

**RED NEURONAL ARTIFICIAL PARA LA DETECCIÓN DE EDEMA MACULAR DIABÉTICO EN
IMÁGENES DE TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA.**

ESTUDIO TRANSVERSAL DE PRUEBA DIAGNÓSTICA

Autores: Carlos M. Pinilla MD^{1,2}, Shirley M. Rosenstiehl MD^{1,2}, Flor E. Gómez MD^{1,2},
Francisco J. Rodríguez MD^{1,2} Fabio A. González PHD³, Oscar J. Perdomo MsC³.

Fundación Oftalmológica Nacional ¹, Universidad del Rosario ², Universidad Nacional de
Colombia ³

Autor correspondiente

Carlos Mario Pinilla Gómez

Calle 50 número 13-50,

Teléfono: + 57 1 3451754,

Fax: + 57 1 3487330

Correo electrónico: carlosmar.pinilla@urosario.edu.co

RESUMEN

Objetivo: Determinar la exactitud de una red neuronal artificial para el diagnóstico de edema macular diabético en imágenes de tomografía de coherencia óptica de la macula.

Diseño: Estudio transversal de prueba diagnóstica.

Métodos: Se recolectaron 100 grupos de 5 imágenes obtenidas de ojos con diagnóstico de edema macular diabético y 100 grupos de imágenes sin edema macular diabético. El 70% de las imágenes se usaron para entrenar la red neuronal artificial y el 30% se usaron para el desarrollo de la prueba.

Resultados: En el análisis por grupos de 5 imágenes se encontró una sensibilidad del 81.82% (IC 64.54-93.02%) y una especificidad del 88,89% (IC 70.84-97.65%), con una exactitud del 85,00% (IC 73.43-92.90%). El Valor Predictivo Positivo fue de 90.00% (IC 75.37-96.36%) y el Valor Predictivo Negativo del 80.00% (65.71-89.30%)

Conclusiones: La RNA mostró buen rendimiento para la identificación de EMD en imágenes de TCO de pacientes con DM. Se requieren estudios con mayor tamaño de muestra para mejorar la precisión de los resultados.

Palabras Clave: edema macular diabético, tomografía de coherencia óptica, redes neuronales artificiales, inteligencia artificial, diagnóstico temprano.

INTRODUCCIÓN Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La Diabetes Mellitus (DM) es considerada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como una epidemia, que acarrea altos costos para los diferentes sistemas de salud (1). La Retinopatía Diabética (RD) es una complicación secundaria a la DM producto del daño que sufre la microvasculatura retiniana, y se ha convertido en la causa de ceguera más importante en población de edad productiva a nivel mundial (1). Una de las principales causas de pérdida visual en pacientes diabéticos es el Edema Macular Diabético (EMD), que consiste en la acumulación de exudados y fluido en el área macular (2)(3).

La detección y diagnóstico del EMD especialmente en las primeras etapas donde el paciente aún es asintomático, ayuda a prevenir la pérdida visual y reduce los costos de tratamiento (4). En el mundo se calcula que 46,5% de los pacientes con DM no son conscientes de su diagnóstico, y de estos pacientes que desconocen su enfermedad, el 81,1% se encuentran en países en vía de desarrollo (4,5).

En poblaciones distantes al interior de Colombia, el diagnóstico y por tanto el tratamiento de la retinopatía diabética, se retrasan de manera considerable, debido a las múltiples barreras de acceso a los sistemas de salud (6)

Durante la última década, la Tomografía de Coherencia Óptica (OCT) ha sido ampliamente utilizada para el diagnóstico y especialmente el seguimiento de los pacientes con EMD. La OCT es un estudio imagenológico de alta resolución que requiere de la interpretación de las imágenes por parte de un especialista con experiencia en la interpretación de estas

imágenes. (7) En muchas regiones de nuestro país no se cuenta con especialistas en oftalmología, y de contarse con ellos muchas veces no se cuenta con esta tecnología (6).

Las redes neuronales artificiales (RNA) son sistemas informáticos que utilizan núcleos de procesamiento que simulan una red de conexiones neuronales como las del cerebro animal y así “aprenden” a realizar una función específica de forma autónoma (8). Las RNA se han convertido en una herramienta novedosa para el reconocimiento y clasificación de patrones e imágenes para el diagnóstico de diferentes enfermedades, incluido el EMD (9).

En Colombia no existen reportes acerca del uso de RNA en EMD en imágenes de OCT de mácula. Este proyecto busca evaluar la exactitud de una nueva estrategia de RNA en la detección del EMD, teniendo en cuenta la importancia de hacer un diagnóstico temprano de una patología que lleva a gran discapacidad visual en población en edad productiva, con altos costos para el individuo y la sociedad si no es tratada a tiempo.

MARCO TEÓRICO

Según el reporte de la Federación Internacional de Diabetes, en el 2015 había en el mundo un aproximado de 415 millones de personas con diagnóstico de Diabetes Mellitus (DM), basada en ese reporte se hizo una proyección para el año 2040 de un incremento a 642 millones de personas, lo que correspondería en ese entonces a un 10% de la población mundial (4). En Colombia, para el año 2015 se calculaba que había alrededor de 3 millones de personas con DM. Se calcula que casi la mitad de los pacientes (46,5%) con DM del mundo no son conscientes de su enfermedad, de estos pacientes el 81,1% habitan en países en desarrollo, estas cifras hacen de la DM un problema de gran interés social a nivel mundial (4).

La retinopatía diabética (RD) es una de las principales complicaciones crónicas de la DM, siendo la causa más frecuente de ceguera en personas en edades comprendidas entre los 20 y 74 años (4,5). La tercera parte de los pacientes con DM presentan signos de RD, y de estos una tercera parte presentan una RD que amenaza la visión, la cual se define como: la presencia de RD no proliferativa severa, RD proliferativa o EMD asociado a cualquier grado de RD sin importar el estadio de la retinopatía (5). La RD proliferativa es el hallazgo clínico más común de los que componen la RDAV, principalmente en pacientes diabéticos tipo 1; sin embargo, es el EMD el hallazgo clínico que con mayor frecuencia causa pérdida visual en estos pacientes. Además, se calcula que alrededor del 24% de los pacientes con EMD presentan pérdida de 3 líneas de agudeza visual en 3 años de seguimiento (5).

Es importante resaltar que tanto la RD como el EMD son considerados biomarcadores de otras complicaciones sistémicas potencialmente letales o incapacitantes de la DM como lo son la nefropatía, la neuropatía periférica y las enfermedades cardiovasculares (5).

La DM se caracteriza por producir una vasculopatía generalizada, y la RD hace parte del conjunto de complicaciones debidas al daño crónico en la microcirculación (10). El daño vascular provocado por la DM se debe a una alteración a nivel endotelial que deteriora el flujo sanguíneo en la circulación terminal, llevando a un estado de isquemia tisular crónico; las zonas isquémicas de la retina estimulan la secreción de factores angiogénicos que provocan el crecimiento patológico de neovasos, estos neovasos permiten el escape de su contenido al espacio extravascular, lo que se manifiesta con edema y deterioro funcional de los tejidos dependientes de los vasos afectados (10). Los mecanismos que conducen a la deficiencia de la microcirculación en la DM son múltiples, y se encuentran aún en discusión; sin embargo, una regeneración vascular anormal parece desempeñar un papel clave. El estrés oxidativo, la hiperosmolaridad tisular y la activación anormal de las vías inflamatorias a través de productos de la glicosilación avanzada que se unen a receptores *Toll-like* han sido reconocidos como eventos clave en la fisiopatología de la microangiopatía diabética (10).

El EMD diabético se caracteriza clínicamente por engrosamiento de la retina a nivel macular, producto de un daño en las barreras hematoretinianas interna y externa; hay pérdida de pericitos, presencia de microaneurismas y dilataciones capilares (11).

Múltiples estudios han mostrado cómo los niveles altos de glicemia y la duración de la diabetes son factores que influyen en la evolución y la tasa de progresión de la RD (12). Se

ha visto que la incidencia de EMD y RD que amenaza la visión aumentó 11.5% y 22.7% respectivamente durante un periodo de seguimiento de cuatro años, esto pone en manifiesto la necesidad de detectar la RD en etapas tempranas, y de un seguimiento estricto para identificar y manejarlos oportunamente (13).

La aparición y rápida aplicación clínica de tratamientos con agentes farmacológicos que inhiben las acciones del Factor de Crecimiento del Endotelio Vascular (VEGF, por sus siglas en inglés) y los corticosteroides en las últimas décadas; ha mejorado notablemente el pronóstico visual en los pacientes con EMD. Pasando de la estabilización en la agudeza visual o prevención de la pérdida visual irreversible, a la recuperación de una capacidad visual útil en gran número de pacientes (14). La evidencia, que continúa en crecimiento, muestra que los fármacos anti-VEGF mejoran la agudeza visual en pacientes con EMD entre 8 y 12 letras ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) en promedio, lo que los ha convertido en la terapia de primera elección para estos pacientes. El tratamiento completo de la RD consume parte importante de los recursos económicos de los sistemas de salud, lo que obliga al desarrollo de programas innovadores para diagnosticar y tratar a los pacientes en estadios más tempranos (14).

El valor del tamizaje para retinopatía en pacientes diabéticos está bien establecido, dado que la mayoría de los pacientes que desarrollan RD no presentan síntomas visuales hasta alcanzar estadios avanzados (15,16). Previo a que la enfermedad alcance este estadio ha pasado por un tiempo prolongado asintomático durante el cual es posible hacer el diagnóstico e iniciar tratamiento (15,16).

El primer país en adoptar un programa nacional de tamizaje para retinopatía en pacientes diabéticos fue Islandia en 1980; donde aproximadamente el 90% de los pacientes diabéticos manejados con insulina eran valorados con lámpara de hendidura y oftalmoscopia indirecta por un oftalmólogo especializándose en retina; la aplicación de este programa llevó a una disminución en la prevalencia de ceguera en pacientes diabéticos de 2.4% a 0.5% (15).

La metodología más comúnmente usada para el tamizaje de EMD es el examen de fondo ojo bajo dilatación pupilar con lámpara de hendidura y oftalmoscopia indirecta. Sin embargo, dada la alta prevalencia de diabetes y la dificultad para acceder a los servicios de salud especialmente en países en desarrollo; se han establecido programas de tamizaje con fotografías del fondo de ojo, demostrando una alta concordancia entre la evaluación oftalmoscópica directa y la evaluación por un especialista en retina a través de fotografías (17).

Los programas de telemedicina han venido incrementando en popularidad a nivel mundial, facilitando el acceso a especialistas y tecnologías, especialmente en el campo de las imágenes diagnósticas. (18,19).

Las Redes Neuronales Artificiales son sistemas informáticos de reciente aparición caracterizados por ser sistemas automatizados de análisis y clasificación de información (numérica, alfabética o gráfica). Las RNA utilizan núcleos de procesamiento que simulan una red de conexiones neuronales como las del cerebro animal y así “aprenden” a realizar una función específica de forma autónoma. Estas redes logran su capacidad de reconocimiento e identificación de patrones mediante la exposición repetida a imágenes o datos que guarden algún grado de similitud, logrando la clasificación de información de forma no

lineal, lo que las hace ideales para su aplicación en la ciencia médica (8). Las RNA se han convertido en herramientas atractivas para el reconocimiento, segmentación y clasificación de patrones en imágenes para el diagnóstico de diferentes enfermedades, incluido el EMD (8).

En 2014 Srinivasan y cols. lograron que una RNA clasificara correctamente en 3 grupos imágenes de pacientes con EMD, degeneración macular asociada a la edad seca y normales, utilizando una base de datos de 45 imágenes en total (20). En 2015 Lemaitre y cols. encontraron sensibilidades entre 37.5 y 87.5%, y especificidades entre los mismos valores, empleando diferentes diseños de redes neuronales (21). Recientemente, Alsaih y cols. utilizando una base de datos de 32 pacientes, encontraron que su RNA tenía una sensibilidad y especificidad de 87.5% y 87.5% respectivamente, para la detección de EMD (22).

En 2017 un estudio de Lee y Cols analizó 1289 imágenes de TCO por medio de una RNA, buscando detectar la presencia de líquido intraretiniano por medio de segmentación de imágenes con redes neuronales; ellos compararon la clasificación hecha por la RNA artificial con la de un experto en retina, y concluyen que no hay diferencias significativas (23). Este mismo año Tanboly y cols. proponen una estrategia para la detección de cambios sutiles secundarios a RD, con el fin de hacer un diagnóstico más temprano de la misma (24).

Una estrategia de análisis de imágenes por medios de RNA es la segmentación de las imágenes, es decir, lograr que el sistema identifique elementos comunes de las imágenes de manera confiable y repetible. Venhuizen y cols. lograron mediciones confiables del espesor de la retina por medio de segmentación de las diferentes capas de la misma; en un

futuro se podría pensar en aplicar esta estrategia con una nueva RNA a nuestra base de datos (25).

Gulshan y cols. publicaron un estudio en el que entrenaban una RNA con 128175 imágenes obtenidas con cámaras para fondo de ojo, obtenidas de bases de datos públicas como lo son MESSIDOR 2 y EyePACS-1. Posteriormente procedían a medir su sensibilidad y especificidad para la detección de RD que amenaza la visión, la RNA que ellos utilizaron podía programarse para operar con alta sensibilidad o alta especificidad. Ellos encontraron sensibilidades superiores a 96% en las dos configuraciones tanto la de alta sensibilidad como la de alta especificidad, y especificidades superiores al 84% (18). Igualmente, Gargeya y cols. publicaron un estudio donde entrenaron una RNA con 75 137 imágenes de la base de datos EyePACS, posteriormente hicieron pruebas con imágenes de otras bases de datos, y encontraron sensibilidades que oscilaban entre 75-94%, con especificidades entre 80-98% (19).

Recientemente Wong y Cols publicaron los resultados de un estudio en el que incluyeron 352 pacientes clasificados a través de fotografías como pacientes con edema macular diabético, a los cuales evaluaron con OCT para verificar la presencia o ausencia de edema macular clínicamente significativo usando un punto de corte de grosor macular de 300 μ m; los resultados fueron impactantes, dado que encontraron una y tasa de falsos positivos para EMD del 86.6% y un valor predictivo positivo del 13.4%; y proponen complementar el tamizaje para EMD con imágenes de TCO. De esta manera se disminuye el estrés generado en los pacientes y los costos que una alta proporción de falsos positivos pueda generar (26).

La OCT es actualmente el estudio imagenológico que obtiene las imágenes con más alta resolución disponible de la retina a nivel macular, y además asociado a un alto grado de reproducibilidad de las mismas. El funcionamiento de los equipos de OCT consiste en la emisión de una luz de coherencia baja que va dirigida a dos objetivos, un espejo de referencia y el tejido que se pretende estudiar; al comparar la velocidad y la cantidad de luz reflejada por el tejido estudiado con la del espejo de referencia, se obtienen las imágenes de OCT. Las imágenes obtenidas con esta tecnología se caracterizan por tener una muy alta resolución, pero un alcance limitado en profundidad, dado que la luz a medida que se atraviesa los tejidos sufre dispersión y absorción (27).

Los equipos disponibles actualmente en el mercado alcanzan resoluciones axiales muy altas de entre 1 y 8 μm lo que ha permitido el estudio detallado de las patologías de la retina in vivo (27,28). A partir de estas imágenes se pueden hacer análisis cualitativos, como evaluar la morfología de la retina o la presencia de patologías asociadas; de igual manera se pueden realizar análisis cuantitativos del tejido retiniano a nivel macular como la medición de grosores y volúmenes, con un alto grado de reproducibilidad. Esto ha hecho de la OCT un pieza fundamental en la detección y seguimiento del EMD (27).

El hallazgo tomográfico más comúnmente evaluado del EMD es la medición del grosor de la retina en el centro de la mácula; múltiples estudios demostraron una correlación entre el grosor macular y la agudeza visual, aunque recientemente se ha visto que es una asociación moderada. (28,29) Además, se ha encontrado que un mismo grado de grosor retiniano puede presentarse con una gran variedad de agudezas visuales e implicar igual variedad de desenlaces a largo plazo, por lo que no se debe analizar como un dato aislado. (28,29) La

alta resolución de los equipos de OCT actuales ha permitido la descripción detallada de múltiples cambios a nivel de la retina cuando se presenta el EMD. Por tanto, la medición del grosor macular es insuficiente para hacer el diagnóstico/tamizaje de esta entidad, y los programas de tamizaje deberían evaluar la presencia de otros cambios en la arquitectura retiniana (11,26,28–31).

El engrosamiento retiniano en el EMD puede ser de tipo difuso o esponjiforme, también puede presentarse con áreas redondas u ovaladas hiporeactivas que corresponden a espacios pseudoquísticos al interior de la retina. Cerca del 50% de los pacientes con EMD presentan pseudoquistes al interior de la retina. En un estudio publicado por Deak y cols. encontraron que cuando los quistes se ubican a nivel de la capa nuclear externa de la retina el impacto en la agudeza visual es mayor, en particular si estos quistes tienen un tamaño mayor a $220\mu\text{m}$ (28,30).

Otro de los hallazgos tomográficos con significado clínico es la presencia de líquido subretiniano, el cual está presente en aproximadamente 15-30% de los pacientes con EMD; este se observa como un espacio hiporeactivo por debajo del neuroepitelio, el cual se asocia a un grado severo de edema. El pronóstico de la presencia de líquido en el espacio subretiniano ante la terapia con anti VEGF, es bueno anatómicamente mostrando mejorías notorias en grosor retiniano y desaparición del líquido, pero con agudeza visual final disminuida (28,30,31). Esto hace que los sistemas basados en RNA que analizan de manera automática las imágenes de OCT, tomando en cuenta la totalidad de la imagen y no solo un valor específico, sean ideales para la aplicación en programas de tamizaje para EMD.

OBJETIVO PRINCIPAL

Determinar la exactitud de una red neuronal artificial para el diagnóstico de edema macular diabético en imágenes de tomografía de coherencia óptica.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Determinar la sensibilidad y especificidad de una red neuronal artificial para el diagnóstico de edema macular diabético en imágenes de tomografía de coherencia óptica de macula.
2. Determinar los valores predictivos de la red neuronal artificial para el diagnóstico de edema macular diabético en imágenes de tomografía de coherencia óptica de macula.
3. Establecer y clasificar una base de datos de imágenes de tomografía de coherencia óptica de macula de pacientes con diabetes mellitus de la Fundación Oftalmológica Nacional.

METODOLOGÍA

Se realizó un estudio transversal de prueba diagnóstica con el fin de determinar la exactitud de una RNA para la identificación de EMD en imágenes de TCO de pacientes con DM. Las imágenes fueron obtenidas de la base de datos de TCO de la Fundación Oftalmológica Nacional realizadas desde enero de 2014. La recolección de la muestra se hizo de manera no probabilística, tomando todas las imágenes con presencia de edema macular diabético o normales. El diagnóstico de presencia de EMD o normalidad fue realizado por acuerdo entre dos especialistas expertos, las imágenes en las cuales no hubo consenso fueron descartadas para el estudio.

El grupo de imágenes seleccionado para el análisis fue el "HD 5 line raster" del equipo Cirrus HD-OCT Modelo 400 de Zeiss. Se descargaron las 5 imágenes en formato JPG. Cada ojo se analizó por separado y debía cumplir los siguientes criterios de inclusión: presencia o ausencia de EMD diagnosticado por acuerdo entre dos especialistas, intensidad de la señal mayor o igual a 5 en la escala interna del equipo; se excluyeron las imágenes con presencia de membranas neovasculares coroideas, membranas epiretinianas que alteran la arquitectura retiniana, edema macular de etiología diferente (oclusiones vasculares, uveítis, postoperatorio de cirugía intraocular, trauma, retinocoroiditis, medicamentoso).

Las imágenes fueron analizadas por una RNA de manera individual y posteriormente agrupadas en 5 imágenes, estas son clasificadas por la RNA como 1 presencia de EMD y 0 ausencia de EMD, y dicha clasificación se comparó con la hecha previamente por los

investigadores. El ingeniero operador de la RNA desconocía el resultado de la clasificación realizada por los especialistas.

La RNA utilizada en el desarrollo de la investigación es llamada OCT-NET, es una red neuronal convolucional compuesta de 12 capas que recibe como entrada imágenes de OCT con una resolución de $224 \times 224 \times 3$ para clasificar la totalidad del volumen OCT, como se presenta en la Imagen 1.

OCT-NET se basa en 4 sub-bloques, que contienen diez capas convolucionales con un número incremental de filtros de 32 a 256 para extraer y aprender diferentes representaciones de datos. Una capa convolucional contiene un conjunto de filtros aprendidos que realizan una convolución con la entrada generando un mapa de activación para cada filtro. Las salidas de capa convolucional se apilan como entradas para una capa de acumulación máxima o en inglés *max-pooling* aplicando un reductor de tamaño no lineal a la activación que elige el valor máximo de un conjunto de píxeles contiguos. Una capa de descarte o en inglés *dropout* consiste en la desactivación aleatoria de una fracción de 0.5 unidades de entrada en cada actualización durante el tiempo de entrenamiento. Finalmente, dos capas conectadas conectan todas las neuronas activadas en la capa anterior a la siguiente capa con 4096 y 2 unidades respectivamente. (32)

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Imágenes de tomografía de coherencia óptica de mácula de pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Presencia de membrana neovascular coroidea.
- Calidad de la imagen en la escala interna del equipo de tomografía óptica menor a 7/10.
- Presencia de edema macular de etiología diferente: oclusiones vasculares, uveítis, postoperatorio de cirugía intraocular, trauma, retinocoroiditis.

VARIABLES

Nombre de la Variable	Definición	Naturaleza	Escala	Unidades o Categorías
Edema macular diabético	Presencia de engrosamiento, quistes intraretinianos y/o desprendimiento de retina foveal determinado por dos oftalmólogos expertos.	Cualitativa dicotómica	Presencia 1 Ausencia 0	1 o 0
Membrana epiretiniana	Presencia de línea hiperreflectiva interna a la membrana limitante interna determinado por dos expertos.	Cualitativa dicotómica	Presencia 1 Ausencia 0	1 o 0
Quistes intraretinianos	Presencia de espacios redondeados al	Cualitativa dicotómica	Presencia 1 Ausencia 0	1 o 0

	interior de las capas de la retina determinado por dos expertos.			
Engrosamiento retiniano central	Aumento del espesor de la retina medido desde el epitelio pigmentario hasta la membrana limitante interna en el punto central de la fóvea.	Cualitativa dicotómica	Presencia Ausencia	micras
Desprendimiento de retina foveal	Presencia de una separación hiporeflexiva entre la capa de fotorreceptores y el epitelio pigmentario de retina determinado por dos expertos.	Cualitativa dicotómica	Presencia 1 Ausencia 0	1 o 0

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para realizar la validación de las imágenes de OCT, los parámetros utilizados para comparar los resultados entre los diferentes algoritmos fueron el error de entrenamiento, error en validación y la precisión. El error de entrenamiento se refiere a la diferencia obtenida a la salida del modelo al clasificar las fotos de entrenamiento al ser utilizadas como entrada. El error de validación se refiere a la diferencia que presenta el modelo al clasificar las fotos del conjunto de validación y finalmente la precisión es el porcentaje de fotos del conjunto de validación correctamente clasificadas. Finalmente se calculará la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo para cada uno de los métodos diagnósticos (Método diagnóstico realizado por RNA y diagnóstico realizado por el experto). El análisis estadístico y recolección de los datos se realizó en el programa SPSS versión 18.0.

ASPECTOS ÉTICOS

Este estudio se realizó bajo las normas éticas citadas en la última versión oficial de la declaración de Helsinki. Este estudio se considera una investigación sin riesgo de acuerdo con la Resolución 8430/1993 del Ministerio de Salud de la República de Colombia, “los cuales son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquellos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: revisión de historias clínicas, entrevistas, cuestionarios y otros en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta” (33).

Este protocolo fue aprobado por el comité de ética en investigación de la Fundación Oftalmológica Nacional en enero de 2018.

Todas las imágenes fueron anonimizadas eliminando cualquier dato que pudiese conducir a la identificación del paciente, y fueron asignadas con un número consecutivo iniciando con el 001, para así garantizar la confidencialidad de los datos.

CRONOGRAMA

Actividad	IX/17	X/17	XI/17	XII/17	I/18	II/18	III/18	IV/18	V/18
Protocolo	■	■	■						
Diseño Red		■							
Entrenamiento Red			■						
Comité				■					
Recolección				■	■	■			
Análisis							■	■	
Divulgación									■

PRESUPUESTO

Comité de ética en investigación	\$ 4'600.000
Gastos administrativos	\$ 5'000.000
Análisis de datos	\$ 3'000.000
Publicación	\$ 2'000.000
Varios	\$ 1'500.000
Total	\$ 16'100.000

RESULTADOS

Se recolectaron 100 grupos de 5 imágenes con presencia de EMD y 100 grupos de 5 imágenes sin EMD para un total de 500 imágenes en cada grupo. Durante la fase de entrenamiento de la RNA se usaron 350 imágenes de cada grupo y posteriormente las 150 imágenes restantes de cada grupo se usaron en la prueba para determinar la exactitud de la RNA para el diagnóstico de EMD.

Al analizar cada imagen por separado, se encontró una sensibilidad del 81.53% (IC 74.56 – 87.27%), especificidad del 84.62% (IC 77.64 – 90.10%) y exactitud del 83.00% (IC 78.26 – 87.07%). El valor predictivo positivo (VPP) fue de 85.33% (IC 79.73 – 89.59%) y el valor predictivo negativo (VPN) de 80.67% (74.89 – 85.38%). En el análisis por grupos de 5 imágenes se encontró una sensibilidad del 81.82% (IC 64.54-93.02%) y una especificidad del 88.89% (70.84-97.65%), con una exactitud del 85.00% (73.43-92.90%). El VPP fue de 90.00% (75.37-96.36%) y el VPN del 80.00% (65.71-89.30%). Tabla 1.

DISCUSIÓN

En este trabajo encontramos que un sistema automatizado de interpretación de imágenes basado en una RNA, desarrollada por nuestro grupo de investigación tiene una sensibilidad entre 81.53% y 81.83% y especificidad 84.62% y 88.89%, valores altos para tratarse de una primera fase de entrenamiento.

Al interpretar individualmente las imágenes, encontramos dos factores que pudieron haber influido en el funcionamiento de la RNA, el primero fue que los casos de EMD de menor severidad, donde la distorsión de la arquitectura macular está conservada y el engrosamiento retiniano es mínimo, la RNA los podía interpretar como normales como se observa en la figura 2. En la medida en que la RNA sea expuesta a mayor número de imágenes con EMD leve, su propiedad de aprendizaje hará que funcione mejor en la detección de estos casos.

En segundo lugar, producto de esta nueva interpretación individual, encontramos que hay volúmenes de imágenes donde el EMD solo es evidente en algunas de las imágenes que lo componen. Por lo tanto, cuando la RNA analiza cada imagen por separado clasifica como normales imágenes que pertenecen a estudios clasificados como EMD presente. Al modificar la red para interpretar cada conjunto de 5 imágenes como una unidad, hay una tendencia hacia la mejoría del funcionamiento.

En el estudio publicado por Alsaih y cols. en 2017, en el cual utilizaron la base de datos del Singapore Eye Research Institute (SERI) que consta de 32 volúmenes de imágenes (16

con EMD y 16 casos normales), el análisis por una RNA, mostro una sensibilidad del 87.5% y especificidad de 75%.

Schlegl y cols, en 2017 diseñaron una RNA que cuantifica el fluido macular en edema macular de diferentes etiologías (EMD, degeneración macular y oclusiones venosas). Ellos usaron la base de datos del Centro de Lectura de Viena la cual cuenta con 1200 imágenes y reportan una exactitud promedio para la detección y cuantificación de fluido intraretiniano de 94% (IC 91- 97%) y de 92% (IC 86 - 98%) para el líquido subretiniano. En los dos estudios mencionados los resultados del rendimiento de la RNA son similares a los obtenidos en nuestro estudio, por lo cual consideramos que un entrenamiento adecuado las RNA puede ser una herramienta de gran ayuda en el tamizaje de pacientes con DM.

Una limitación de este estudio es el tamaño de la muestra, teniendo en cuenta que el proceso de entrenamiento de la RNA requiere el 70% de la misma lo que reduce de manera considerable las imágenes utilizadas para la fase de prueba. Las RNAs, similar a como lo hace un cerebro animal, tienen un proceso de aprendizaje basado en la experiencia, en la medida en que esta sea expuesta a un mayor número de imágenes, con características más heterogéneas, mejor será el funcionamiento de la misma (8,19)

Las RNAs se proyectan como una tecnología con gran aplicación en la práctica médica. En un futuro cercano se podrán desarrollar estrategias de tamizaje para EMD basadas en imágenes de TCO interpretadas por una RNA, instaladas en poblaciones donde la disponibilidad de especialistas médicos es limitada. Además, en centros de remisión donde los volúmenes de estudios de TCO son muy altos, una clasificación previa a la interpretación

definitiva hecha por el especialista, puede encender alertas y mejorar los tiempos de acceso al tratamiento de los pacientes más críticos.

Podemos concluir que nuestra RNA presenta un buen rendimiento para la identificación de EMD en imágenes de TCO de pacientes con DM. Se requieren estudios adicionales con mayores tamaños de muestra para mejorar la precisión de los resultados.

DIVULGACIÓN

El presente protocolo participó por el premio ACOREV (Asociación Colombiana de Retina y Vítreo) a la investigación 2018 el día 8 de febrero de 2018 y ocupó el segundo lugar. De igual manera, los resultados fueron presentados durante la sesión de trabajos libres en el XXVIII Congreso Nacional e Internacional de Oftalmología el día Jueves 26 de Julio de 2018, dicha presentación implica la publicación del resumen en un volumen especial de la revista de la Sociedad Colombiana de Oftalmología, del cual se adjunta una copia.

REFERENCIAS

1. Yau JWY, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL, Kowalski JW, Bek T, et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 2012 Mar;35(3):556–64.
2. Lobo C, Pires I, Cunha-Vaz J. Diabetic Macular Edema. *Opt Coherence Tomogr*. 2012;32(2):1–21.
3. Cheung N, Mitchell P, Wong TY. Diabetic retinopathy. *Lancet*. 2010;376(9735):124–36.
4. Federación Internacional de Diabetes. Atlas de Diabetes [Internet]. Artículo de la FID. 2015. 160 p. Available from:
http://www.fmdiabetes.org/fmd/des/SP_6E_Atlas_Full.pdf
5. Lee R, Wong TY, Sabanayagam C. Epidemiology of diabetic retinopathy, diabetic macular edema and related vision loss. *Eye Vis (London, England)* [Internet]. 2015;2:17. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26605370>
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4657234>
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4657234&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
6. Ayala Garcia J. La Salud en Colombia: más cobertura pero menos acceso. *Doc Trab sobre Econ Reg Banco la República* ISSN 1692-3715. 2014;45.
7. Bursell SE, Cavallerano JD, Cavallerano AA, Clermont AC, Birkmire-Peters D, Aiello LP, et al. Stereo nonmydriatic digital-video color retinal imaging compared with

Early Treatment Diabetic Retinopathy Study seven standard field 35-mm stereo color photos for determining level of diabetic retinopathy. *Ophthalmology*. 2001 Mar;108(3):572–85.

8. Rodríguez FJ, Ríos OJP, González FA, Gómez FE, Rosenstiehl SM, Ríos HA. Red neuronal en la detección del edema macular diabético en imágenes de fondo de ojo. 2016;
9. Aguirre AH. Introducción a las Redes Neuronales Artificiales. *Rev Mex Ing Biomed*. 2001;22(1):4–11.
10. Madonna R, Balistreri CR, Geng Y-J, De Caterina R. Diabetic microangiopathy: Pathogenetic insights and novel therapeutic approaches. *Vascul Pharmacol*. 2017;90:1–7.
11. Faran AAL, Mousa A, Shamsi HAL, Gaeed AAL, Ghazi NG. SPECTRAL DOMAIN OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY PREDICTORS OF VISUAL OUTCOME IN DIABETIC CYSTOID MACULAR EDEMA AFTER BEVACIZUMAB INJECTION. :1208–15.
12. Cunha-Vaz J. An Integrated Perspective on Diabetic Retinopathy in Type 2 Diabetes. In: World Scientific NEW, editor. *Diabetic Retinopathy*. I. Coimbra-Portugal: World Scientific Publishing Co. Pte. Ltd. All; 2011.
13. Raman R, Ganesan S, Pal SS, Gella L, Kulothungan V, Sharma T. Incidence and Progression of Diabetic Retinopathy in Urban India: Sankara Nethralaya-Diabetic Retinopathy Epidemiology and Molecular Genetics Study (SN-DREAMS II), Report 1. *Ophthalmic Epidemiol* [Internet]. 2017;00(00):1–9. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/09286586.2017.1290257>

14. Hernández C, Simó-Servat A, Bogdanov P, Simó R. Diabetic retinopathy: new therapeutic perspectives based on pathogenic mechanisms. *J Endocrinol Invest*. 2017;0(0):0.
15. Bolster NM, Giardini ME, Bastawrous A. The Diabetic Retinopathy Screening Workflow: Potential for Smartphone Imaging. *J Diabetes Sci Technol* [Internet]. 2015;10(2):318–24. Available from:
<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=pre m&AN=26596630>
<http://sfxhosted.exlibrisgroup.com/cmc?sid=OVID:medline&id=pmid:26596630&id=doi:10.1177/1932296815617969&issn=1932-2968&isbn=&volume=10&issue=2&spage=318&pages=318-24&>
16. Rajalakshmi R, Arulmalar S, Usha M, Prathiba V, Kareemuddin KS, Anjana RM, et al. Validation of smartphone based retinal photography for diabetic retinopathy screening. *PLoS One*. 2015;10(9):e0138285.
17. Kinyoun JL, Martin DC, Fujimoto WY, Leonetti DL. Ophthalmoscopy versus fundus photographs for detecting and grading diabetic retinopathy. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 1992;33(6):1888–93.
18. Gulshan V, Peng L, Coram M, Stumpe MC, Wu D, Narayanaswamy A, et al. Development and Validation of a Deep Learning Algorithm for Detection of Diabetic Retinopathy in Retinal Fundus Photographs. *Jama* [Internet]. 2016;304(6):649–56. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27898976>
19. Gargeya R, Leng T. Automated Identification of Diabetic Retinopathy Using Deep

Learning. Ophthalmology [Internet]. 2017;1–8. Available from:

<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0161642016317742>

20. Srinivasan PP, Kim LA, Mettu PS, Cousins SW, Comer GM, Izatt JA, et al. Fully automated detection of diabetic macular edema and dry age-related macular degeneration from optical coherence tomography images. 2014;5(10):3568–77.
21. Sankar M, Batri K, Parvathi R. Earliest Diabetic Retinopathy Classification Using Deep Convolution Neural Networks. Int J Adv Eng Technol E Int J Adv Engg Tech [Internet]. 2016;466–70. Available from:
<http://www.technicaljournalsonline.com/ijeat/VOL VII/IJAET VOL VII ISSUE I JANUARY MARCH 2016/20167187.pdf>
22. Alsaih K, Lemaitre G, Rastgoo M, Massich J, Sidibe D, Meriaudeau F. Machine learning techniques for diabetic macular edema (DME) classification on SD-OCT images. Biomed Eng Online [Internet]. 2017;16:1–12. Available from:
http://proxy.lib.umich.edu/login?url=https://search.proquest.com/docview/1915251920?accountid=14667%0Ahttp://mgetit.lib.umich.edu/?ctx_ver=Z39.88-2004&ctx_enc=info:ofi/enc:UTF-8&rft_id=info:sid/ProQ%3AAbiotechresearch&rft_val_fmt=info:ofi/fmt:kev:mtx:journal
23. Lee CS, Tying AJ, Drruyter NP, Yue W, Rokem A, Lee AY. Deep-learning based , automated segmentation of macular edema in optical coherence tomography. 2017;8(7):530–3.
24. ElTanboly A, Ismail M, Shalaby A, Switala A, El-Baz A, Schaal S, et al. A computer-

aided diagnostic system for detecting diabetic retinopathy in optical coherence tomography images. *Med Phys*. 2017 Mar;44(3):914–23.

25. Enhuizen FRG V, Inneken BRAMVANG, Iefers BARTL, Rinsven MARKJJPVANG, Ascha S, Auser F, et al. Robust total retina thickness segmentation in optical coherence tomography images using convolutional neural networks. 2017;8(7):794–800.
26. Wong RL, Tsang C, Wong DS, McGhee S, Lam C, Lian J, et al. Are we making good use of our public resources? The false-positive rate of screening by fundus photography for diabetic macular oedema. *Hong Kong Med J* [Internet]. 2017;1–9. Available from: <http://www.hkmj.org/earlyrelease/hkmj166078.htm>
27. Popescu DP, Choo-Smith LP in., Flueraru C, Mao Y, Chang S, Disano J, et al. Optical coherence tomography: Fundamental principles, instrumental designs and biomedical applications. *Biophys Rev*. 2011;3(3):155–69.
28. Keane PA, Sadda SR. Predicting visual outcomes for macular disease using optical coherence tomography. *Saudi J Ophthalmol* [Internet]. 2011;25(2):145–58. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.sjopt.2011.01.003>
29. Ruia S, Saxena S, Ming C, Cheung G, Gilhotra JS, Lai TYY. Spectral Domain Optical Coherence Tomography Features and Classification Systems for Diabetic Macular Edema : 2016;5(5):360–7.
30. Deák GG, Bolz M, Ritter M, Prager S, Benesch T, Schmidt-Erfurth U. A systematic correlation between morphology and functional alterations in diabetic macular edema. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51(12):6710–4.
31. Vujosevic S, Torresin T, Berton M, Bini S, Convento E, Midena E. Diabetic macular

edema with and without subfoveal neuroretinal detachment: two different morphological and functional entities. *Am J Ophthalmol* [Internet]. 2017; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajo.2017.06.026>

32. Perdomo O, Otálora S, González FA, Meriaudeau F, Müller H. OCT-NET: A convolutional network for automatic classification of normal and diabetic macular edema using SD-OCT volumes, in *IEEE International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI 2018)*. ISBI. 2018;
33. Ministerio de Salud. Resolución 8430 de 1993. *Minist Salud y Protección Soc República Colomb*. 1993;1993(Octubre 4):1–19.
34. Schlegl T, Waldstein SM, Bogunovic H, Endstraßer F, Sadeghipour A, Philip A-M, et al. Fully Automated Detection and Quantification of Macular Fluid in OCT Using Deep Learning. *Ophthalmology* [Internet]. 2017;1–10. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0161642017314240>
35. Lee CS, Bs DMB, Msci AYL. Deep learning is effective for the classification of OCT images of normal versus Age-related Macular Degeneration Department of Ophthalmology University of Washington School of Medicine , Seattle WA
Corresponding Author : Aaron Y . Lee Assistant Professor. 2016;

LEYENDA DE TABLA

Tabla 1.

Valores de exactitud de RNA para el diagnóstico de EMD obtenidos en la prueba con imágenes individuales y agrupadas.

1. Intervalos de confianza
2. Valor Predictivo Positivo
3. Valor Predictivo Negativo

LEYENDA DE LAS IMÁGENES

Imagen 1.

Imágenes de OCT de pacientes. Aprendizaje de la RNA en última capa y activación de la información más relevante. Cada grupo de 3 imágenes muestra la imagen de OCT y como OCT-Net resalta con colores la información que considera relevante. Se muestran 4 ejemplos donde se incluyen verdadero negativo esquina superior izquierda, verdadero positivo inferior derecha, falso positivo superior derecha y falso negativo inferior izquierda.

Imagen 2.

Esquema del diseño de OCT-Net. OCT-NET se basa en 4 sub-bloques, que contienen diez capas convolucionales con un número incremental de filtros de 32 a 256 para extraer y aprender diferentes representaciones de datos.

Tabla 1.

	Análisis individual		Análisis por grupos	
	%	IC(1)	%	IC(1)
Sensibilidad	81.53%	74.56 – 87.27%	81.82%	64.54-93.02%
Especificidad	84.62%	77.64 – 90.10%	88.89%	70.84-97.65%
Exactitud	83.00%	78.26 – 87.07%	85.00%	73.43-92.90%
VPP (2)	85.33%	79.73 – 89.59%	90.00%	75.37-96.36%
VPN (3)	80.67%	74.89 – 85.38%	80.00%	65.71-89.30%

Imagen 1.

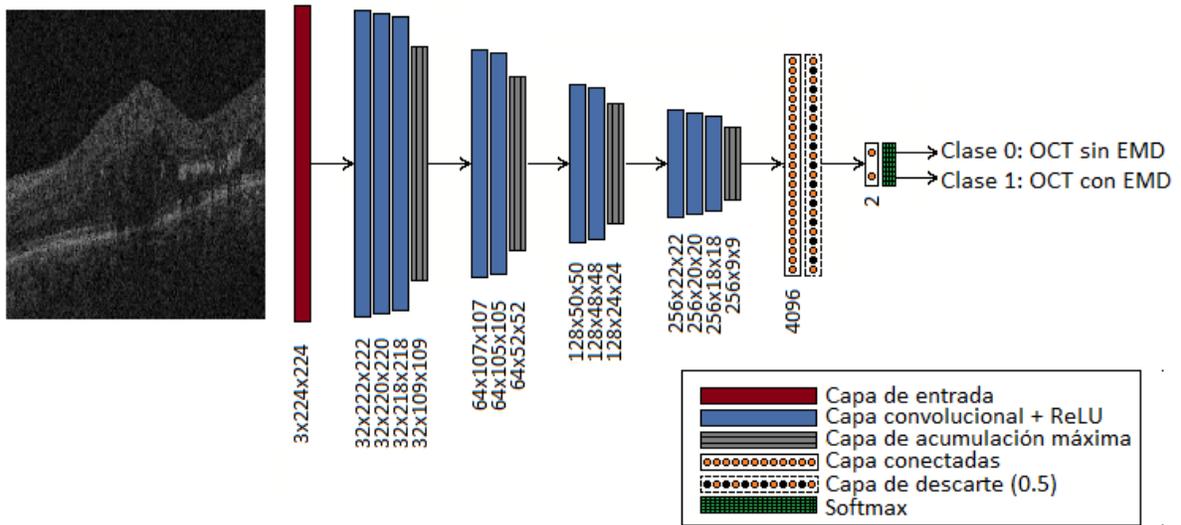
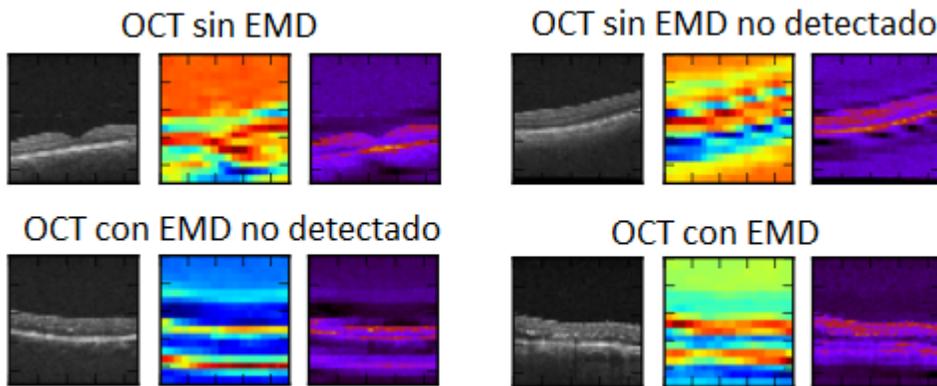


Imagen 2.





COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN



Bogotá, 11 de diciembre de 2017
CEI316/2017

Doctores
CARLOS M. PINILLA, SHIRLEY ROSENSTIEHL, FLOR EDITH GÓMEZ, FRANCISCO RODRÍGUEZ
Ingeniero
OSCAR PERDOMO
Investigadores
FUNDACION OFTALMOLÓGICA NACIONAL
Bogotá D.C.

Protocolo: Red neuronal artificial para la detección de edema macular diabético en imágenes de Tomografía de Coherencia Óptica en la Fundación Oftalmológica Nacional
Ref. Aprobación Protocolo

Apreciados Doctores:

Hemos recibido su comunicación del 06 de diciembre de 2017, con la que presenta para revisión y aprobación del CEI de la Fundación Oftalmológica Nacional, el protocolo en referencia.

Le informo que el Comité de Ética en Investigación de la Fundación Oftalmológica Nacional fue notificado. Luego de realizada la presentación de este estudio en la sesión del jueves 07 de diciembre de 2017, según consta en el Acta No.169, el CEI dio APROBACIÓN al protocolo.

Cordialmente,

MARÍA TERESA DAZA, MD.
Presidente CEI – FON