SVM con *kernel* lineal a medida que se varía C .

- **SVM con *kernel* RBF.** Como se describió al inicio de la sección, para el *kernel* RBF se van a calcular dos parámetros. Primero se obtendrá el valor óptimo de α y seguidamente el de C . Estos valores se determinaron analizando los resultados de PR_{val} , SE_{val} y SP_{val} . Para determinar el valor óptimo de α , se fijó $C = \infty$, y se varió el valor de α de 0.1 a 10 en intervalos de 0.1. En la figura 4.4 se muestra los valores de PR_{val} , SE_{val} y SP_{val} obtenidos para cada valor de α . En función de estos resultados, se fijó la α óptima a 2.5 porque es el valor a partir del cual los resultados comienzan a estabilizarse, esto se puede observar en la figura 4.4. Una vez determinado el valor de α , se calculó el de C . Para ello se fijó $\alpha = 3$, y se varió C de 0.5 a 5 en intervalos de 0.1. En la Figura 4.5 se muestran los resultados cuando $\alpha = 2.5$ y C se varía. Se seleccionó como valor óptimo $C = 1.3$.
- **SVM con *kernel* polinomial de orden 2.** Al igual que en el caso en el que se empleó un *kernel* lineal, el único parámetro óptimo que se calculó fue C . Para ello se siguió los mismos pasos que en el primer caso. En la Figura 4.6 se muestra como variaron los parámetros PR_{val} , SE_{val} y SP_{val} a medida que se varió el valor de C . El valor óptimo se alcanza con $C = 1.6$, donde se alcanza el máximo de la SP_{val} .

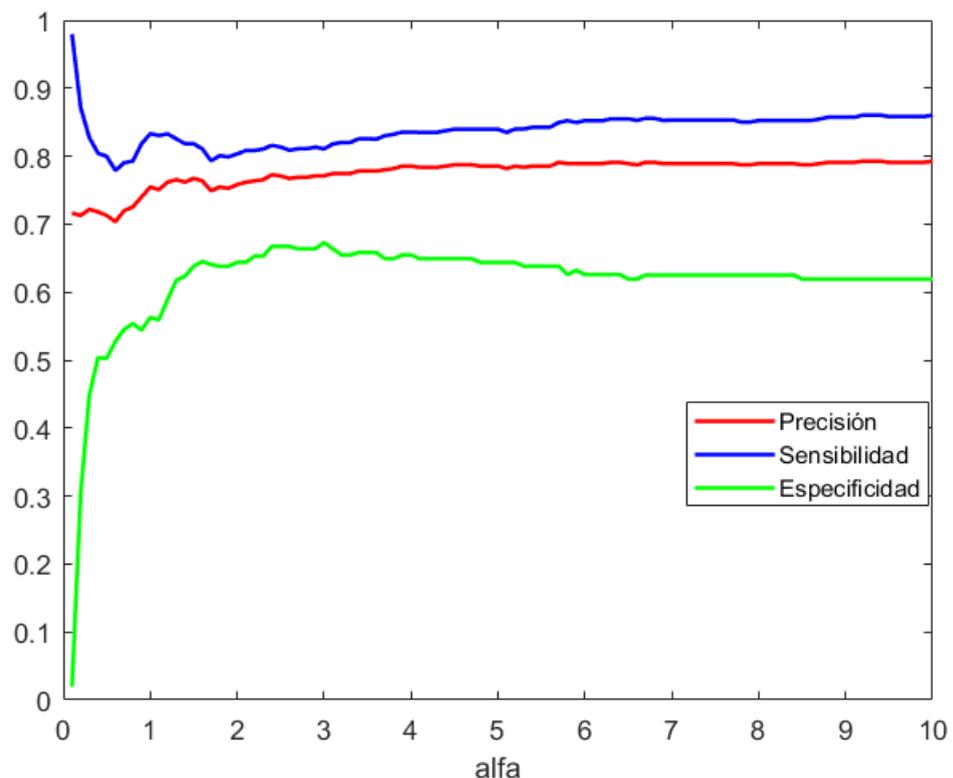


Figura 4.4 Resultados del SVM con *kernel* RBF para $C = \infty$ y variando α .

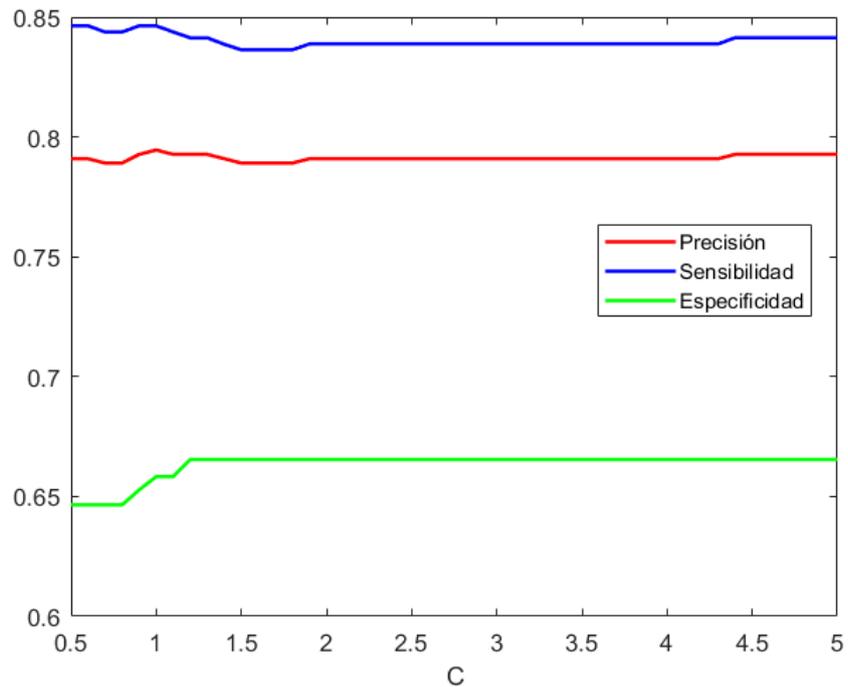


Figura 4.5 Resultados del SVM *kernel* RBF con $\alpha=3$ y variando C .

- SVM con *kernel* polinomial de orden 3.** El proceso para obtener el valor óptimo de C es el mismo que se siguió con los *kernels* lineal y polinomial de orden 2. En la Figura 4.7 se representa la variación de las medidas de PR_{val} , SE_{val} y SP_{val} mientras se modificó el valor de C . El valor óptimo se consiguió con $C=2.5$.

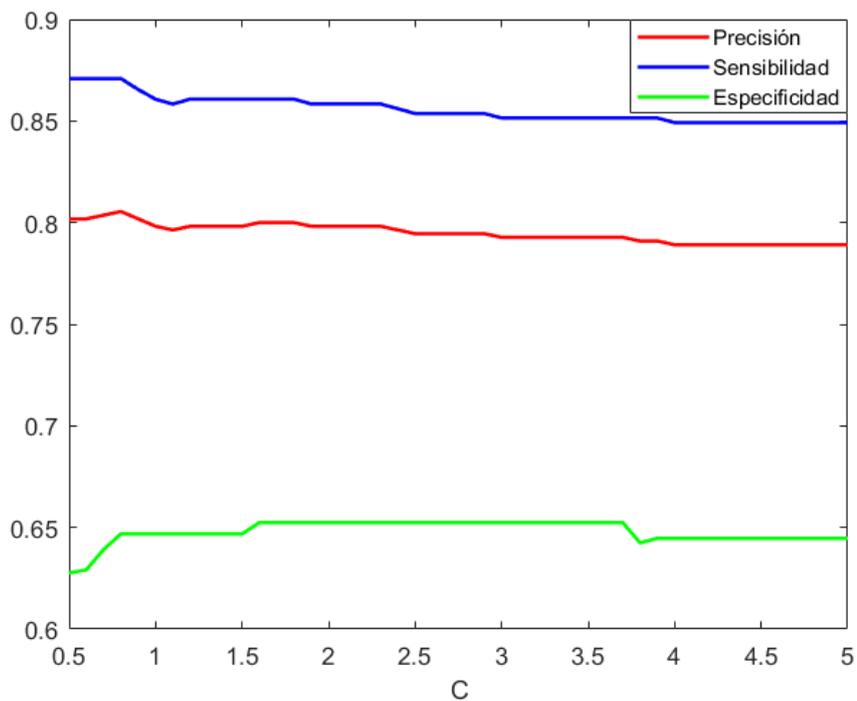


Figura 4.6 Resultados del SVM con *kernel* polinomial de orden 2 cuando se varía el valor de C .

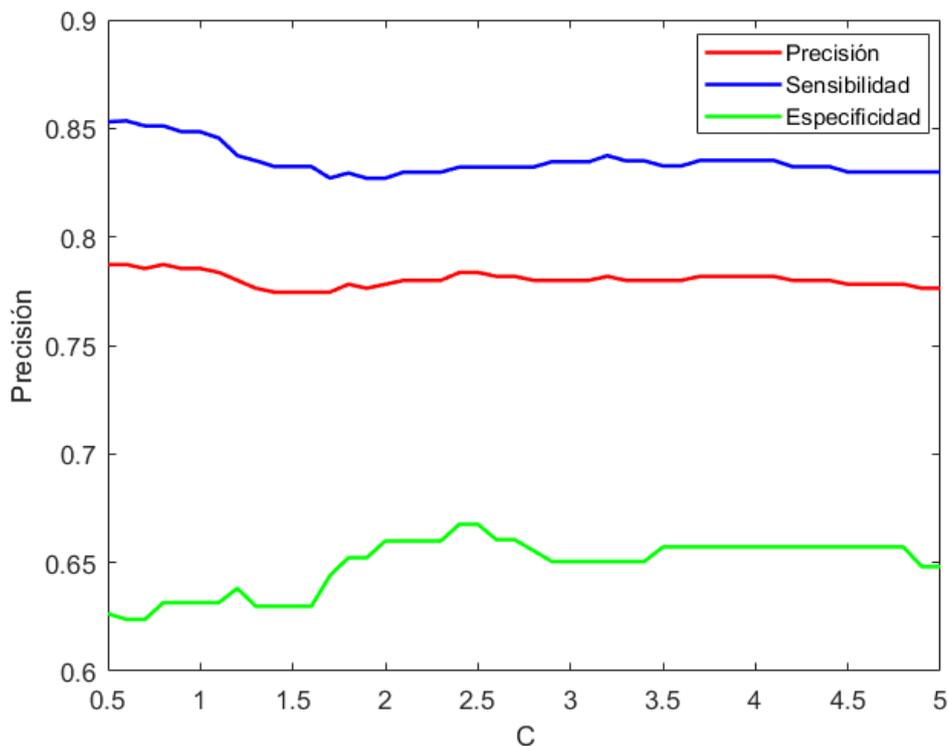


Figura 4.7 Resultados del SVM con *kernel* polinomial de orden 3 cuando se varía el valor de *C*.

Se escogió este valor porque es el que proporciona unos resultados más equilibrados, ya que si se escoge el valor que proporciona mayor PR_{val} se pierde a cambio mucha SP_{val} . Si esto se hiciera, el clasificador desarrollado se equivocaría en la clasificación de imágenes sanas con mayor frecuencia.

En la Tabla 4.2 se comparan los resultados obtenidos por cada clasificador cuando se usaron los parámetros óptimos.

Kernel	C	α	PR_{val}	SE_{val}	ES_{val}
Lineal	1.3	-	80.36%	85.60%	68.24%
Polinomial orden 2	1.6	-	80.55%	87.09%	64.69%
Polinomial orden 3	2.5	-	78.55%	84.84%	63.15%
RBF	1.3	2.5	79.27%	84.13%	66.54%

Tabla 4.2 Comparación resultados de los clasificadores SVM en la fase de entrenamiento usando la curva ROC para seleccionar características.

4.3.3.2 Configuración de los clasificadores con el conjunto de características seleccionadas mediante RL

En este caso se estudiaron los mismos clasificadores que en la sección anterior (lineal, RBF y polinomial de orden 2 y 3). En todos ellos se configuró el parámetro C y en el RBF, además, se configuró el α .

El método empleado para la obtención de los parámetros óptimos es el mismo que se siguió en el caso anterior. Donde, para el clasificador SVM con *kernel* lineal y polinomial de orden 2 y 3 se obtuvieron las medidas de PR_{val} , SE_{val} y SP_{val} cuando se varió el valor de C entre 0.5 y 5 en saltos de 0.1. En el caso del clasificador SVM con *kernel* RBF se configuraron los parámetros C y α , siguiendo el mismo proceso que se empleó en el caso anterior, donde primeramente se varió α entre 0.1 y 10 en intervalos de 0.1. Una vez fijado α , se alternó el valor de C entre 0.5 y 5 en saltos de 0.1.

A continuación, se muestra los valores obtenidos en cada clasificador:

- **SVM con *kernel* lineal.** Los resultados que se obtuvieron en con este clasificador se representan en la Figura 4.8. Se escogió como valor óptimo $C=4.1$. Se escogió este valor de C porque es el valor que proporcionó mejor SP_{val} sin tener que sacrificar una gran cantidad de PR_{val} y SE_{val} .

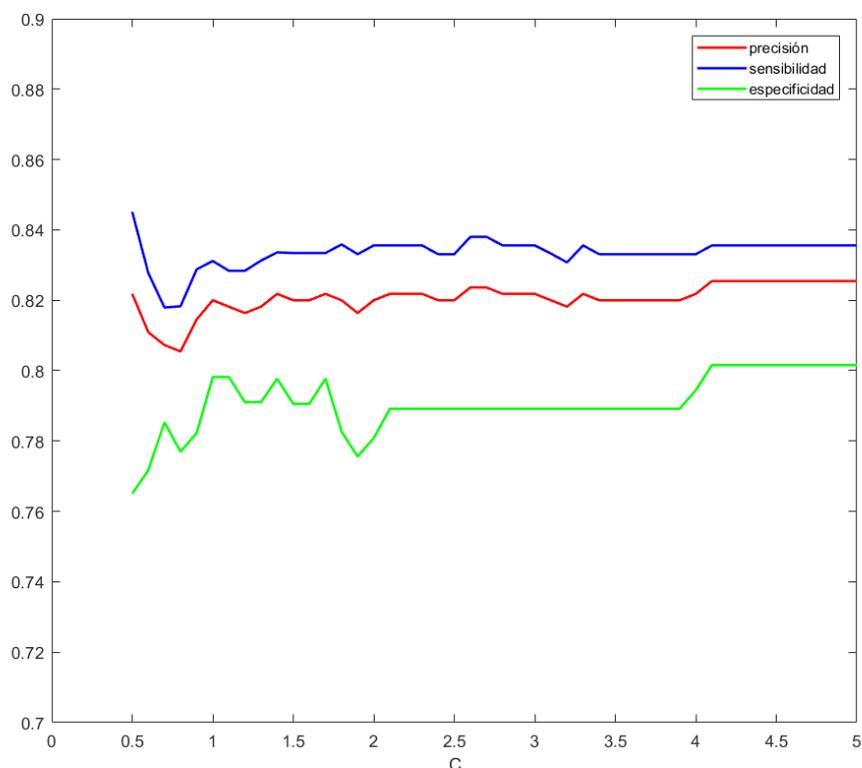


Figura 4.8 Resultados del entrenamiento del SVM con *kernel* lineal cuando se varía C .

- **SVM con *kernel* RBF.** Primero se obtuvo el valor óptimo de α , el cual es 9. Se seleccionó este valor, tal y como se aprecia en la figura 4.9, porque es el valor a partir del cual los resultados de PR_{val} , SE_{val} y SP_{val} comenzaron a estabilizarse. Por último, se escogió como óptimo $C=3.2$. Esto se debió a que para ese valor se consigue el máximo de SP_{val} junto con unos buenos resultados de PR_{val} y SE_{val} , este hecho se muestra en la Figura 4.10.
- **SVM con *kernel* polinomial de orden 2.** En este caso se escogió $C=1$ como valor óptimo. En la figura 4.11 se muestran los resultados obtenidos para este clasificador. En esta figura se puede apreciar como para el valor de $C=1$ se consigue la máxima SP_{val} disminuyendo levemente PR_{val} y SE_{val} .

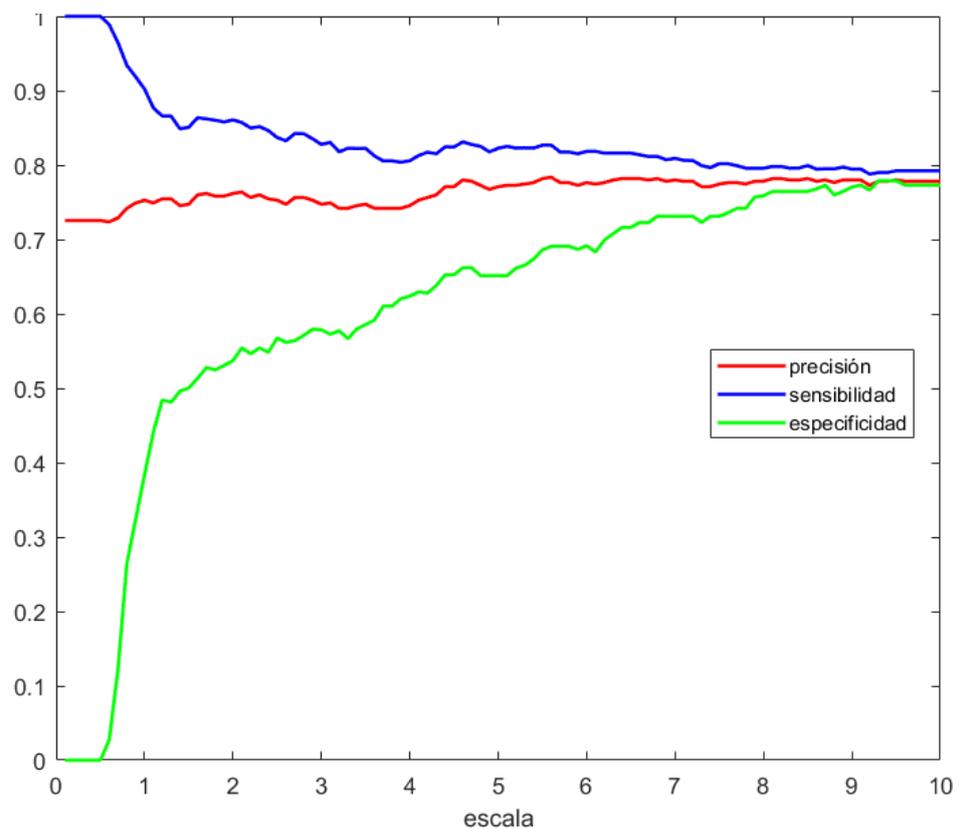


Figura 4.9 Resultados del SVM con *kernel* RBF para $C= \infty$ y variando α .

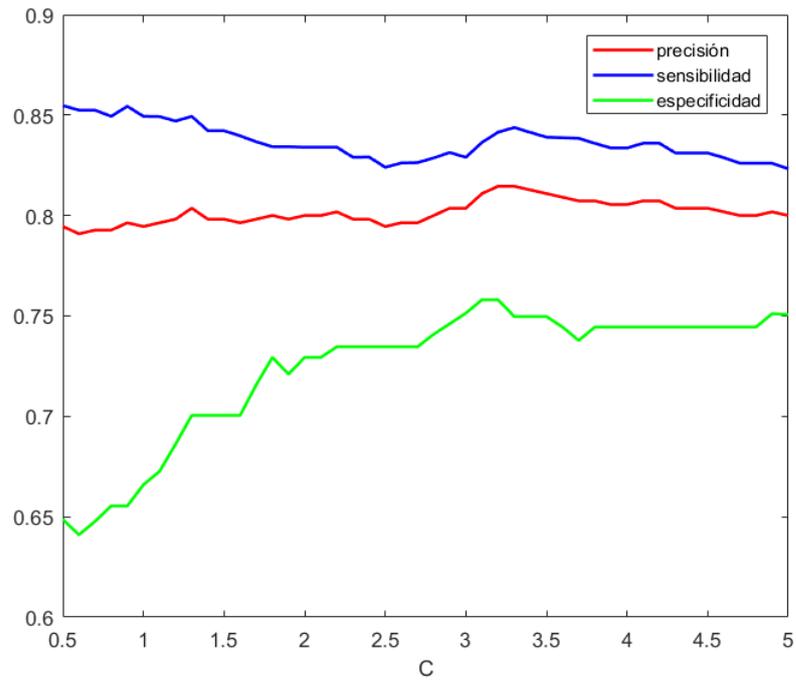


Figura 4.10 Resultados del SVM RBF con con $\alpha=9$ y variando C .

- SVM con *kernel* polinomial de orden 3.** Este clasificador alcanzó los resultados óptimos para un $C=1.3$. Al igual que en todos los clasificadores empleados en esta sección y en la anterior, se escogió el valor de C que mejor resultado de SP_{val} . En la figura 4.12 se representan los resultados que se obtuvieron en este estudio.

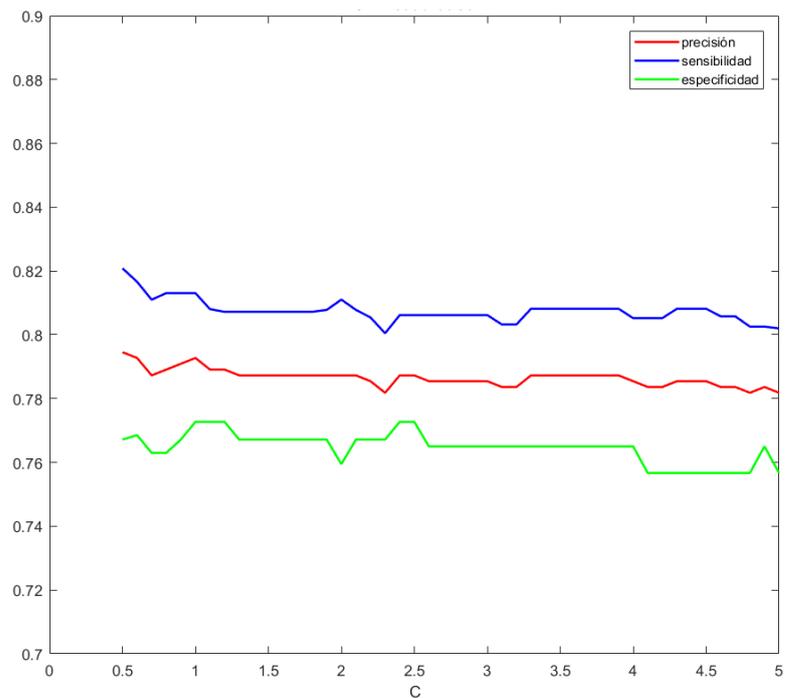


Figura 4.11 Resultados del SVM polinomial de orden 2 variando C

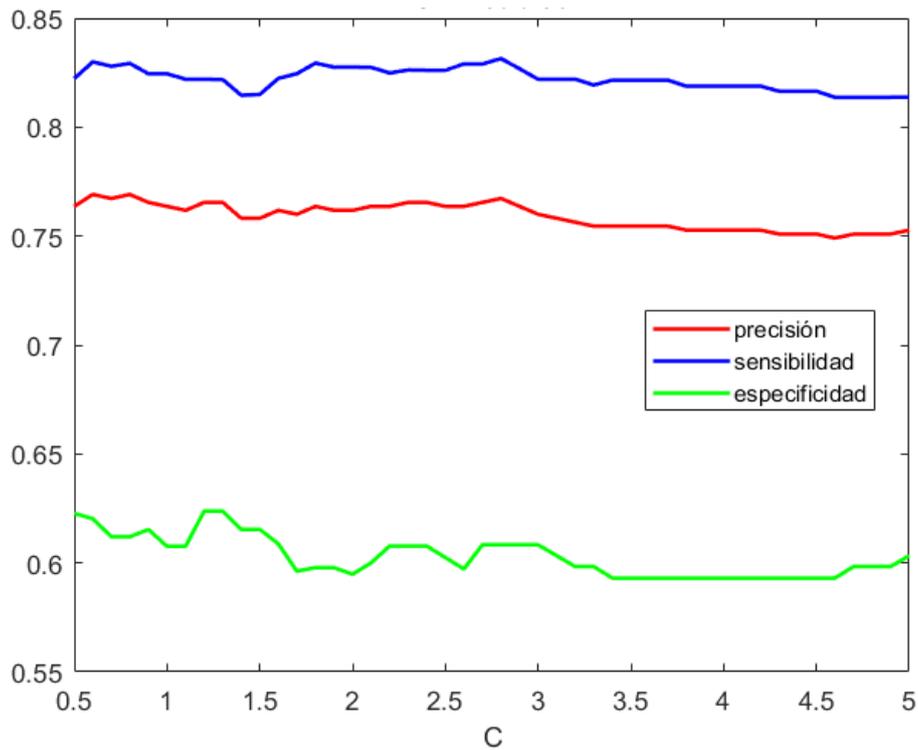


Figura 4.12 Resultados del SVM polinomial de orden 3 variando C

En la Tabla 4.3 se comparan los resultados que se obtuvieron por cada tipo calificador, este configurado con los parámetros óptimos.

<i>Kernel</i>	<i>C</i>	<i>α</i>	PR _{val}	SE _{val}	ES _{val}
Lineal	4.1	-	82.55%	83.56%	80.16%
Polinomial orden 2	1	-	79.27%	81.31%	77.27%
Polinomial orden 3	1.3	-	76.55%	82.20%	62.37%
RBF	3.2	9	81.45%	84.15%	75,81%

Tabla 4.3 Comparación de los resultados de los clasificadores durante la fase de entrenamiento usando la RL

4.3 Test

Una vez seleccionadas las características y configurados los clasificadores. Se comprobó el funcionamiento de los mismos sobre el conjunto de test. Este consta de 585 retinografías de pacientes con diversas patologías y en diversos grados. Los resultados del método automático se comparan con las a notaciones de los expertos para evaluar la capacidad diagnóstica del método. Así, se obtuvieron la SE_{test} , SP_{test} y PR_{test} .

Se analizaron los resultados obtenidos para las dos técnicas de selección de características, estos resultados se recogen en las tablas 4.2 y 4.3. Se observó que, en ambos casos, los mejores resultados se obtuvieron con un *kernel* lineal. Es por ello, que se decidió emplear estos clasificadores lineales para realizar la fase de test.

Por último, se realizó un testeo con los clasificadores óptimos que mejores resultados dan para cada técnica de selección de características. Los resultados que se obtuvieron se comparan en la tabla 4.4. En dicha tabla se puede apreciar como la técnica que proporcionó mejores resultados es la basada en la RL.

Selección de características usado	PR_{test}	SE_{test}	ES_{test}
Método de RL	70.43%	70.15%	71.15%
Método basado curva ROC	52.99%	69.17%	44.45%

Tabla 4.4 Comparación entre los resultados del test de los dos técnicas de selección de características.

Observando los resultados obtenidos, se aprecia fácilmente que el método que mejores resultados proporcionó es el basado en la RL.

Capítulo 5. Discusión

5.1 Introducción

En este TFG se ha implementado un método automático para la diferenciación entre retinografías patológicas y no patológicas. Para evaluar el funcionamiento y el rendimiento de este método, se ha empleado una base de datos de retinografías proporcionada por el Hospital Clínico Universitario de Valladolid y el IOBA de Universidad de Valladolid. En todas ellas, un oftalmólogo especialista determinó manualmente la presencia o ausencia de patología.

En este capítulo se van a discutir los resultados obtenidos por el método desarrollado en este trabajo. Para ello, se va a analizar por separado las ventajas e inconvenientes del procesado, la selección de características y la clasificación. Por último, se va a comparar los resultados de este método con los resultados de otros estudios previamente publicados.

5.2 Preprocesado

En este estudio se implementó una etapa de preprocesado con el objetivo de acondicionar las retinografías para que el procesado posterior fuese más efectivo. Como paso preliminar se seleccionó el canal *G* del modelo RGB porque este canal es el que presenta un mayor contraste entre los elementos oculares y el fondo retiniano (Achayra et al., 2016b). A continuación, se redujo la resolución de las retinografías manteniendo la relación de aspectos a 480x456 píxeles, para reducir la carga computacional del método (Achayra et al., 2016b).

Para conseguir el realce del contraste de la imagen del fondo del ojo se aplicó el algoritmo CLAHE. Esta técnica tiene la ventaja de conseguir un buen realce del contraste sin añadir una gran cantidad de ruido a la imagen. Por otra parte, se observó que, en determinadas imágenes con el fondo retiniano muy oscuro, el realce que se obtuvo no fue tan bueno.

En la tabla 5.1 se muestran los valores de PR_{val} , SE_{val} y SP_{val} del método aplicando el CLAHE y no aplicándolo. observando los valores se puede apreciar como esta técnica mejora los resultados de la clasificación de las retinografías.

	Aplicando CLAHE	No aplicando CLAHE
PR_{val}	82.55%	78.91%
SE_{val}	83.56%	83.64%
SP_{val}	80.16%	68.64%

Tabla 5.1 Comparación de los resultados aplicando el CLAHE y sin aplicarlo.

5.3 Trasformada de 2D-CWT

Se empleó la 2D CWT como técnica de procesamiento de las imágenes del fondo del ojo, con el objetivo de detectar las estructuras oculares y anómalas. Para ello, se utilizó como *wavelet* madre la *wavelet* Morlet, debido a su capacidad de selectividad direccional. Esto permite la detección de determinadas características en diferentes orientaciones.

Se consideraron 3 niveles de descomposición de la 2D CWT (niveles 2, 3 y 4) en 6 orientaciones. A medida que se aumentó el nivel, se detectaron estructuras o bordes de estructuras de menor tamaño. Esto se puede observar en la Figura 5.1 para una retinografía de ejemplo. En la Figura 5.1 (a) se observa una retinografía con algunas lesiones brillantes. En la Figura 5.1 (b) se muestra la imagen obtenida por la 2D-CWT de nivel 2 y orientación $\frac{\pi}{2}$ radianes (90°), en ella se puede apreciar cómo se detectaron algunos vasos sanguíneos y regiones asociadas a estructura. Por último, en la Figura 5.1 (c) se observa la imagen obtenida por el nivel 3 de la 2D-CWT, en esta se aprecia como en este nivel ya no se detectan vasos sanguíneos, pero sí algunas lesiones de brillo localizadas en zonas próximas a la mácula.

En este TFG se descartó la descomposición de la 2D-CWT en el nivel 1, ya que la información proporcionada por este nivel es similar a la de nivel 2. Esta reducción del número de niveles permitió la extracción de menos características y por consiguiente la reducción del tiempo de ejecución de este procesamiento.

En la literatura se encontró un método que también usa la 2D-CWT (Koh *et al.*, 2017a). En comparación con ese estudio, en este se emplearon un número de niveles y orientaciones inferior.

El uso de más niveles y orientaciones va a suponer un aumento de la carga computacional del algoritmo, dado que se obtendrán más descomposiciones de la imagen. De las cuales muchas no aportarán información significativa para la detección de patologías.

5.4 Extracción y selección características

En este TFG, se extrajeron 8 características de cada una de las imágenes resultantes de la descomposición proporcionada por la 2D-CWT. Esto da lugar a 144 características de distintos tipos:

- Cuatro medidas de entropía del histograma de la imagen. La entropía es una medida de gran interés porque mide la incertidumbre de los píxeles. Se estudiaron las entropías de Shannon, difusa, Kapur y Rényi.
- La energía del histograma de la imagen.
- Tres características de textura extraídas de la GLCM: homogeneidad, correlación y contraste.

Tener como entrada del clasificador un número tan alto de características va a aumentar la dificultad de la tarea de clasificación y la estructura del clasificador. Esto se debe a que muchas de estas características son redundantes y no aportan información útil para diferenciar las imágenes normales y patológicas.

En este TFG se estudiaron 2 estrategias de selección de características:

La primera es una técnica basada en el uso de la curva ROC. Esta técnica seleccionó como características más significativas aquellas que tienen mayores valores de *AUC*. El número de características se extrajeron de forma experimental durante la fase de entrenamiento.

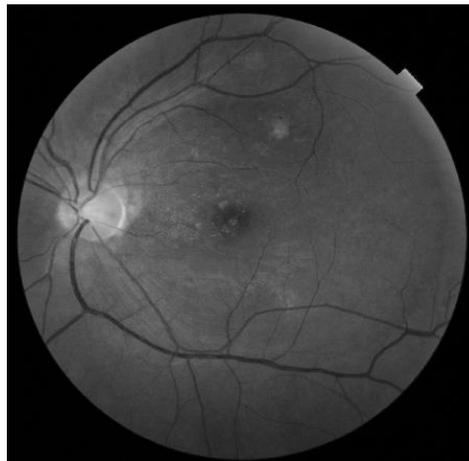
La otra técnica empleó la RL binaria paso a paso hacia adelante para seleccionar las características más significativas. El número de estas características son escogidas automáticamente por la RL.

A la vista de los resultados obtenidos al comparar ambas técnicas, se decidió seleccionar como técnica de selección de características la basada en la RL. Estos resultados se deben a que la técnica basada en la curva ROC, se calcula el efecto que tiene cada característica de forma independiente, sin tener en cuenta el conjunto de ellas que se selecciona. Mientras que en la RL se tienen en cuenta el conjunto de características.

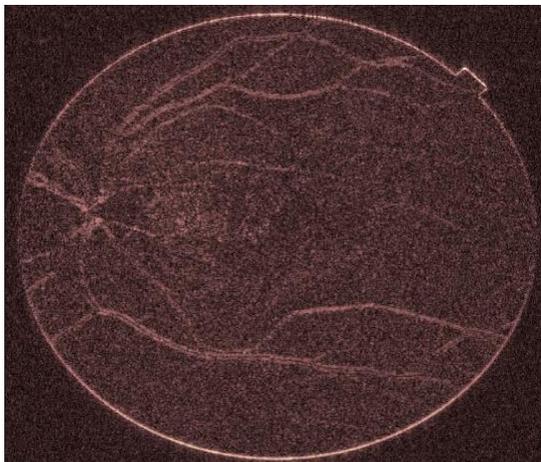
En la Tabla 5.3 se muestra la comparación entre los resultados del método cuando se usó la selección de características y cuando no se usó. En ellos se aprecia como el uso de la selección proporcionó mejores resultados que al no emplearla. Además, no solo se obtuvieron mejores resultados, sino que el tiempo de la clasificación fue mucho más rápido debido al menor número de características simplifica la tarea de clasificación. Con lo que se puede concluir que la técnica de selección de características es muy útil en este método. Cabe destacar, que los resultados se obtuvieron empleando un clasificador de tipo SVM con *kernel* lineal, pero los resultados serían similares en cuanto interpretación si se extrajeran de otro de los clasificadores estudiados en este TFG.

	Precisión	Sensibilidad	Especificidad
Con selección de características (RL)	82.55%	83.56%	80.16%
Sin selección de características	84.91%	94.15%	61.05%

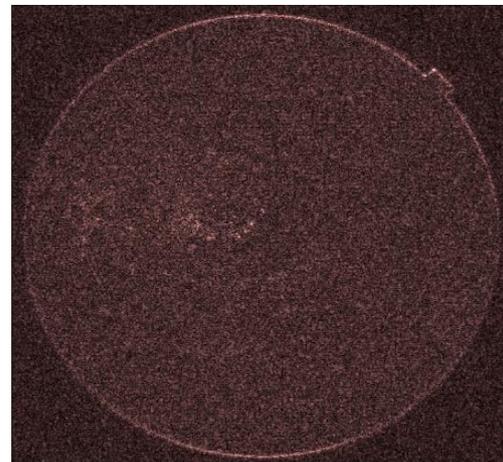
Tabla 5.2 Comparación de los resultados del entrenamiento con selección de características y sin selección de características.



(a)



(b)



(c)

Figura 5.1 (a) Canal G de una retinografía, (b) 2D CWT nivel=2 y ángulo=90° y (c) 2D CWT nivel=3 y ángulo=90°

Las características seleccionadas por la RL son 11 de las 144 totales. Las cuales se definieron en el capítulo anterior. En la Tabla 5.3, se van a comparar la media y la desviación típica de las 11 características para las clases normales (sin patologías) y patológicas. Observando la tabla se puede apreciar como la diferencia entre algunas es muy pequeña.

En la figura 5.2 se muestran las medias normalizadas de las 11 características seleccionadas por la RL.

Características	Patológicas		No patológicas	
	Media	Desviación típica	Media	Desviación típica
$H^{2,\frac{\pi}{2}}$	0.7154	1.4613×10^{-2}	0.6996	0.8408×10^{-2}
$H^{4,\frac{\pi}{6}}$	0.8919	1.3175×10^{-2}	0.8848	1.2636×10^{-2}
$H^{3,\frac{\pi}{6}}$	0.8422	1.7128×10^{-2}	0.8274	1.5292×10^{-2}
$E_k^{3,\frac{\pi}{6}}$	8.1923	1.3893×10^{-2}	8.1860	1.4495×10^{-2}
$E_R^{3,0}$	6.6862	14.4490×10^{-2}	6.7393	12.5178×10^{-2}
$C^{2,\frac{5\pi}{6}}$	1.4280	6.7491×10^{-2}	1.3704	6.2663×10^{-2}
$E_f^{3,\frac{5\pi}{6}}$	5.1288	5.3314×10^{-2}	5.1427	4.7132×10^{-2}
$E_k^{4,\frac{2\pi}{3}}$	8.1918	1.5344×10^{-2}	8.1848	1.4994×10^{-2}
$E_{sh}^{4,\frac{2\pi}{3}}$	3.7496	35.9007×10^{-2}	3.9028	32.6621×10^{-2}
$Cor^{2,0}$	0.9062	0.2856×10^{-2}	0.9063	0.2666×10^{-2}
$E_f^{2,\frac{\pi}{6}}$	5.3182	4.4858×10^{-2}	5.3459	3.5925×10^{-2}

Tabla 5.3 Comparación de la media y desviación típica de las características más significativas para las clases patológica y no patológicas

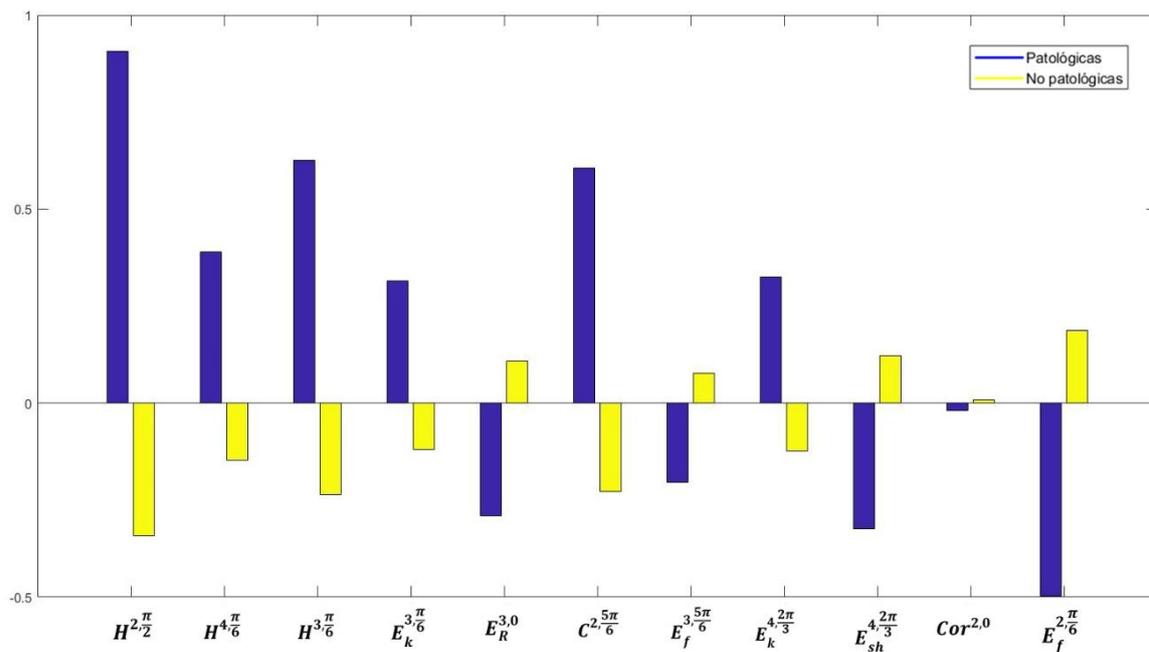


Figura 5.2 Medias normalizadas de las características más significativas.

5.5 Clasificación

El clasificador es el encargado de determinar si una imagen es patológica o normal. En esta etapa se compararon diferentes kernels para el clasificador SVM: lineal, polinomial de orden 2 y 3, y RBF. Durante la fase de entrenamiento, los mejores resultados fueron obtenidos con el uso de un kernel lineal.

En este método además se decidió modificar el valor del parámetro coste del clasificador, con el objetivo de compensar el desbalanceo que presenta la BD. Tal y como se muestra en la tabla 5.4 se comparan los resultados obtenidos sobre el conjunto de entrenamiento cuando se modifica el parámetro coste o cuando se deja como por defecto. En ella se aprecia como el valor de la SP_{val} aumentó considerablemente, a pesar de que este aumento provoca una disminución de la SE_{val} y PR_{val} . A pesar de esta disminución, el funcionamiento global del clasificador será mejor. Esto se debe a que se va a cometer menor error al clasificar las imágenes pertenecientes a pacientes sanos.

Selección de características usado	PR_{val}	SE_{val}	ES_{val}
Matriz de coste del SVM modificada	82.55%	83.56%	80.16%
Matriz de coste del SVM sin modificar	85.27%	93.66%	62.03%

Tabla 5.4 Comparación de los resultados del clasificador modificando y sin modificar la matriz de costes del SVM

5.6 Comparativa con otros métodos

En este apartado se va a realizar una comparación entre los resultados obtenidos en este TFG con los obtenidos por otros estudios de la literatura. En la tabla 5.4 se muestran los resultados, en términos de SE_{test} , SP_{test} , PR_{test} , de los estudios previos y el de este TFG. Observando los resultados, se aprecia que los obtenidos por este método son bastante inferiores a los obtenidos por los otros estudios.

Un estudio con el que resulta interesante comparar este TFG es con el propuesto en el estudio de Koh *et al.*, (2017b). Ambos estudios emplean la 2D-CWT, pero el método de Koh descompone la imagen en 4 niveles y 8 direcciones, mientras que este lo hace en 3 niveles y 6 direcciones. Esto puede permitir detectar alguna característica que quizás al método desarrollado en este TFG se le escape. Pero la diferencia más notable es el uso del algoritmo AdaSyn, el cual genera datos sintéticos que permiten balancear las clases de la base de datos

para que en conjunto estén balanceado. En este TFG no se empleó ningún algoritmo para compensar el desbalanceo, si no que se ha modificado de manera experimental el coste del clasificador, lo que provoca que a cambio de aumentar la especificidad se reduzca la sensibilidad.

Otra comparación interesante, es la base de datos de los estudios previos. Los estudios de Achayra y Koh emplean una base de datos formadas por imágenes de ojos sanos y ojos afectados por RD, DMAE y glaucoma. De modo que estos métodos obtuvieron unos resultados muy buenos para ese tipo de imágenes. En el caso de nuestra base de datos, no se conoce la enfermedad asociada a las imágenes patológicas. El número de imágenes que se utilizaron en el estudio de Koh fue ligeramente más grande, en ese estudio se emplearon un total de 1476 imágenes. Además, al igual que en este TFG la base de datos usada por Koh esta desbalanceada, dado que el número de imágenes de control es mucho más pequeño que de patológicas.

Autor, Año	Descripción métodos	Resultados
Jayanthi <i>et al.</i> , 2010	Segmentación estructuras oculares, extracción de clasificadores, AANN	-
Lahmiri <i>et al.</i> , 2014	CWT, clasificador SVM	PR _{test} Exs=97% PR _{test} MA=100% PR _{test} Drusen=86%
Achayra <i>et al.</i> , 2016	BEMD, características de entropía y energía, clasificador SVM	PR _{test} =88.63% SE _{test} =86.25% SP _{test} =91%
Koh <i>et al.</i> , 2017a	2D-CWT, características de entropía y energía, AdaSyn, PSO, clasificador RF	PR _{test} =92.48% SE _{test} =89.37% SP _{test} =95.58%
Koh <i>et al.</i> , 2017b	PHOW, características SURF, AdaSyn, PSO	PR _{test} =96.21% SE _{test} =95% SP _{test} =97.42%
Koh <i>et al.</i> , 2018	PHOW, vector de Fisher, AdaSyn, clasificador RF, clasificador knn	PR _{test} =95.32% SE _{test} =90.45% SP _{test} =96.96%
Método propuesto	2D-CWT, características entropía, energía y textura de la GLCM, selección de características, clasificador SVM lineal	PR _{test} =70.43% SE _{test} =70.15% SP _{test} =71.10%

Tabla 5.5 Comparación entre métodos diagnóstico de patologías en imágenes de la retina

Capítulo 6. Conclusiones y líneas futuras

6.1 Introducción

A lo largo de este capítulo, se presentarán las contribuciones y conclusiones del estudio, así como las líneas futuras de este trabajo.

6.2 Contribuciones Originales

En este TFG se ha desarrollado un método automático que permita diferenciar entre retinografías normales y patológicas. Para la implementación de este método, se han analizado diversas técnicas de procesado de imagen digital. Entre ellas, se ha realizado una descomposición de la imagen a través de la 2D-CWT. Posteriormente se extrajeron y seleccionaron diversas características para entrenar un clasificador SVM, que proporciona el resultado final. Las principales aportaciones de este TFG son:

1. Implementación de la 2D CWT como técnica de procesado de la imagen. Se calculó la descomposición de la imagen en 3 niveles y 6 direcciones diferentes, lo que permitió detectar las estructuras oculares y regiones anómalas en la imagen. Hasta donde tenemos conocimiento, no se ha utilizado esta configuración de la 2D-CWT en estudios previos.
2. Estudio de un conjunto de características que incluye 4 tipos de entropías del histograma de la imagen, la energía del histograma de la imagen y 3 características extraídas de la matriz GLCM. Estas características permitieron clasificar las imágenes en normales y patológicas. En la literatura no conocemos ningún método que emplee este conjunto de características para realizar esta clasificación.
3. Se comparó entre dos técnicas de selección de características, una basada en la curva ROC y otra en la RL. Esta comparación nos permitió determinar cuál de ellas seleccionó la combinación de características que mejor resultados ofrecen en la clasificación de las retinografías.
4. Se realizó una comparación entre cuatro tipos diferentes de clasificador SVM

6.3 Conclusiones

En este TFG se han cumplido los objetivos planteados al comienzo del mismo. En concreto:

1. Se llevó a cabo una revisión bibliografía acerca de técnicas de procesado de imagen digital, oftalmología y métodos previos sobre el diagnóstico de patologías en imágenes retinianas.
2. Familiarización con la BD proporcionada por el IOBA de la Universidad de Valladolid y el Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Esta base de datos consta de 1513 imágenes todas ellas clasificadas como patológicas y no patológicas oftalmólogos especialistas. Estas imágenes se han dividido en dos conjuntos diferentes, entrenamiento y test.
3. Se ha empleado el software de MATLAB® y su *toolbox* de procesado de imagen para la implementación del método. Este *toolbox* proporciona un amplio número de técnicas para trabajar con las retinografías.
4. Se ha desarrollado un método capaz de clasificar las retinografías en normales o patológicas. El método es automático una vez que se ha realizado el entrenamiento del clasificador.
5. El método se evaluó en las fases de entrenamiento y test. Para ello se emplean medidas estadísticas adecuadas para valorar el funcionamiento del método y ampliamente utilizadas en la literatura.

Algunas conclusiones obtenidas tras el desarrolló del método son:

- Es posible desarrollar métodos automáticos para distinguir imágenes normales y patológicas.
- Los resultados obtenidos son modestos y deben mejorarse para llevarlo a la clínica.
- Estos métodos permitirán reducir el tiempo de diagnóstico, aliviar la carga de los especialistas y reducir costes.

6.4 Limitaciones y líneas futuras

El estudio tiene algunas limitaciones que es necesario mencionar:

La primera limitación es el desbalanceo de la BD, lo cual afecta directamente a los resultados del clasificador. En la BD hay muchas más imágenes patológicas que de control. Este desbalanceo parece estar relacionado directamente con los resultados obtenidos donde la SE_{test} es mayor que la SP_{test} . Para solventar esta limitación se optó por modificar el parámetro coste del clasificador. Esta solución no es eficiente, consigue aumentar el valor de la SP_{test} a cambio de reducir la PR_{test} y SE_{test} . En el futuro, lo más adecuado para compensar el desbalanceo sería el

Otra de las limitaciones del estudio es que en la BD aparecen muchas imágenes con reflejos en los bordes derivados del proceso de captura. Estos reflejos provocan que muchas imágenes normales se clasifiquen incorrectamente como patológicas. En el futuro, sería necesario incluir en el método algún procesad adicional para eliminar estos brillos.

De forma similar, la BD contiene imágenes de pacientes jóvenes que presentan brillos cercanos a los vasos sanguíneos. En el futuro, sería deseable implementar técnicas para reducir su efecto y evitar que imágenes normales de pacientes jóvenes se clasifiquen como patológicas.

La última la limitación se encuentra en el preprocesado que se desarrolló, el cual consiste en realzar el contraste de las retinografías mediante CLAHE. Esta técnica no es tan efectiva en retinografías con un fondo retiniano de una tonalidad muy oscura, lo que provoca errores en la clasificación. En el futuro, sería necesario añadir un realce de la luminosidad de la imagen en el preprocesado evitando que falle en la clasificación.

De cara al futuro, también sería interesante incorporar al método la detección de las estructuras oculares, como la papila o los vasos sanguíneos. Esto permitiría mejorar la detección de las zonas realmente patológicas y, como consecuencia, mejorar la clasificación de las retinografías. Asimismo, permitiría discernir entre diversas patologías oculares como la miopía o el glaucoma (que afecta al DO) y la RH (que afecta a los vasos sanguíneos).

También resultaría interesante probar el método con más BD de retinografías para verificar los resultados.

Por último, sería interesante trasladar el método a la clínica.

Referencias

- Abramoff, M. D., Garvin, M. K., & Sonka, M. (2010). Retinal Imaging and Image Analysis. *IEEE Reviews in Biomedical Engineering*, 3, 169–208.
- Acharya, U. R., Dua, S., Du, X., Sree S, V., & Chua, C. K. (2011). Automated Diagnosis of Glaucoma Using Texture and Higher Order Spectra Features. *IEEE Transactions on Information Technology in Biomedicine*, 15(3), 449–455.
- Acharya, U. R., Lim, C. M., Ng, E. Y. K., Chee, C., & Tamura, T. (2009). Computer-based detection of diabetes retinopathy stages using digital fundus images. *Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers, Part H: Journal of Engineering in Medicine*, 223(5), 545–553.
- Acharya, U. R., Mookiah, M. R. K., Koh, J. E. W., Tan, J. H., Bhandary, S. V., Rao, A. K., Laude, A. (2016). Automated screening system for retinal health using bi-dimensional empirical mode decomposition and integrated index. *Computers in Biology and Medicine*, 75, 54–62.
- Acharya, U. R., Mookiah, M. R. K., Koh, J. E. W., Tan, J. H., Noronha, K., Bhandary, S. V. Laude, A. (2016). Novel risk index for the identification of age-related macular degeneration using radon transform and DWT features. *Computers in Biology and Medicine*, 73, 131–140.
- Acharya, U. R., Ng, E. Y. K., Eugene, L. W. J., Noronha, K. P., Min, L. C., Nayak, K. P., & Bhandary, S. V. (2015). Decision support system for the glaucoma using Gabor transformation. *Biomedical Signal Processing and Control*, 15, 18–26.
- Acharya, U. R., Ng, E. Y. K., Tan, J.-H., Sree, S. V., & Ng, K.-H. (2012). An Integrated Index for the Identification of Diabetic Retinopathy Stages Using Texture Parameters. *Journal of Medical Systems*, 36(3), 2011–2020.
- American Diabetes Association, A. D. (2011). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 34 Suppl 1(Suppl 1), S62-9.
- Antoine, J.-P., Carrette, P., Murenzi, R., & Piette, B. (1993). Image analysis with two-dimensional continuous wavelet transform. *Signal Processing*, 31(3), 241–272.
- Antoine, J.-P., & Murenzi, R. (1996). Two-dimensional directional wavelets and the scale-angle representation. *Signal Processing*, 52(3), 259–281.
- Besenczi, R., Tóth, J., & Hajdu, A. (2016). A review on automatic analysis techniques for color fundus photographs. *Computational and Structural Biotechnology Journal*, 14, 371–384.
- Bishop, C. M. (1995) *Neural Networks for pattern recognition*. Oxford University Press, Oxford.
- Bock, R., Meier, J., Nyúl, L. G., Hornegger, J., & Michelson, G. (2010). Glaucoma risk index: Automated glaucoma detection from color fundus images. *Medical Image Analysis*, 14(3), 471–481.
- Bradley, A. P. (1997). The use of the area under the ROC curve in the evaluation of machine learning algorithms. *Pattern Recognition*, 30(7), 1145–1159.
- Bronzino JD. (2006). *The biomedical engineering handbook*. CRC/Taylor & Francis.
- Bruña, R., Poza, J., Gomez, C., Garcia, M., Fernandez, A., & Hornero, R. (2012). Analysis of spontaneous MEG activity in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease using spectral entropies and statistical complexity measures. *Journal of Neural Engineering*, 9(3), 036007
- Cheung, N., Mitchell, P., & Wong, T. Y. (2010). Diabetic retinopathy. *The Lancet*, 376(9735), 124–136.
- Corcostegui B. (1983). *El fondo de ojo en la medicina práctica*. Barcelona: ESPAXS.

Referencias

- Creating Retinal Fundus Maps. (n.d.). Retrieved from <http://www.pjsaine.com/OphthalmicPhotography/PDFFiles/Hackel.Saine.pdf>
- Davis, B. M., Crawley, L., Pahlitzsch, M., Javaid, F., & Cordeiro, M. F. (2016). Glaucoma: the retina and beyond. *Acta Neuropathologica*, 132(6), 807–826.
- de Jong, P. T. V. M. (2006). Age-Related Macular Degeneration. *New England Journal of Medicine*, 355(14), 1474–1485.
- Dua, S., Acharya, U. R., Chowriappa, P., & Sree, S. V. (2012). Wavelet-Based Energy Features for Glaucomatous Image Classification. *IEEE Transactions on Information Technology in Biomedicine*, 16(1), 80–87.
- Enderle, J. D. (John D., & Bronzino, J. D. (2012). *Introduction to biomedical engineering*. Academic Press.
- Erdurmuş, M., Simavlı, H., & Aydın, B. (2014). Cataracts: An Overview. *Handbook of Nutrition, Diet and the Eye*, 21–28.
- Fawcett, T. (2006). An introduction to ROC analysis. *Pattern Recognition Letters*, 27(8), 861–874.
- Fawcett, T., & Provost, F. (1996). Combining Data Mining and Machine Learning for Effective User Profiling.
- Fong, D. S., Aiello, L., Gardner, T. W., King, G. L., Blankenship, G., Cavallerano, J. D., ... American Diabetes Association. (2004). Retinopathy in diabetes. *Diabetes Care*, 27 Suppl 1(suppl 1), S84-7.
- Foracchia, M., Grisan, E., & Ruggeri, A. (2004). Detection of Optic Disc in Retinal Images by Means of a Geometrical Model of Vessel Structure. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 23(10), 1189–1195.
- Fraz, M. M., Remagnino, P., Hoppe, A., Uyyanonvara, B., Rudnicka, A. R., Owen, C. G., & Barman, S. A. (2012). Blood vessel segmentation methodologies in retinal images – A survey. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 108(1), 407–433.
- García M. (2008). Procesado de retinografías basado en redes neuronales para la detección automática de lesiones asociadas a la retinopatía diabética. PhD Diss.
- Geetha Ramani, R., & Balasubramanian, L. (2016). Retinal blood vessel segmentation employing image processing and data mining techniques for computerized retinal image analysis. *Biocybernetics and Biomedical Engineering*, 36(1), 102–118.
- Giancardo, L., Abramoff, M. D., Chaum, E., Karnowski, T. P., Meriaudeau, F., & Tobin, K. W. (2008). Elliptical local vessel density: A fast and robust quality metric for retinal images. In *2008 30th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society* (pp. 3534–3537). IEEE.
- Giancardo, L., Meriaudeau, F., Karnowski, T. P., Tobin, K. W., Grisan, E., Favaro, P., Chaum, E. (2011). Textureless Macula Swelling Detection With Multiple Retinal Fundus Images. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 58(3), 795–799.
- Gilmartin, B., Amer, A. C., & Ingleby, S. (1995). Reversal of tropicamide mydriasis with single instillations of pilocarpine can induce substantial pseudo-myopia in young adults. *Ophthalmic & Physiological Optics: The Journal of the British College of Ophthalmic Opticians (Optometrists)*, 15(5), 475–479.
- Gómez-Ulla F. (1994) Nuevos métodos de exploración retiniana. Madrid: Sociedad Española de Oftalmología.
- Grisan Advisor, E., & Ruggeri, A. (n.d.). Running title: Automatic Analysis of Retinal Images: Retinopathy Detection and Grading.
- Güven, A. (2013). Automatic detection of age-related macular degeneration pathologies in retinal fundus images. *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering*, 16(4), 425–434.
- Güvenir, H. A., & Kurtcephe, M. (2013). Ranking Instances by Maximizing the Area under ROC Curve.

- IEEE Transactions on Knowledge and Data Engineering*, 25(10), 2356–2366.
- Hanafi, M., Hijazi, A., Coenen, F., & Zheng, Y. (n.d.). M H A HIJAZI et al: DATA MINING FOR AMD SCREENING: A CLASSIFICATION BASED APPROACH Data Mining for AMD Screening: A Classification Based Approach.
- Haykin, S. (1999) *Neural Networks: a comprehensive foundation*. Prentice Hall International, Upper Saddle River.
- Hosmer, D. W. & Lemeshow, S. (1989) *Applied Logistic Regression*. John Wiley & sons. Nueva York.
- Jager, R. D., Mieler, W. F., & Miller, J. W. (2008). Age-Related Macular Degeneration. *New England Journal of Medicine*, 358(24), 2606–2617.
- Jayanthi, D., Devi, N., & SwarnaParvathi, S. (2010). Automatic diagnosis of retinal diseases from color retinal images.
- Jiménez, J. (2017) Detección de vasos sanguíneos en retinografías mediante técnicas de procesamiento digital de imágenes. Trabajo Fin de Grado Universidad de Valladolid
- Jin Huang, & Ling, C. X. (2005). Using AUC and accuracy in evaluating learning algorithms. *IEEE Transactions on Knowledge and Data Engineering*, 17(3), 299–310.
- Jonas, J. B., Aung, T., Bourne, R. R., Bron, A. M., Ritch, R., & Panda-Jonas, S. (2017). Glaucoma. *The Lancet*, 390(10108), 2183–2193.
- Jong Kook Kim, & Hyun Wook Park. (1999). Statistical textural features for detection of microcalcifications in digitized mammograms. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 18(3), 231–238.
- K.P. Noronha, U.R. Acharya, K.P. Nayak, S. Kamath, S.V. Bhandary. (2013). Decision support system for diabetes retinopathy using discrete wavelet transform, Proc. Inst. Mech. Eng. Part H: J. Eng. Med. 227–251.
- Koh, J.E.W et al., (2017) Diagnosis of retinal health in digital fundus images using continuous wavelet transform (CWT) and entropies, *Comput. Biol. Med.* 84, 89–97.
- Koh, J.E.W, E.Y.K. Ng, S.V. Bhandary, A. Laude, U.R. Acharya. (2017). Automated detection of retinal health using PHOG and SURF features extracted from fundus images, *Appl. Intell.* 1–15.
- Koh, J. E. W., Ng, E. Y. K., Bhandary, S. V., Hagiwara, Y., Laude, A., & Acharya, U. R. (2018). Automated retinal health diagnosis using pyramid histogram of visual words and Fisher vector techniques. *Computers in Biology and Medicine*, 92, 204–209.
- Köse, C., Sevik, U., Gençalioglu, O., Ikibaş, C., & Kayikioğlu, T. (2010). A statistical segmentation method for measuring age-related macular degeneration in retinal fundus images. *Journal of Medical Systems*, 34(1), 1–13.
- Lahmiri, S., Gargour, C. S., & Gabrea, M. (2014). Automated pathologies detection in retina digital images based on complex continuous wavelet transform phase angles. *Healthcare Technology Letters*, 1(4), 104–108.
- Laorden-Fiter E. (2012) Descripción, comparación y ejemplos de uso de las funciones de la toolbox de procesamiento digital de imágenes de MATLAB®. Escuela Universitaria de Ingeniería de Telecomunicación. Universidad Politécnica de Madrid.
- Liu, Y.-C., Wilkins, M., Kim, T., Malyugin, B., & Mehta, J. S. (2017). Cataracts. *The Lancet*, 390(10094), 600–612.
- Maheshwari, S., Pachori, R. B., & Acharya, U. R. (2017). Automated Diagnosis of Glaucoma Using Empirical Wavelet Transform and Correntropy Features Extracted From Fundus Images. *IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics*, 21(3), 803–813.

Referencias

- Marques, L., Zulueta, M. A., & Faustino, R. (2013). A novel approach to understand bioengineering and health science. In *2013 IEEE 3rd Portuguese Meeting in Bioengineering (ENBENG)* (pp. 1–4). IEEE.
- Mendonca, A. M., & Campilho, A. (2006). Segmentation of retinal blood vessels by combining the detection of centerlines and morphological reconstruction. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, *25*(9), 1200–1213.
- Mompín Poblet, J. (1988). *Introducción a la bioingeniería*. Marcombo.
- Monge, J., Gómez, C., Poza, J., Fernández, A., Quintero, J., Hornero, R. (2015). MEG analysis of neural dynamics in attention-deficit/hyperactivity disorder with fuzzy entropy. *Medical Engineering & Physics*. *37*(4). 416-423.
- Moody, J. (1994) Prediction risk and architecture selection for neural networks. En:Cherkassky, V., Friedman, J. H. & Wechsler, H. (eds) *From Statistics to Neural Networks: Theory and Pattern Recognition Applications*, Springer-Verlag, Berlín.
- Mookiah, M. R. K., Acharya, U. R., Fujita, H., Koh, J. E. W., Tan, J. H., Chua, C. K., ... Tong, L. (2015). Automated detection of age-related macular degeneration using empirical mode decomposition. *Knowledge-Based Systems*, *89*, 654–668.
- Mookiah, M. R. K., Acharya, U. R., Koh, J. E. W., Chandran, V., Chua, C. K., Tan, J. H., ... Laude, A. (2014). Automated diagnosis of Age-related Macular Degeneration using greyscale features from digital fundus images. *Computers in Biology and Medicine*, *53*, 55–64.
- Mookiah, M. R. K., Acharya, U. R., Koh, J. E. W., Chua, C. K., Tan, J. H., Chandran, V., ... Tong, L. (2014). Decision support system for age-related macular degeneration using discrete wavelet transform. *Medical & Biological Engineering & Computing*, *52*(9), 781–796.
- Mookiah, M. R. K., Rajendra Acharya, U., Lim, C. M., Petznick, A., & Suri, J. S. (2012). Data mining technique for automated diagnosis of glaucoma using higher order spectra and wavelet energy features. *Knowledge-Based Systems*, *33*, 73–82.
- Nadler, M. & Smith, E. (1993) *Pattern Recognition Engineering*, John Wiley, Nueva York.
- Nayak, J., Acharya U., R., Bhat, P. S., Shetty, N., & Lim, T.-C. (2009). Automated Diagnosis of Glaucoma Using Digital Fundus Images. *Journal of Medical Systems*, *33*(5), 337–346.
- Nentwich, M. M., & Ulbig, M. W. (2015). Diabetic retinopathy - ocular complications of diabetes mellitus. *World Journal of Diabetes*, *6*(3), 489.
- Niemeijer, M., Abramoff, M. D., & van Ginneken, B. (2007). Segmentation of the Optic Disc, Macula and Vascular Arch in Fundus Photographs. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, *26*(1), 116–127.
- Pascolini, D., & Mariotti, S. P. (2012). Global estimates of visual impairment: 2010. *British Journal of Ophthalmology*, *96*(5), 614–618.
- Patton, N., Aslam, T. M., MacGillivray, T., Deary, I. J., Dhillon, B., Eikelboom, R. H., ... Constable, I. J. (2006). Retinal image analysis: Concepts, applications and potential. *Progress in Retinal and Eye Research*, *25*(1), 99–127.
- Phelps, E. E., Wellings, R., Griffiths, F., Hutchinson, C., & Kunar, M. (2017). Do medical images aid understanding and recall of medical information? An experimental study comparing the experience of viewing no image, a 2D medical image and a 3D medical image alongside a diagnosis. *Patient Education and Counseling*, *100*(6), 1120–1127.
- Piniés, J. A. (2005). Retinografía con cámara no midriática. *Av en Diabetol*, *21*, 217–221.
- Pizer, S. M., Amburn, E. P., Austin, J. D., Cromartie, R., Geselowitz, A., Greer, T., ... Zuiderveld, K. (1987). Adaptive histogram equalization and its variations. *Computer Vision, Graphics, and Image Processing*, *39*(3), 355–368.
- R., B., B., N., & R., S. (2009). Wood Species Recognition Using GLCM and Correlation. In *2009*

- International Conference on Advances in Recent Technologies in Communication and Computing* (pp. 615–619).
- Ramlugun, G. S., Nagarajan, V. K., & Chakraborty, C. (2012). Small retinal vessels extraction towards proliferative diabetic retinopathy screening. *Expert Systems with Applications*, 39(1), 1141–1146.
- Reddy, V. K., Siramoju, K. K., & Sircar, P. (2014). Object Detection by 2-D Continuous Wavelet Transform. In *2014 International Conference on Computational Science and Computational Intelligence* (pp. 162–167). IEEE.
- Ricci, E., & Perfetti, R. (2007). Retinal Blood Vessel Segmentation Using Line Operators and Support Vector Classification. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 26(10), 1357–1365.
- Romero-Oraá R. (2016) Análisis automático de retinografías en Retinopatía Diabética: evaluación de la calidad y localización de las estructuras anatómicas del ojo mediante técnicas de procesamiento digital de imágenes. Trab Fin Master Universidad de Valladolid.
- Sánchez, C. I. (2008) *Retinal Image Analysis by Mixture Model Based Clustering and Discriminant Analysis for Automatic Detection of Hard Exudates and Haemorrhages. A Tool for Diabetic Retinopathy Screening*. PhD thesis, Universidad de Valladolid.
- Sender Palacios, M. J., Monserrat Bagur, S., Badia Llach, X., Maseras Bover, M., de la Puente Martorell, M. L., & Foz Sala, M. (2003). [Non mydriatic retinal camera: cost-effectiveness study for early detection of diabetic retinopathy]. *Medicina Clinica*, 121(12), 446–452.
- Shannon, C. E. (1948). A Mathematical Theory of Communication. *Bell System Technical Journal*, 27(4), 623–656.
- Soares, J. V. B., Leandro, J. J. G., Cesar, R. M., Jelinek, H. F., & Cree, M. J. (2006). Retinal vessel segmentation using the 2-D Gabor wavelet and supervised classification. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 25(9), 1214–1222.
- Spisz, T. S., & Bankman, I. N. (2000). Medical Image Processing and Analysis Software. In *Handbook of Medical Imaging* (pp. 863–893). Elsevier.
- Tan, J.-H., Ng, E. Y. K., Rajendra Acharya, U., & Chee, C. (2010). Study of normal ocular thermogram using textural parameters. *Infrared Physics & Technology*, 53(2), 120–126.
- Tarr, J. M., Kaul, K., Wolanska, K., Kohner, E. M., & Chibber, R. (2013). *Retinopathy in Diabetes* (pp. 88–106). Springer, New York, NY.
- Tham, Y.-C., Li, X., Wong, T. Y., Quigley, H. A., Aung, T., & Cheng, C.-Y. (2014). Global Prevalence of Glaucoma and Projections of Glaucoma Burden through 2040: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ophthalmology*, 121(11), 2081–2090.
- Usman Akram, M., Khalid, S., Tariq, A., Khan, S. A., & Azam, F. (2014). Detection and classification of retinal lesions for grading of diabetic retinopathy. *Computers in Biology and Medicine*, 45, 161–171.
- Verma, B., & Zakos, J. (2001). A computer-aided diagnosis system for digital mammograms based on fuzzy-neural and feature extraction techniques. *IEEE Transactions on Information Technology in Biomedicine : A Publication of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, 5(1), 46–54.
- Webb, R. H., Hughes, G. W., & Delori, F. C. (1987). Confocal scanning laser ophthalmoscope. *Applied Optics*, 26(8), 1492–1499.
- Welikala, R. A., Dehmeshki, J., Hoppe, A., Tah, V., Mann, S., Williamson, T. H., & Barman, S. A. (2014). Automated detection of proliferative diabetic retinopathy using a modified line operator and dual classification. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 114(3), 247–261.
- Winder, R. J., Morrow, P. J., McRitchie, I. N., Bailie, J. R., & Hart, P. M. (2009). Algorithms for digital image processing in diabetic retinopathy. *Computerized Medical Imaging and Graphics*, 33(8), 608–622.

Referencias

- Wong, T. Y., & Mitchell, P. (2004). Hypertensive Retinopathy. *New England Journal of Medicine*, 351(22), 2310–2317.
- Wu, Y., Zhou, Y., Saveriades, G., Agaian, S., Noonan, J. P., & Natarajan, P. (2013). Local Shannon entropy measure with statistical tests for image randomness. *Information Sciences*, 222, 323–342.
- Yannuzzi, L. A., Ober, M. D., Slakter, J. S., Spaide, R. F., Fisher, Y. L., Flower, R. W., & Rosen, R. (2004). Ophthalmic fundus imaging: today and beyond. *American Journal of Ophthalmology*, 137(3), 511–524.
- Yun, W. L., Rajendra Acharya, U., Venkatesh, Y. V., Chee, C., Min, L. C., & Ng, E. Y. K. (2008). Identification of different stages of diabetic retinopathy using retinal optical images. *Information Sciences*, 178(1), 106–121.

Listado de acrónimos

- **2D-CWT**: Two Dimensional Continuous Wavelet Transform
- **2D-DWT**: Two Dimensional Discrete Wavelet Transform
- **AHE**: Adaptive Histogram Equalization
- **ANN**: Red neuronal artificial (Artificial Neural Network)
- **ARIA**: Automated Retinal Image Analysis
- **AUC**: Área bajo la curva ROC. *Area Under the ROC Curve*
- **BD**: Base de Datos
- **BEMD**: Bidimensional Empirical Mode Descomposition
- **CAD**: Computer Aided Diagnosis
- **CBR**: Case-Based Reasoning
- **CCWT**: Complex Continuous Wavelet Transform
- **CLAHE**: Contrast Limited Adaptive Histogram Equalization
- **CT**: Tomografía computerizada (Computed Tomography)
- **CW**: Exudados algodonosos (Cotton-wool spots)
- **CWT**: Continuous Wavelet Transform
- **DM**: Diabetes Mellitus
- **DMAE**: Degeneración Macular Asociada a la Edad
- **DSA**: Digital Substraction Angiography
- **DT**: Decision Tree
- **EMD**: Empirical Mode Descomposition
- **ETDRS**: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
- **EWT**: Empirical Wavelet Transform
- **EX**: Exudados duros
- **FFT**: Fast Fourier Transform
- **FID**: Federación Internacional de Diabetes
- **FN**: Falso Negativo
- **FOV**: Field of View
- **FP**: Falso Positivo
- **FPR**: False Positive Rate
- **GLCM**: Gray-Level Co-Ocurrence Matrix
- **HE**: Hemorragias intrarretinales
- **IOBA**: Instituto Universitario de Oftalmobiología Aplicada
- **IPT**: Image Processing Toolbox
- **IUWT**: Isotropic Undecimated Wavelet Transform
- **JPEG**: Joint Photographic Experts Group
- **kNN**: k Nearest Neighbors

- **MA:** Microaneurismas
- **MC:** Matriz de Confusión
- **MRA:** Magnetic Resonance Angiography
- **NN:** Red neuronal (neural network)
- **OCT:** Optical Coherence Tomography
- **OMS:** Organización Mundial de la Salud
- **OD:** Disco óptico o papila (Optic Disc)
- **PSO:** Particle Swarm Optimization
- **RD:** Retinopatía Diabética
- **RDNP:** Retinopatía Diabética No Proliferativa
- **RDP:** Retinopatía Diabética Proliferativa
- **RF:** Random Forest
- **RGB:** Red Green Blue
- **RH:** Retinopatía Hipertensiva
- **ROC:** Receiver Operating Characteristic
- **SLO:** Scanning Laser Ophthalmoscope
- **STARE:** Structured Analysis of the Retina
- **SVM:** Support Vector Machine
- **TFG:** Trabajo Fin de Grado
- **TPR:** True Positive Rate
- **VN:** Verdadero Negativo
- **VP:** Verdadero Positivo
- **VPN:** Valor Predictivo Negativo
- **VPP:** Valor Predictivo Positivo