

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BAJA CALIFORNIA

FACULTAD DE INGENIERÍA

MAESTRIA Y DOCTORADO EN CIENCIAS E INGENIERIA



**“DETECCIÓN DE BIOMARCADORES Y CLASIFICACIÓN DE
RETINOPATÍAS ASISTIDA POR TÉCNICAS DE APRENDIZAJE
PROFUNDO”**

TESIS

**PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRO INGENIERO**

PRESENTA:

ING. PAUL ALEXANDER MEZA ZAZUETA

DIRECTOR DE TESIS:

DR. JUAN CARLOS GARCÍA GALLEGOS

MEXICALI, BAJA CALIFORNIA A 15 DE JUNIO DEL 2023

DEDICATORIA

A mi madre.

Quien, con su dedicación, esfuerzos, sacrificios y, sobre todo, por el amor incondicional que me has entregado desde que soy apenas una idea, hoy soy quien soy y espero estes muy orgullosa de mí. Por ser el pilar central de mi vida, te estaré eternamente agradecido y espero un día ser un gran padre y maestro como tú lo eres.

AGRADECIMIENTOS

A mi madrina, por ver por mí todos mis años, esforzándote y sacrificándote por mí y ser mi segunda madre, este logro es también tuyo y espero estes tan orgullosa como yo.

A mi primo, Fernando por ser mi mayor motivación para convertirme en una mejor persona.

A mi padrino por ser una figura de apoyo y un consejero durante todos mis años.

A mi padrastro, por su guía y apoyo en mi desarrollo académico y personal.

A toda mi familia, quienes pese a no ver su nombre explícitamente (y seguramente reprochan mientras leen esto) por su apoyo, amor y guía, todos y cada uno de ustedes son una enseñanza y parte fundamental de mi vida.

A Michelle, por ser mi inspiración y darme razón para superarme y por apoyarme incondicionalmente en las buenas y las malas y sobre todo las noches en vela trabajando, este y todos mis logros son tuyos también.

A mis amigos y colegas, por tantas noches de estudio, buenos ratos a su lado, enseñanzas, experiencias y por su cariño y amistad les agradezco y los llevo a todos en mi corazón.

AGRADECIMIENTOS

A mi Asesor, el Dr. Juan Carlos Gallegos por sus enseñanzas y apoyo para empezar y terminar este viaje. Espero en este trabajo logre plasmar todo lo que me ha enseñado desde la licenciatura y que mi crecimiento académico vea reflejado todo su esfuerzo y dedicación como docente.

A mis profesores de la carrera de Bioingeniería, específicamente a los profesores Dr. Roberto López Avitia, Dra. Mónica Soto Tapiz y Dra. Angelica López Izquierdo sus enseñanzas y apoyo han sido fundamentales para mi desarrollo personal y académico, sobre todo por ser un gran ejemplo a seguir, espero estén orgullosos de su alumno.

A mis profesores del posgrado especialmente al Dr. Marcos Coronado, al Dr. Alexis Acuña y al Dr. Rafael Villa por ser excelentes profesores y haber sido claves en mi desarrollo académico.

Agradezco plenamente el apoyo de todos aquellos quienes formaron parte de esta experiencia y todas mis demás etapas de formación, por sus enseñanzas, apoyo, disposición y consideración serán una parte de mi vida que habre de llevar por siempre.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen al Laboratorio Nacional de Supercómputo del Sureste de México (LNS), perteneciente al padrón de laboratorios nacionales CONACYT, por los recursos computacionales, el apoyo y la asistencia técnica brindados.

The authors thankfully acknowledge computer resources, technical advice and support provided by Laboratorio Nacional de Supercómputo del Sureste de México (LNS), a member of the CONACYT network of national laboratories.

A su vez los autores agradecen el apoyo brindado por la clínica iVision y el Dr. Roberto Elizalde Fuentes por su disposición y enseñanza en el tema de Retinopatía Diabética y Examen de Fondo de Ojo, así como su disponibilidad para llevar más allá este proyecto.

RESUMEN

La proliferación de la ceguera es una problemática de interés nacional y mundial, según datos de la OMS, en el mundo hay al menos 2,200 millones de personas con deterioro de la visión lo cual representa una disminución significativa en la calidad de vida de la población adulta. Enfermedades como el *Glaucoma*, la *Diabetes*, la *Hipertensión* y la *Degeneración Macular Asociada a la Edad (DMAE)* son afecciones que si son tratadas a tiempo pueden revertir o reducir el grado de pérdida de visión, de lo contrario el paciente perderá la visión gradualmente hasta llegar a la ceguera. El diagnóstico presuntivo y la atención constante son factores clave para atender y controlar esta problemática que puede tener como consecuencia la pérdida de la visión de un alto porcentaje de la población. En la tarea del diagnóstico y seguimiento de estas enfermedades denominadas *retinopatías* es crucial llevar a cabo exámenes de la retina, los cuales pueden denotar significativamente una evolución de alguna patología. El presente trabajo de tesis se enfoca en tratar la problemática planteada mediante la automatización del diagnóstico de retinopatías mediante algoritmos de *Deep Learning* que son algoritmos computacionales buscan emular el juicio y análisis que puede entregar un humano haciendo uso del razonamiento cognitivo. La metodología propuesta para esta tesis consiste en detectar los signos de enfermedad y extraer esa información para obtener una clasificación del grado de enfermedad de acuerdo a la literatura médica. El sistema propuesto compuesto de una etapa de segmentación y otra de clasificación, obtuvo una exactitud de 88% y una sensibilidad de 97.29% en la detección de retinopatía diabética de la base de datos diaretdb0.

ABSTRACT

The proliferation of blindness is a worldwide problem, according to WHO data, in the world there are at least 2.2 billion people with impaired vision, which represents a significant decrease in the quality of life of the adult population. Diseases such as Glaucoma, Diabetes, Hypertension and Age-Related Macular Degeneration (AMD) are conditions that, if treated in time, can reverse or reduce the degree of vision loss, otherwise the patient will gradually lose vision until reaching blindness. The presumptive diagnosis and constant attention are key factors to address and control this problem that can result in high rates of vision loss among the global population. In the task of diagnosing and monitoring these diseases called retinopathies, it is crucial to carry out retinal examinations, which can significantly denote an evolution of some pathology. This thesis work focuses on dealing with the problem by automating the diagnosis of retinopathies through Deep Learning algorithms, that are computational algorithms who seek to emulate the judgment and analysis that a human can deliver using cognitive reasoning. The methodology proposed for this thesis consists of detecting the signs of disease and extracting this information about it to obtain a classification of the degree of disease according to the medical literature. The proposed system, composed of a segmentation stage and a classification stage, obtained an accuracy of 88% and a sensitivity of 97.29% in the detection of diabetic retinopathy from the diaretdb0 database.

Índice General

Dedicatoria	I
Agradecimientos.....	II
Resumen	III
Abstract	IV
Índice General	V
Índice de Figuras	VI
Índice de Tablas	VII
Acrónimos	VIII

Capítulo 1. Introducción

1.1 Antecedentes	1
1.1.1 Panorama general de la salud visual en el mundo.....	1
1.1.1.1 Edad como factor clave de la salud visual.....	2
1.1.1.2 Diabetes como factor de riesgo de la salud visual.....	4
1.1.1.3 Miopía y complicaciones	5
1.1.1.4 Implicaciones Socioeconómicas	6
1.1.2 Panorama de la salud visual en el México	6
1.1.2.1 Cataratas	7
1.1.2.2 Diabetes y retinopatía diabética.....	10
1.1.2.3 Complicaciones por Miopía.....	14
1.1.2.4 Envejecimiento y Degeneración Macular.....	14
1.1.2.5 Glaucoma y otras afecciones	15
1.2 Justificación	16
1.3 Hipótesis	20
1.4 Objetivos	21
1.4.1 Objetivo general.....	21
1.4.2 Objetivos específicos	21

1.5 Alcance.....	21
1.6 Limitaciones	22
1.7 Estrategia de investigación	22
1.8 Métodos Científicos	22
1.9 Estructura de la tesis.....	23

Capítulo 2. Marco Teórico

2.1 Visión	25
2.2 El Ojo Humano.....	26
2.2.1 Anatomía del Ojo Humano.....	26
2.2.2 Retina	26
2.2.2.1 Células de la Retina.....	27
2.2.2.2 Capas de la Retina.....	29
2.2.2.3 Estructuras de la Retina	30
2.3 Examen de Fondo de Ojo (Oftalmoscopia).....	32
2.3.1 Retinografías.....	32
2.3.2 Retinografo	34
2.4 Retinopatías.....	35
2.4.1 Retinopatía Diabética.....	35
2.4.2 Glaucoma.....	37
2.4.3 Degeneración Macular Asociada a la Edad	39
2.4.4 Degeneración Macular Miópica	40
2.4.5 Retinopatía Hipertensiva.....	41
2.5 Biomarcadores en Retinografías	42
2.5.1 Relación Artero Vénular (AVR) y Corte Arteriovenoso	42
2.5.2 Exudados Duros.....	44
2.5.3 Exudados Suaves (Manchas Algodonosas)	44
2.5.4 Microaneurismas	45
2.5.5 Hemorragias Retinianas.....	46

2.5.6 Relación Disco-Copa.....	46
2.6 Procesamiento Digital de Imagen.....	48
2.6.1 Segmentación de Imagen.....	49
2.7 Inteligencia Artificial.....	49
2.7.1 Aprendizaje Automático (Machine Learning)	50
2.7.1.1 Aprendizaje supervisado.....	50
2.7.1.2 Aprendizaje no supervisado	51
2.7.2 Redes Neuronales Artificiales (ANN)	51
2.7.2.1 Aumento de datos.....	52
2.7.2.2 Funciones de activaciones	52
2.7.2.3 Tasa de Aprendizaje	53
2.7.2.4 Épocas	53
2.7.2.5 Tamaño de Lote	53
2.7.2.6 Optimizador	53
2.7.2.7 Función de Perdida	53
2.7.3 Aprendizaje Profundo (Deep Learning)	55
2.7.4 Redes Neuronales Convolucionales (CNN)	55
2.7.4.1 Kernel.....	56
2.7.4.2 Capa de Convolución.....	56
2.7.4.3 Capa de Agrupación (Pooling)	57
2.7.4.3 Capa totalmente conectada (Fully Connected).....	58

Capítulo 3. Metodología

3.1 Adquisición de Imágenes	60
3.2 Preprocesamiento.....	61
3.3 Segmentación de Imagen	61
3.3.1 ResNet50.....	62

3.3.2 U-Net	62
3.3.3 VGG16.....	63
3.4 Materiales y herramientas	64
3.4.1 Hardware	64
3.4.2 Software (Marcos de Trabajo)	64
3.4.3 Métricas de evaluación.....	64
3.4.3.1 Matriz de confusión	64
3.4.3.2 F1 Score.....	65
3.4.3.3 ROC Curve	65
3.4.3.4 Índice de Jaccard (IoU)	66

Capítulo 4. Segmentación de Imagen

4.1 Segmentación de Vasculatura Retiniana	67
4.1.1 Adquisición de imágenes	68
4.1.2 Preprocesamiento.....	68
4.1.3 Hiperparámetros	69
4.1.3.1 Partición de datos	69
4.1.3.2 Función de activación	69
4.1.3.3 Épocas	69
4.1.3.4 Tasa de Aprendizaje	69
4.1.3.5 Tamaño de Lote	69
4.1.3.6 Optimizador	69
4.1.4 Segmentación por U-Net de Vasculatura Retiniana.....	69
4.1.4.1 Resultados Segmentación Binaria Total	69
4.1.4.2 Resultados Segmentación Binaria Venas.....	70
4.1.4.3 Resultados Segmentación Binaria de Arterias	71
4.2 Segmentación de Papila Óptica	71
4.2.1 Adquisición de imágenes.....	72

4.2.2 Preprocesamiento	72
4.2.3 Hiperparámetros	72
4.2.3.1 Partición de datos	72
4.2.3.2 Función de activación	72
4.2.3.3 Épocas	73
4.2.3.4 Tasa de Aprendizaje	73
4.2.3.5 Tamaño de Lote	73
4.2.3.6 Optimizador	73
4.2.4 Segmentación por U-net.....	73
4.2.4.1 Resultados Segmentación	73
4.3 Conteo de Lesiones (Manchas algodonosas, Exudados, Hemorragias, Microaneurismas)	74
4.3.1 Adquisición de imágenes.....	74
4.3.2 Preprocesamiento	75
4.3.3 Hiperparámetros	76
4.3.3.1 Partición de datos.....	76
4.3.3.2 Función de activación	76
4.3.3.3 Épocas	76
4.3.3.4 Tasa de Aprendizaje	76
4.3.3.5 Tamaño de Lote.....	76
4.3.3.6 Optimizador	76
4.3.4 Segmentación por U-net.....	76
4.3.4.1 Resultados Segmentación	76
4.4 Discusión de Resultados	77
Capítulo 5. Clasificación de Retinopatías	
5.1 Clasificación de imágenes por redes neuronales convolucionales	78
5.1.1 Bases de datos.....	78
5.1.1.1 Messidor	78
5.1.1.2 Diaretdb0/Diaretdb1.....	79

5.1.1.3 DRIONS-DB	80
5.1.1.4 ODIR-5k.....	80
5.1.2 Preprocesamiento de imagen.....	80
5.1.3 Redes Neuronales Convolucionales	80
5.1.3.1 Hiperparámetros	80
5.1.3.2 Particiones de Entrenamiento y Validación	81
5.1.4 Resultados.....	81
5.2 Clasificación de Retinopatías por Biomarcadores.....	81
5.2.1 Extracción de Biomarcadores	82
5.2.2 Métodos de para predicción.....	82
5.2.3 Resultados.....	82
5.3 Discusión de Resultados	83
Capítulo 6. Conclusión	
6.1 Conclusión	84
6.2 Aportaciones	85
6.3 Trabajo futuro.....	85
Referencias.....	87

Índice de Figuras

Fig. 1: Estimaciones mundiales del número de personas afectadas por afecciones oculares..	2
Fig. 2: Prevalencia de la Degeneración Macular Asociada a la Edad	3
Fig. 3: Proyección de la prevalencia de Diabetes en los años 2020 a 2045.....	4
Fig. 4: Proyecciones de la prevalencia de Degeneración Macular Miópica a nivel global por grupos de edad en los años 2000 y 2050	5
Fig. 5: Prevalencia de la pérdida de visión en México de 1990 a 2020	7
Fig. 6: Prevalencia de la pérdida de visión por cataratas en distintas regiones del mundo.....	8
Fig. 7: Prevalencia cruda de la pérdida de visión por Cataratas en Latinoamérica Central..	10
Fig. 8: Prevalencia cruda de diabetes en México en 2018 por género y edad.....	11
Fig. 9: Prevalencia cruda de diabetes en México de 2000 a 2045.....	12
Fig. 10: Prevalencia de la diabetes en la población mayor a 20 años en los Estados Unidos Mexicanos por entidad Federativa en el año 2018	13
Fig. 11: Prevalencia cruda de Errores Refractivos en el periodo de 1990-2020 en América Latina.....	14
Fig. 12: Esperanza de vida en México de 1950 a 2050.....	15
Fig. 13: Prevalencia de las distintas afectaciones visuales en la región de América Latina Central en los periodos de 1990 a 2020	16
Fig. 14: Un modelo típico jerárquico de retroalimentación	25
Fig. 15: Sección del ojo humano	26
Fig. 16: Fotografía de fondo de ojo (retina humana)	27
Fig. 17: Células y capas de la retina humana.....	30
Fig. 18: Estructuras de la retina	30
Fig. 19: Ilustración de Neovascularización.....	31
Fig. 20: Retinografía individual y montaje	33
Fig. 21: Desprendimiento de retina regmatógeno superotemporal derecho.	34
Fig. 22: Retinografo Zeiss Fundus Flash	34
Fig. 23: Retinografía de retinopatía diabética moderada	36
Fig. 24: Retinografía de retinopatía diabética proliferativa	36

Fig. 25: Tres casos de Nervio Óptico	38
Fig. 26: Retinografías de dos casos con DMAE.....	39
Fig. 27: Fondo de ojo miópico con hemorragias subretinianas	40
Fig. 28: Retinopatía Hipertensiva grado 1	41
Fig. 29: Análisis de la relación artero de un ojo con RD.....	43
Fig. 30: Medición de corte arteriovenoso por medio de herramientas digitales.....	43
Fig. 31. Retina con exudados duros.	44
Fig. 32. Retina con exudados suaves.	45
Fig. 33. Imagen de fondo de ojo con aneurisma	46
Fig. 34. Imagen de fondo de ojo con hemorragia intraretiniana	46
Fig. 35. Medición de RCD vertical.	47
Fig. 36. Características de una imagen digital.	48
Fig. 37. Segmentación de un fémur NUMERO DE IMAGEN REPETIDO.....	49
Fig. 38. Clasificación de dos clases dispersas por la relación entre dos variables	50
Fig. 39. Imagen de clasificación de KNN.....	51
Fig. 40. Modelo de red neuronal multicapa que emula las conexiones neuronales.	52
Fig. 41. Arquitectura de una CNN.	55
Fig. 42. Multiplicación de Kernel por Matriz de entrada.	56
Fig. 43. Ejemplo de Convolución	57
Fig. 44. Ejemplo de pooling	58
Fig. 45. Metodología propuesta para sistema de clasificación y segmentación	59
Fig. 46. Preprocesamiento de retina	61
Fig. 47. Arquitectura de ResNet50.....	62
Fig. 48. Arquitectura de U-Net. NUMERO DE IMAGEN REPETIDO	63
Fig. 49. Arquitectura de VGG16.	63
Fig. 50. Matriz de confusión NUMERO DE IMAGEN REPETIDO.....	64
Fig. 51. Imágenes de RITE dataset de izquierda a derecha.....	68
Fig. 52: Imágenes extraídas de izquierda a derecha.....	68

Fig. 53: Imagen original (izquierda); Imagen segmentada manualmente segmentada por un experto (centro); Resultado de Segmentación por U-Net (Derecha)	70
Fig. 54: De izquierda a derecha: Imagen Original; Imagen AV de RITE ; Extracción de Venas.....	70
Fig. 55: De izquierda a derecha: Imagen Original; Imagen AV de RITE ; Extracción de.....	71
Fig. 56: Imagen Original (Izquierda) e Imagen Segmentada Manual (Derecha)	72
Fig. 57: De izquierda a derecha Imagen Original; Imagen Segmentada Manualmente del conjunto de datos REFUGE2; Segmentación de copa óptica por U-Net	73
Fig. 55: Retinografía de paciente diabético con múltiples lesiones.	75
Fig. 56: Segmentación manual de Exudados Blandos, Puntos Rojos, Hemorragias y Exudados Duros de la base de datos Diaretdb1.	76

Índice de Tablas

Tabla I: Escala de severidad de Retinopatía Diabética de la IRCD.....	37
Tabla II: Clasificación de Retinopatía Hipertensiva de Keith, Wagener y Barker.....	41
Tabla III: Bases de datos de Imágenes de fondo de ojo.....	60
Tabla IV: Resultados de Segmentación Binaria de Vasculatura	70
Tabla V: Resultados de Segmentación Binaria de Venas.....	70
Tabla VI: Resultados de Segmentación Binaria de Arterias.....	71
Tabla VII: Resultados de Segmentación Copa y Disco	73
Tabla VIII: Resultados de Segmentación para lesiones con U-Net.....	77
Tabla IX: Ejemplo de presentación de datos de Messidor.....	79
Tabla X: Resultados de Clasificación.....	81
Tabla XI: Resultados de Extracción de Biomarcadores	82
Tabla XII: Resultados de Clasificación de Biomarcadores	82

Acrónimos

RD – Retinopatía Diabética

RH – Retinopatía Hipertensiva

IA – Inteligencia Artificial

ML – Machine Learning – Aprendizaje automático

DL – Deep Learning – Aprendizaje profundo

ANN – Artificial Neural Network – Red Neuronal Artificial

CNN – Convolutional Neural Network – Red Neuronal Convolutacional

DCNN – Deep Convolutional Neural Network – Red Neuronal Convolutacional Profunda

PDI – Procesamiento Digital de Imágenes

UWF – Ultra Wide Field – Campo Ultra Amplio

OMS – Organización Mundial de la Salud

DMAE – Degeneración Macular Asociada a la Edad

EMD – Edema Macular Diabética

DMM – Degeneración Macular Miópica

FDA – Federal Drug Administration

RDC – Relación Disco-Copa

AVR – Relación Artero-Vénular

MA – Microaneurisma

Capítulo 1

Introducción

En este primer capítulo se presentan las principales ideas que serán desarrollados en este trabajo de tesis. Se definirán los conceptos claves para la comprensión del objeto de estudio como lo son la retina y las patologías que se presentan en la misma y su importancia e impacto en el mundo y la sociedad mexicana, así como las herramientas que se propondrán para dar una respuesta a las necesidades de la población en cuestión de salud visual.

1.1 Antecedentes

La visión es el sentido de mayor importancia para el ser humano, ya que permite su correcto desarrollo, brindando una herramienta clave para su interacción con el mundo que le rodea. La vista nos posibilita realizar actividades como el reconocimiento del entorno que nos rodea, la lectura, la coordinación y el equilibrio de todos nuestros movimientos, por lo tanto, resulta sin duda alguna, el sentido más importante para cualquier persona por su importancia en la independencia y desarrollo de cada persona a nivel personal e interpersonal, teniendo un impacto crucial en la formación académica y participación de la población en la fuerza laboral que, con la utilización de cada vez más medios digitales y visuales como medios de comunicación y herramientas de trabajo, la visión cobra cada vez mayor relevancia para la integración de las personas en el mundo laboral.

La salud visual resulta no ser una preocupación particular o exclusiva de un sector de la población puesto que el deterioro de la misma puede presentarse en cualquier individuo en distintas etapas de la vida. La pérdida parcial o total de la vista resulta en una pérdida de la autonomía de una persona y esto tiene como consecuencias perdidas en la fuerza laboral de cualquier entidad.

1.1.1 Panorama general de la salud visual en el mundo

La pérdida de la visión tiene una prevalencia mundial estimada en 2,200 millones, de los cuales 1,000 millones de estos casos pueden o pudieron haber tenido un tratamiento para evitar o corregir el deterioro de su vista, de estos 510 millones tienen problemas para ver de cerca, 258 millones tienen discapacidad visual leve, 295 millones tienen una discapacidad visual de moderada a grave y 43 millones de personas tienen ceguera. [1]

En la figura 1 se muestran los casos crudos de incidencia de las enfermedades con mayor prevalencia a nivel global.

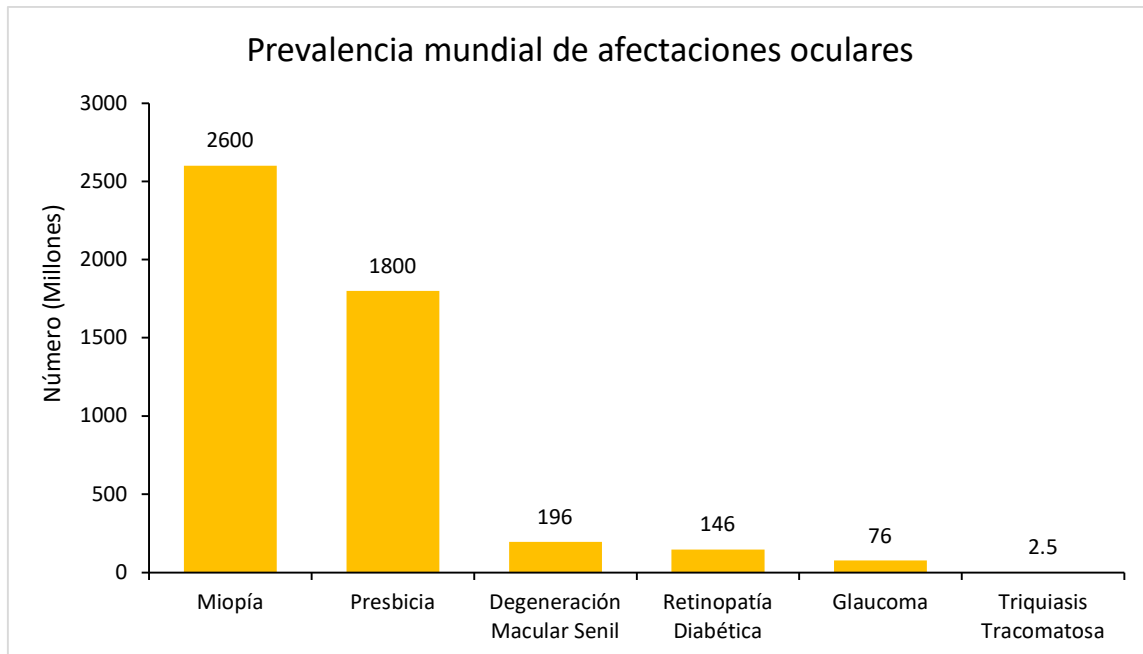


Fig. 1. Estimaciones mundiales del número de personas afectadas por afecciones oculares Gráfica por el autor, adaptado de [2]

1.1.1.1 Edad como factor clave de la salud visual

Los principales factores de riesgo de la pérdida de la visión se derivan del estado físico y de salud general de las personas siendo la edad, el estilo de vida, dieta y enfermedades sistémicas son factores cruciales en la prevalencia de las enfermedades de la vista. El envejecimiento tiene como consecuencia una degeneración del estado general de salud de las personas, haciéndolos más susceptibles al desarrollo de patologías como las cataratas, la presbicia, la degeneración macular asociada a la edad y el glaucoma se presentan con mayor frecuencia en las personas mayores a los 50 años los cuales presentan una incidencia del 73% del total de casos de pérdida de visión. [2], [4]

La edad es un factor determinante ya que de acuerdo a proyecciones de las naciones unidas la población crecerá hasta alcanzar los 9.7 mil millones y la población mayor de 65 años será de más de 1,600 millones de personas y mayores a 80 años con un total de 420 millones para el año 2050, esto significa que la población requerirá de más servicios y atención para cubrir sus necesidades y así evitar altas tasas de pérdida de visión. [2], [4], [5].

La Degeneración Macular Asociada a la Edad (DMAE) o Degeneración Macular Senil es responsable del 7-8% del total de casos de ceguera a nivel mundial y es la causa más común en países desarrollados, y su prevalencia está relacionado con el envejecimiento de la población. Se proyectó que para el año 2020 había un total de 196 millones de pacientes con DMAE y que para el año 2040 esta aumentaría hasta alcanzar 288 millones. [6]

En la figura 2 puede observarse la prevalencia de la DMAE en sus dos etapas en diferentes regiones del mundo, se muestra una mayor incidencia para la etapa temprana cada 10 años a partir de los 45 años de edad y por el contrario la DMAE tardía muestra una prevalencia exponencial una vez superados los 65 años de edad siendo entonces estos momentos clave para realizar una intervención temprana y así evitar altas tasas de discapacidad visual y ceguera consecuencia de la DMAE.

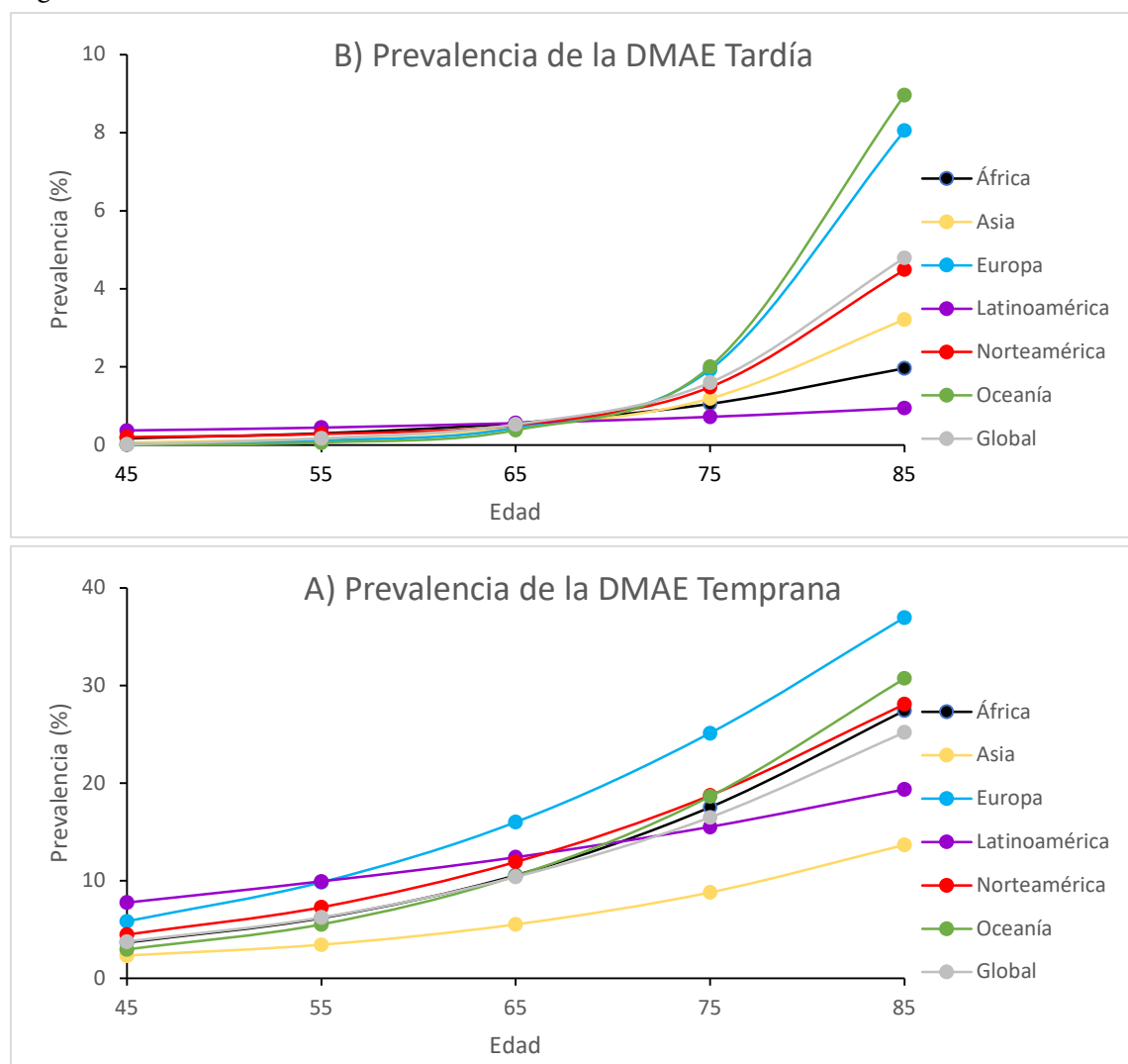


Fig. 2. Prevalencia de la Degeneración Macular Asociada a la Edad. Gráfica por el autor, adaptado de [6]

1.1.1.2 Diabetes como factor de riesgo de la salud visual

Enfermedades como la diabetes han tenido un incremento significativo en los últimos años pasando de 151 millones de personas que la padecían en el año 2000 a más del triple de esta cantidad con 537 millones de adultos de entre 20 y 79 años con diabetes en el año 2021 que, para el 2045 se espera esta cifra alcance los 783 millones de personas según la Federación Internacional de Diabetes. [6]

De acuerdo al último informe sobre la visión realizado en 2019 por la OMS se estiman que hay aproximadamente 146 millones de personas padeciendo de retinopatía diabética. [2]

Para 2020 la prevalencia de la retinopatía diabética a nivel mundial era del 22.27% de retinopatía diabética, 6.17% para retinopatía diabética que amenaza la visión y 4.07% de todos los casos de diabetes presentarían un edema macular clínicamente significativo. Estas cifras representan 103.12 millones, 28.54 millones y 18.83 millones de casos que aumentarían a 160.5 millones, 44.82 millones y 28.61 millones de casos respectivamente para el año 2045. En la figura 3 se puede observar una comparativa de las proyecciones del año 2020 y 2045 de la situación de la diabetes y las complicaciones visuales derivadas de esta enfermedad destacando la mayor incidencia de retinopatía diabética. [7]

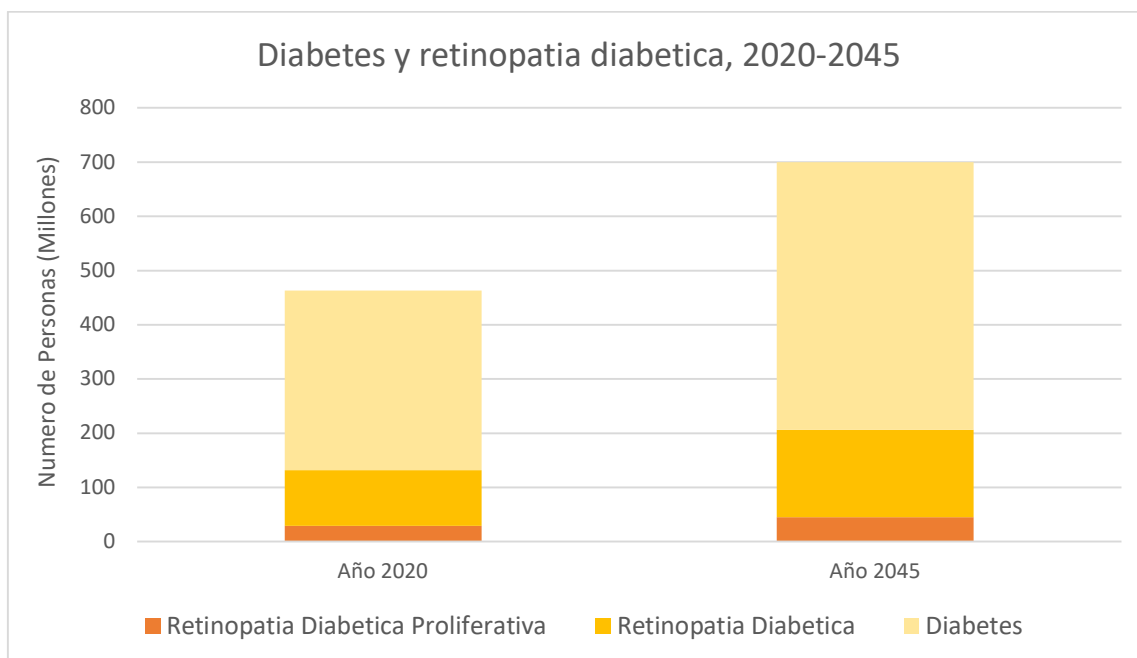


Fig. 3. Proyección de la prevalencia de Diabetes en los años 2020 a 2045. Gráfica por el autor, adaptado de [8]

1.1.1.3 Miopía y complicaciones

Se estima que desde el año 2015 alrededor del 23% de la población mundial padece de miopía y existen estimaciones que para el año 2050 el 50% de los humanos padecerán de miopía como resultado de múltiples cambios en el estilo de vida. Dentro de las complicaciones consecuencia de la miopía una de las más graves es la degeneración macular miópica (DMM), la cual resulta en un desgarro de la macula por la elongación progresiva del globo ocular. La DMM tiene una prevalencia de 10 millones de personas para el año 2015, de los cuales 3.3 millones eran ciegos. Se estima que el número de pacientes con DMM aumentaría a 55.7 millones con un total de 18.5 millones en ceguera total. [9]

La prevalencia de la DMM en el mundo, la incidencia de la ceguera y discapacidad visual debido a miopía y alta miopía se incrementará de manera significativa si no se realizan esfuerzos que busquen reducir el desarrollo y progreso de la miopía. En la figura 4 se observa una proyección de la ceguera consecuencia de la DMM por grupo de edad para los años 2000 y 2050 viendo un aumento significativo a todas edades. [9]

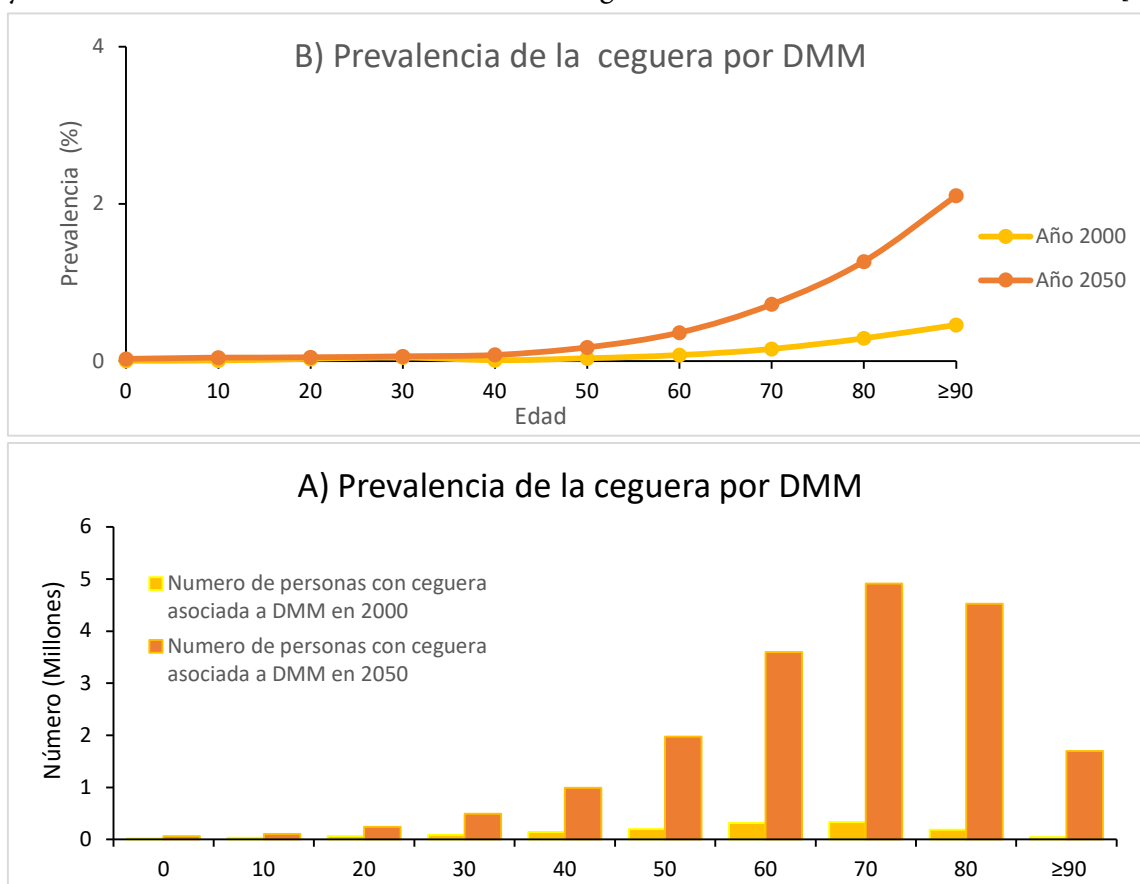


Fig. 4. Proyecciones de la prevalencia de Degeneración Macular Miópica a nivel global por grupos de edad en los años 2000 y 2050. Gráfica por el autor, adaptado de [9]

1.1.1.4 Implicaciones Socioeconómicas

Las consecuencias de la pérdida de visión resultan en un problema tanto como para quienes las padecen como para sus familias, llegan a afectar la economía familiar y la productividad a nivel mundial con pérdidas que alcanzan los \$ 410,000 millones de dólares estadounidenses anuales ya que las personas con ceguera o discapacidad moderada o grave tienden a reducir su empleabilidad en un 30.2%. [10]

En contraste a las desorbitantes pérdidas por la disminución de la productividad el costo de atender las cataratas y los errores de refracción no tratados a nivel mundial se estima en \$ 24,800 millones de dólares comprendido en un grupo de aproximadamente 771 millones de personas y representando una solución con un beneficio directo para el bienestar de la población mundial y aunado a esto un beneficio económico para los países por la inclusión de las personas al mundo laboral con un aumento de la productividad relativa del 22%. El resto de la población con deterioro visual tienen su origen en un padecimiento distinto, siendo las afectaciones más destacables la retinopatía diabética, la degeneración macular, el glaucoma y el resto de los casos derivan de otras enfermedades. Las tres enfermedades mencionadas previamente tienen una afección directa en la retina la cual solo puede ser inspeccionada por un oftalmólogo o retinólogo mediante un examen de fondo de ojo y para esto se requiere de un alto nivel de especialidad y de instrumental y en un análisis más profundo se requiere de equipos especializados conocidos como Retinografo para la realización de una foto de fondo de ojo o un Tomógrafo de Coherencia Óptica para realizar un examen de OCT. [2]

El presente trabajo se centrará en el análisis de las afectaciones que requieren de un diagnóstico de la retina siendo las afectaciones más relevantes la retinopatía diabética, degeneración macular (DMAE y DMM) y glaucoma.

1.1.2 Panorama de la Salud Visual en México

De acuerdo el censo del INEGI “Población con discapacidad o limitación en la actividad cotidiana por entidad federativa y tipo de actividad realiza según sexo, 2020” dentro de las personas que tienen un problema para “Ver aun usando lentes” hay 8,974,853 de personas con limitación y 2,691,338 con discapacidad. [11]

De acuerdo al informe *Dia Mundial de la Visión* emitido por la secretaria de salud del estado de Puebla: Se calcula que entre 40 y 50% de los casos de ceguera en México se generan por cataratas, sobre todo senil, seguida de accidentes y enfermedades que desencadenan falta de

visión como retinopatía diabética (20 a 30%), glaucoma (15 a 25%), desprendimiento de retina (6%), miopía degenerativa (5%) y malformaciones congénitas (4%), entre otras. En países en desarrollo, la prevalencia de ceguera es de 26% en los de 85 años y más, 10% en el grupo de 75 a 84 años, 4.5% en el de 65 a 75 años y 2% en el de 0 a 20 años. [12]

En la figura 5 se puede observar la prevalencia cruda de la pérdida de visión en México en los periodos de 1990 a 2020. Es destacable como la prevalencia ha incrementado de un 8.57% a un 12.15% en 30 años.

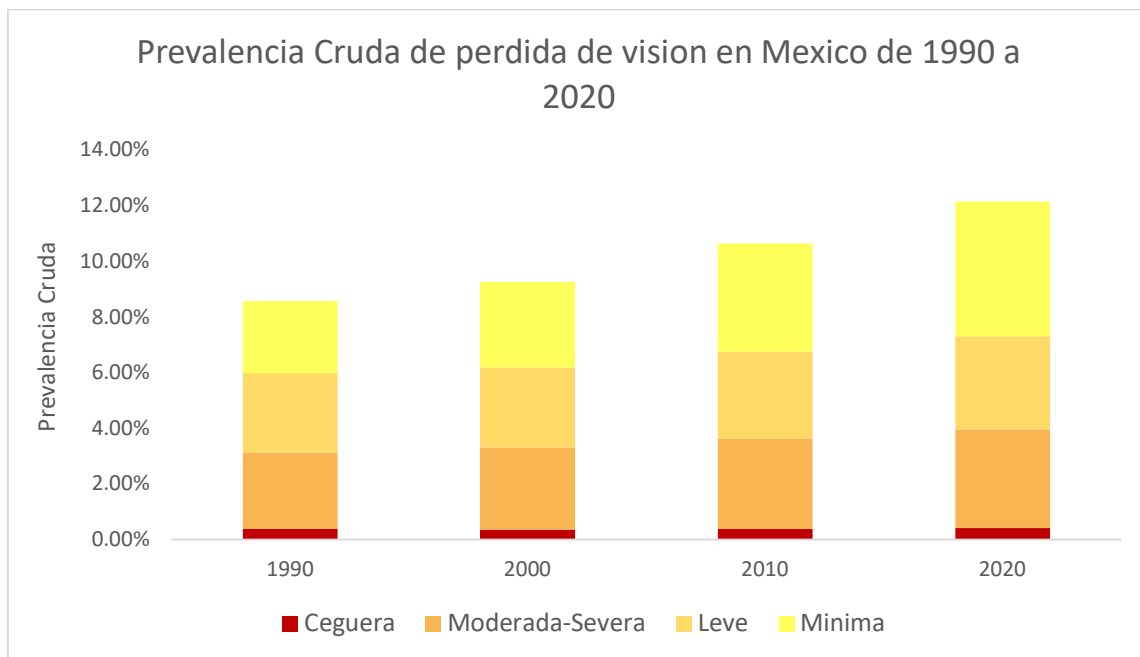


Fig. 5. Prevalencia de la pérdida de visión en México de 1990 a 2020. Gráfica por el autor, adaptado de [3]

1.1.2.1 Cataratas

Las cataratas son la principal causa de discapacidad visual en México y otras economías emergentes, esta enfermedad afecta mayormente a personas mayores de 50 años y siendo la edad el principal factor de riesgo no reversible. El género femenino tiene un mayor riesgo de desarrollar cataratas a la vez que cuenta con un menor acceso a tratamiento y cirugía. En México hay solamente 2 estudios sobre la estimación de la ceguera evitable los cuales fueron realizados en Nuevo León (2006) y Chiapas (2010). Para Nuevo León se presenta una prevalencia de ceguera en personas de 50 años o mayores del 1.53%, donde el 48% de los encuestados padecían de cataratas. Para el caso de Chiapas la prevalencia de la ceguera en adultos mayores a 50 años fue de 2.3%, atribuyéndose el 63% del total de casos a cataratas. [13]

De acuerdo a los datos recabados por la Agencia Internacional para la Prevención de la Ceguera (IAPB por sus siglas en inglés) la región de Latinoamérica Central que comprende una población 259 millones de personas distribuidas en México y otros 8 países de Centro y Sur América. Se proyecta que para esta región la prevalencia de la pérdida de visión por cataratas en adultos mayores a 50 años es de 3.18% para pérdida de visión moderada a severa y 0.58% de ceguera, afectando a más de 2 millones de personas. Para todos los grupos de edad la prevalencia disminuye 0.72% en perdida moderada a severa y 0.13% en ceguera. En la figura 6 se observa una comparativa de la prevalencia de cataratas con otras regiones.

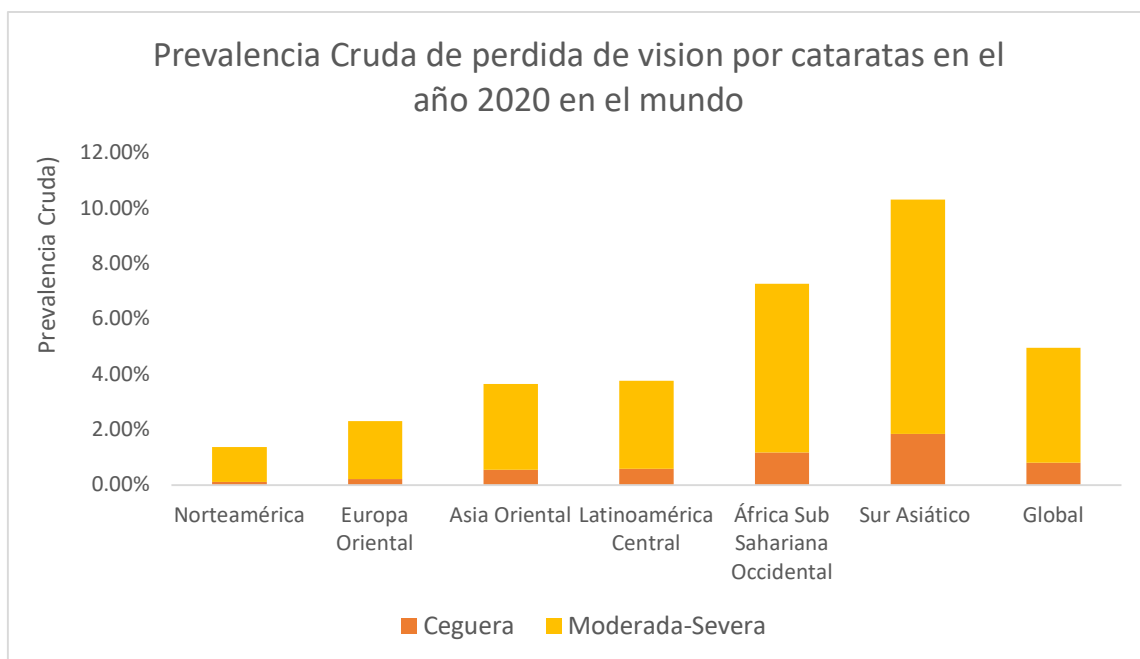


Fig. 6. Prevalencia de la pérdida de visión por cataratas en distintas regiones del mundo. Gráfica por el autor, adaptado de [2]

La prevalencia cruda de pérdida de visión en Latinoamérica Central se compara con la prevalencia de la región de Asia Oriental, estando ambas por debajo de la media global. Las regiones de África Sub Sahariana Occidental y el Sur Asiático son las dos regiones con una mayor prevalencia de cataratas. [3], [4].

Con la finalidad de eliminar la ceguera evitable, la Organización Mundial de la Salud lanzo una iniciativa global en febrero de 1999 donde establecía que para eliminar la prevalencia de cataratas en la población mundial la Tasa de Cirugías de Cataratas (CSR por sus siglas en inglés) habría de ser de 3000 por millón de habitantes de cada país, tasa la cual países desarrollados excedían con creces con tasas de 7,000-11,000 cirugías por cada millón de habitantes, cifras que estaban lejos de ser cubiertas por países en desarrollo como México con

un CSR de 1,475 por millón para el año 2013. Existe una relación directa entre el PIB y PNB de los países con sus CSR, no obstante, la tasa de cirugías no representa un cumplimiento con las necesidades de la población puesto que en países desarrollados la mayor parte de los tratamientos deben ser costeados por los pacientes que deben atenderse en clínicas privadas. Las necesidades de la población son complejas ya que existen muchos factores como la prevalencia de cataratas, acceso a servicios, raza y genética o cantidad de oftalmólogos entre otros parámetros que definen las capacidades de un país de satisfacer las necesidades de la población. [14-16]

En el Estado de Nuevo León se realizaron encuesta respecto a la prevalencia de cataratas en la población en los años 2005 y 2014, durante este periodo la tasa de cobertura de cirugía de catarata efectiva (eCSC por sus siglas en inglés) incremento un 28.1% alcanzando 59.3% de cirugías con éxito y la ceguera causada por catarata no operada se redujo del 48.0% al 32.6%. Se pueden acreditar estos logros a dos factores: el presupuesto dedicado por parte del Gobierno de México llamado Gastos Catastróficos para Catarata que cubrió los costos de las cirugías en instituciones públicas y privada, a su vez los esfuerzos puestos para el tamizaje de esta enfermedad en el Estado enfocando esfuerzos en la población mayor a 50 años y a pacientes diabéticos. Los técnicos en salud se enfocaban en hacer exámenes específicos mientras que los médicos residentes oftalmólogos examinaban pacientes buscando cataratas y retinopatía diabética, de esta manera los candidatos eran referidos a otra institución para ser atendidos. El caso de Nuevo León debe servir como un modelo que debe promoverse en todo el país donde la atención de la ciudadanía y los servicios de tamizaje proveen de una respuesta efectiva a estas problemáticas de salud. [[2]-[4]], [17-22]

De acuerdo a informes de la IAPB en el periodo comprendido de 1990 a 2020 la prevalencia cruda de ceguera por catarata se ha reducido para la región de Latinoamérica Central de 1.02% en 1990 a 0.58% para 2020, por el lado contrario la prevalencia de pérdida de visión de moderada a severa por catarata ha incrementado de 2.93% a 3.18% de 1990 a 2020, con una prevalencia total de cataratas de 3.95% a 3.76% para estos dos periodos. Las cifras anteriores indican una mejora en los esfuerzos puestos para combatir la catarata, no obstante, la prevalencia de la enfermedad moderada a severa ha aumentado lo cual podría ser un indicio del avance de la edad media de la población. [3-4]

En la figura 7 se muestran las tasas de prevalencia cruda de cataratas en Latinoamérica Central.

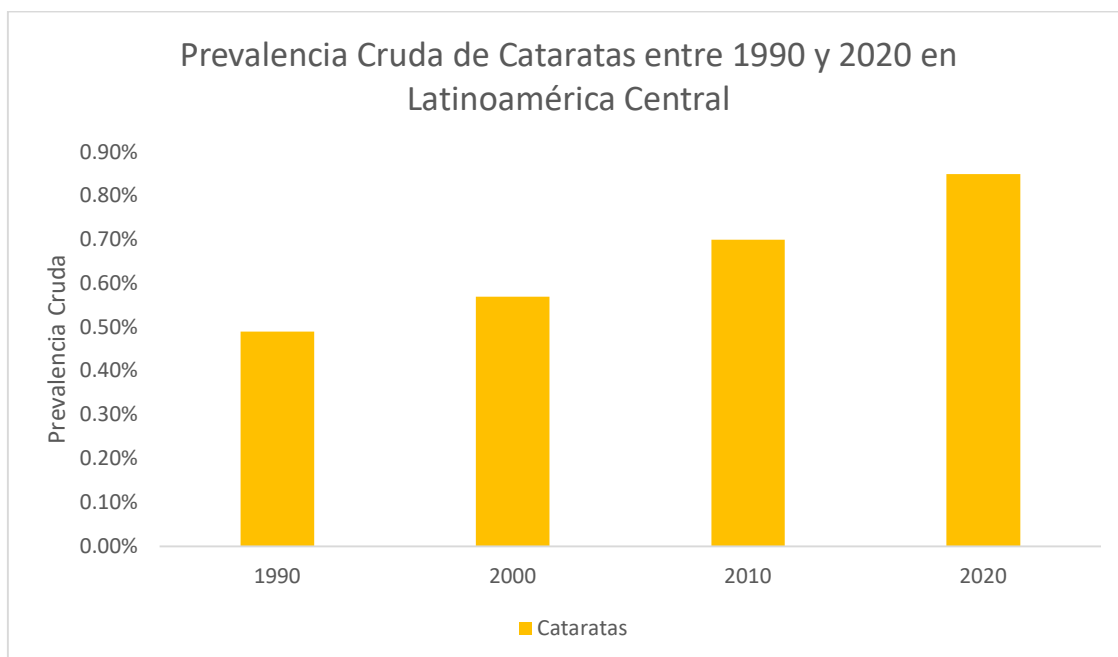


Fig. 7. Prevalencia cruda de la pérdida de visión por Cataratas en Latinoamérica Central. Gráfica por el autor, adaptado de [3]

De acuerdo a las cifras del IAPB puede observarse que la pérdida de visión en Latinoamérica Central sigue en aumento en forma de distintas enfermedades, lo cual respalda las proyecciones realizadas en múltiples estudios e instituciones. Por lo cual resulta necesario aumentar los esfuerzos puestos en el tratamiento de la pérdida de visión para obtener resultados similares a los obtenidos en Nuevo León. [21]

1.1.2.2 Diabetes y retinopatía diabética

En México la prevalencia de la diabetes cobra la vida de más de 100,000 personas por año. La Federación Internacional de Diabetes reportó que, en 2021, en México existían 14.1 millones de personas con diabetes lo cual representa un 11.12% de la población y que, para el año 2045, la cantidad de personas con diabetes aumentará a 21.2 millones representando un 12.51% de la población para ese año. Se estima que existen además un total de 6.7 millones de personas sin diagnóstico que representan un 47.5% del total de casos existentes. [23-24]

De acuerdo a la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición había 82,767,605 personas de 20 años y más de los cuales 8,542,718 (10.32%) reportaron que contar con un diagnóstico médico por diabetes. En la población de 60 a 69 años el 25.8% dio a conocer que contaban con un diagnóstico previo de diabetes, representando un total de 2.3 millones de personas. [25]

Podemos observar en la figura 6 la distribución de la prevalencia por edad de diabetes mellitus en la población mayor a 20 años. La prevalencia en mujeres resulta ser significativamente mayor comparada con la de hombres en todos los grupos de edad, a su vez podemos observar una disminución en la población mayor a 70 años. En la figura 8 podemos observar la distribución de la diabetes por edad y género. [25]

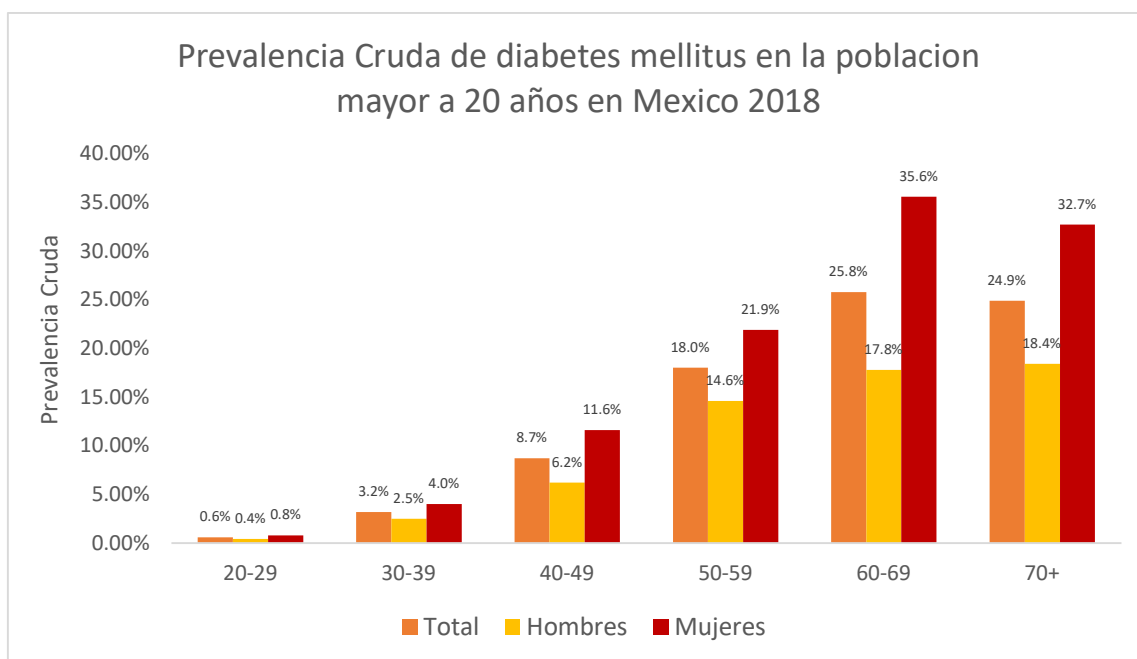


Fig. 8: Prevalencia cruda de diabetes en México en 2018 por género y edad. Gráfica por el autor, adaptado de [25]

En la figura 9 podemos observar proyecciones sobre la prevalencia de Diabetes comparando los estimados desde el año 2000 hasta el año 2045. Podemos observar que el crecimiento de esta problemática perdura, pese a ver una disminución en la prevalencia entre los años 2011 a 2021 comparado con el año 2000 al 2011, a partir del 2021 el crecimiento se proyecta como constante según datos de la Federación Internacional de Diabetes. Aunado al crecimiento proyectado debe considerarse la cantidad de personas que no reciben de un diagnóstico médico o viven en incertidumbre respecto a su diabetes, siendo esta cifra de un 47.5% adicional a las proyecciones de prevalencia para el año 2021 de acuerdo a la IDF, por lo que aproximadamente tendríamos un total de 20,833.4 personas con diabetes en México para ese año. [24-25]

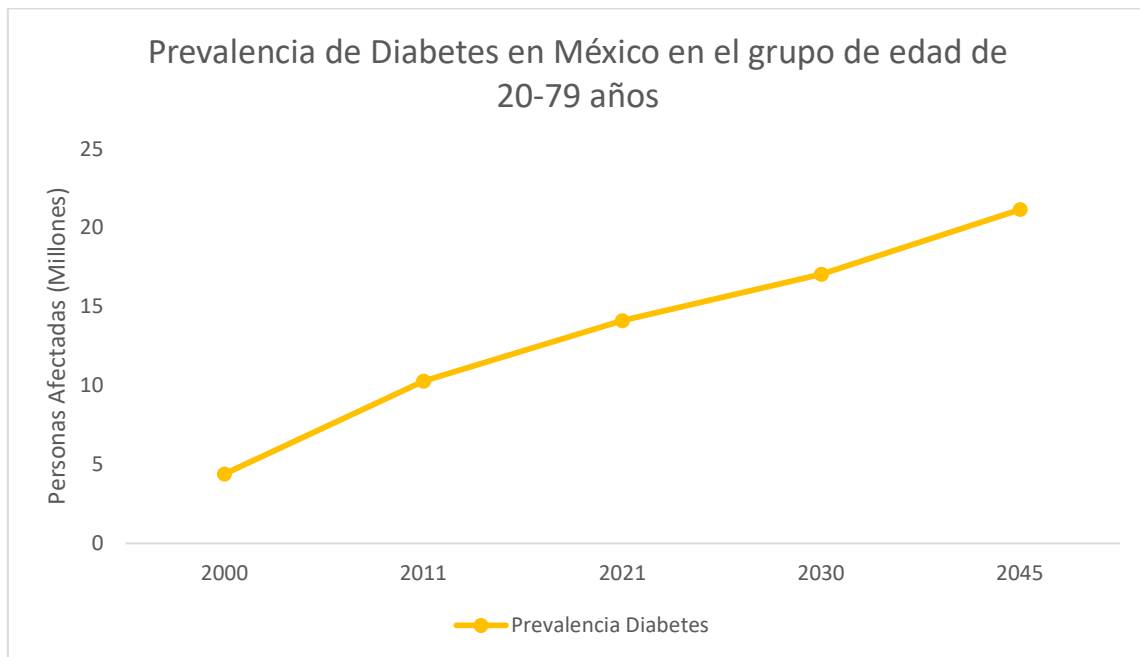


Fig. 9: Prevalencia cruda de diabetes en México de 2000 a 2045. Gráfica por el autor, adaptado de [24]

Uno de los aspectos más importantes en el tratamiento y seguimiento de las enfermedades crónicas es un control adecuado para evitar complicaciones que puedan afectar la calidad de vida. En país desarrollados la mitad de pacientes con una enfermedad crónica tienen un control metabólico adecuado, por otra parte, en México solo uno de cada 5 pacientes tiene un control adecuado de su enfermedad por lo cual todas las complicaciones que se presentan como consecuencia de esta enfermedad tienen una mayor probabilidad de presentarse, dentro de las cuales se destaca la Retinopatía Diabética. [26]

En la figura 10 se muestra un mapa de la distribución de diabetes por Estado en la Republica Mexicana de acuerdo al INEGI. Los Estados Mexicanos con un índice mayor de diabetes son los Estados de Campeche 14.01%, Hidalgo 12.83% y Tamaulipas 12.77%, por el lado contrario los Estados con menor prevalencia de diabetes son Quintana Roo 7.41%, Querétaro 7.51% y Aguascalientes 7.56%. [25]

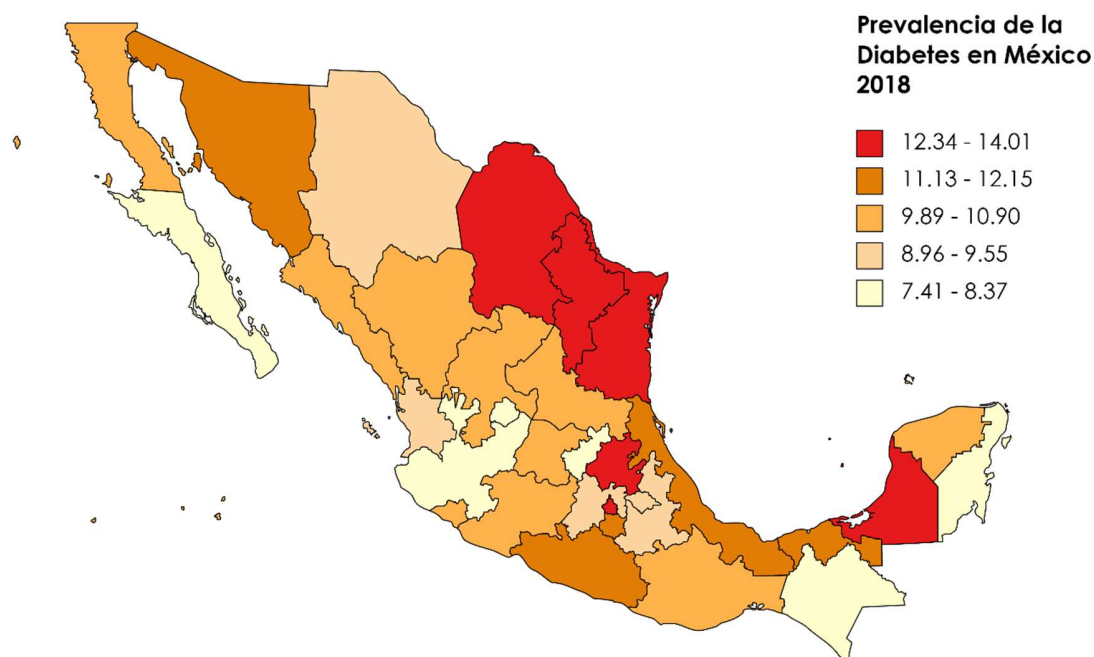


Fig. 10: Prevalencia de la diabetes en la población mayor a 20 años en los Estados Unidos Mexicanos por entidad Federativa en el año 2018. Mapa por el autor, adaptado de [25]

En México se han realizado múltiples estudios en diferentes estados con la finalidad de evaluar la prevalencia y desarrollo de la Retinopatía Diabética en la población. En un estudio realizado en el Estado de Hidalgo en 2010 [26] se realizó un estudio a 117 pacientes con Diabetes Tipo 2 encontrando una prevalencia del 33.3% con un 29.9% de RD No Proliferativa y 3.4% de RD Proliferativa. Otro estudio realizado en la jurisdicción sanitaria de Tlalpan en la Ciudad de México en 2017 [27], realizando cribado por medio de retinografías en una población de 150 pacientes con un promedio de edad de 60 años, se encontró una prevalencia de 72.33% de RD y/o Edema Macular Diabético (EMD). En el periodo de los años 2015-2016 se llevo a cabo un estudio en el Estado de Querétaro [27] con un grupo de 5,935 personas mayores a 50 años de los cuales se le atribuyo a la RD el 17.5% de los casos de ceguera, disfunción visual severa 11.7%, disfunción visual moderada 11.5% y disfunción visual temprana 2.1%. Se llevo a cabo un estudio para evaluar de manera rápida la retinopatía diabética y ceguera evitable en Chiapas en el año 2011 [28] tomando como muestra una población de 3300 sujetos donde se encontró una prevalencia de ceguera estimada del 2.3% de la población siendo un 8% por RD y la prevalencia de diabetes en un 21% de los cuales el 38.9% presentaba RD en al menos un ojo y un 21.0% presentaba RD con riesgo de pérdida de visión.

Dado que México es un país muy grande y diverso resulta difícil obtener proyecciones para determinar la epidemia de Diabetes y RD en el país, no obstante, los factores de edad y padecimiento de diabetes resultan en indicios más que suficientes para tomar medidas de detección e intervención temprana y así evitar la progresión de la pérdida de visión.

1.1.2.3 Complicaciones por Miopía

De acuerdo a una reseña de múltiples artículos de estudios sobre la prevalencia de enfermedades refractivas en México, se incluyeron un total de 688,893 individuos con edades de 0 a 90 años, con una proporción de 65.6% de mujeres y un 34.39% de hombres, encontrado una prevalencia del 24.7% de Miopía de acuerdo a los múltiples estudios realizados en todo el país. [30]

La miopía aguda aumenta el riesgo de desprendimiento de retina, glaucoma, cataratas y otras afecciones oculares graves. [31]

En la región de América Latina Central la proliferación de la pérdida de visión por errores refractivos ha progresado en las últimas décadas, en la figura 11 puede observarse la prevalencia de la pérdida de visión por errores refractivos.

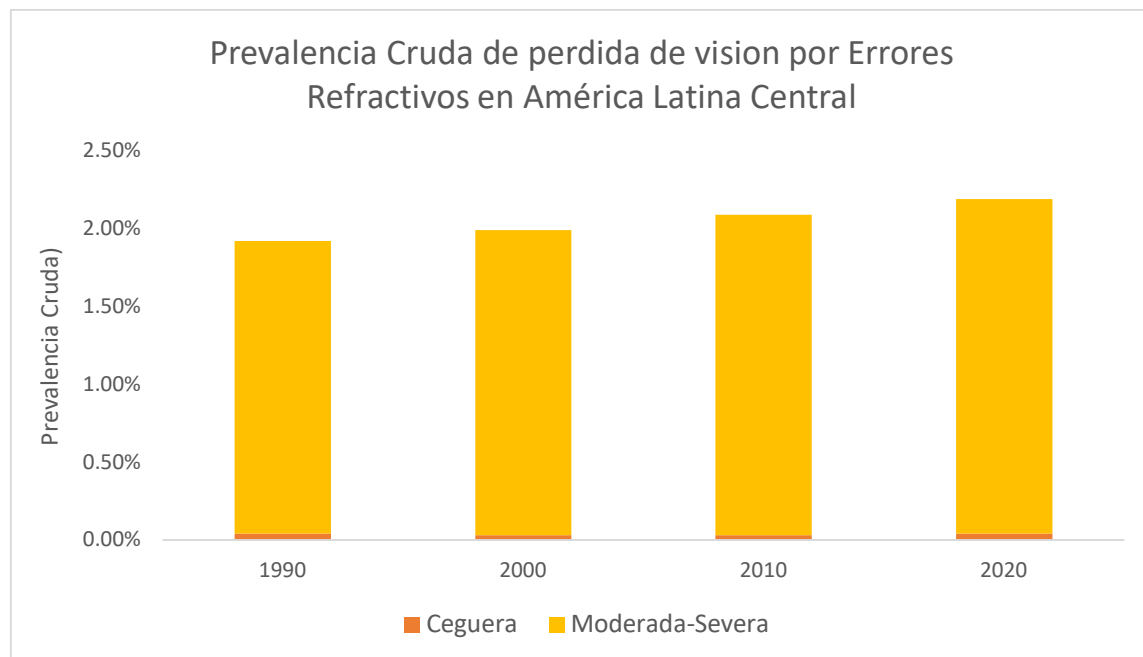


Fig. 11: Prevalencia cruda de Errores Refractivos en el periodo de 1990-2020 en América Latina Central
Gráfica por el autor, adaptado de [3]

Se tiene que la pérdida de visión ha aumentado de 1.88% a 2.15% en los últimos 30 años mientras que la ceguera ha sido constante oscilando de 0.03-0.04%. [3-4].

1.1.2.4 Envejecimiento y Degeneración Macular

Con el aumento de la expectativa de vida proyectado para los próximos años vienen consecuencias significativas en la salud de la población. De acuerdo a proyecciones de CONAPO la población mexicana crecerá de 131,230,255 personas en 2023 a 148,209,594 para el año 2050. Aunado al crecimiento de la población la esperanza de vida aumentara de 75.63 años en 2023 a 79.62 años, el índice de envejecimiento pasara de 33.66 a 93.71 lo que indica un crecimiento del 278.4% de la relación de la población mayor a 65 de la población menor a 15 años. En la figura 12 podemos observar el crecimiento de la población adulta y la edad mediana de la población que va ligado a una menor tasa de fecundidad, nacimiento, defunciones y un aumento en la esperanza de vida. [32]

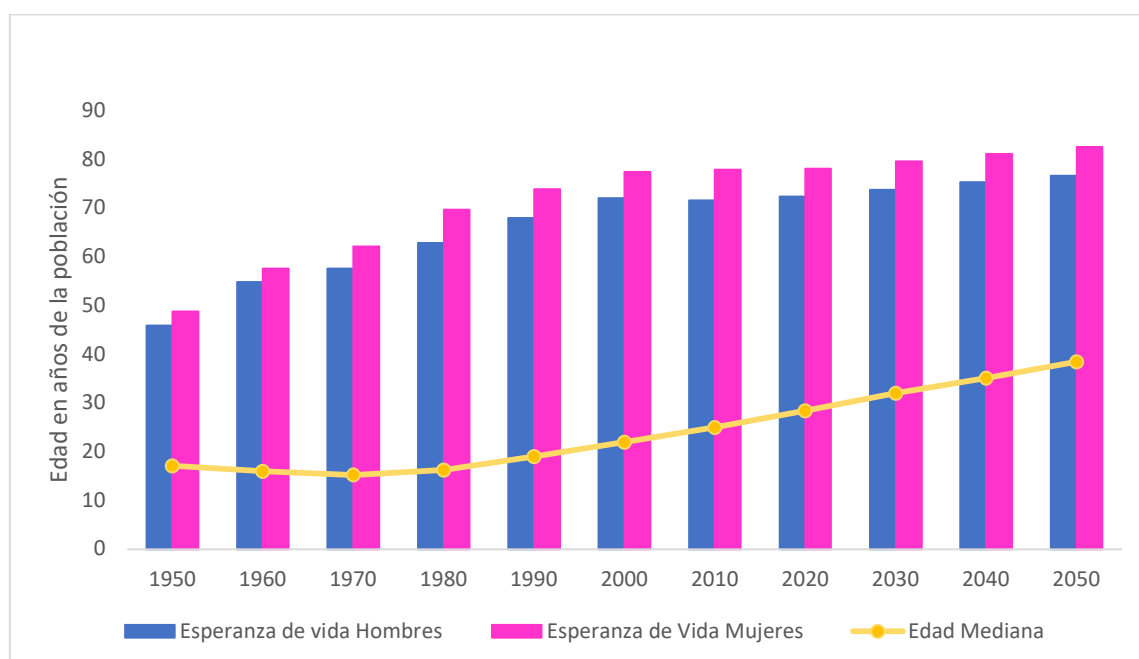


Fig. 12: Esperanza de vida en México de 1950 a 2050. Gráfica por el autor, adaptado de [32]

La Degeneración Macular Asociada a la Edad se presenta en dos formas Seca y Húmeda es la tercer principal causa de ceguera en los países desarrollados con una población envejecida. Es importante dar seguimiento y control a la población mayor de 50 años debido a que el 65% de la población que presenta problemas de visión. [32]

1.1.2.5 Glaucoma y otras afecciones

La prevalencia mundial de glaucoma es de 3.5% y afecta a alrededor de 64 millones de personas y en Latinoamérica la prevalencia aumenta al 4.5%. Para el año 2040 se tiene una

proyección de 112 millones de personas con glaucoma. A nivel nacional, en México se estiman un total de 1.5 millones de pacientes con glaucoma y estudios realizados en la ciudad de Monterrey en 2017 determinaron una prevalencia de 4.3% de glaucoma primario de ángulo abierto. [34-35]

De acuerdo a las cifras del IAPB la pérdida de visión en Latinoamérica Central sigue en aumento debido a distintas enfermedades. En la figura 13 se puede observar la prevalencia de las distintas enfermedades que afectan a la vista a la población en general y a la población mayor a 50 años. [3-4]

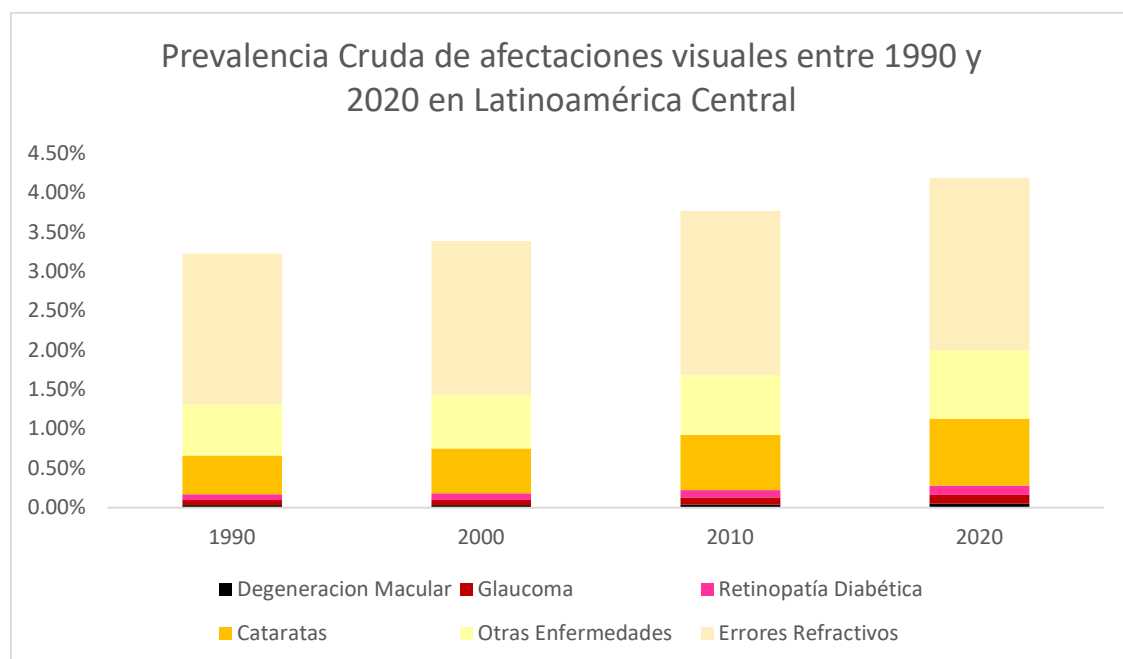


Fig. 13: Prevalencia de las distintas afectaciones visuales en la región de América Latina Central en los periodos de 1990 a 2020. Gráfico por el autor, adaptado de [3]

Resulta necesario indagar en las causas de la pérdida de visión en la población para poder brindar los servicios necesarios y evitar una epidemia de ceguera en nuestra región.

1.2 Justificación

Dentro de la problemática que implica el padecimiento de una afección que pueda amenazar la vista, es necesario que se diagnostique de manera adecuada la enfermedad causante. Para las enfermedades que afectan la retina suele realizarse un estudio de fondo de ojo y para conseguir resultados más precisos se realizan retinografías, que son imágenes del fondo del ojo donde se ubica la retina. Pese a la experiencia y conocimiento de los médicos retinólogos y oftalmólogos resulta importante mejorar la calidad de estas imágenes y destacar aquellas

características que describen los síntomas de una enfermedad ocular que afecta la retina para así poder clasificar el tipo de patología que muestran las imágenes. Tecnologías que permitan realizar estos procedimientos de manera automática o asistida ayudarían mucho en la precisión y celeridad de los diagnósticos, tan necesarios para una mejor atención a la población afectada.

En México (así como la mayoría de los países subdesarrollados) existe un déficit sanitario de gran magnitud caracterizado por deficiencias en la gestión de recursos, alta tasa de desempleo de médicos, equipos anticuados, baja disponibilidad de médicos y enfermeras siendo estos de 2.2 y 2.8 respectivamente por cada 1000 habitantes, los hospitales rurales son atendidos en un 70% por médicos pasantes los cuales no cuentan con la experiencia y menos herramientas para satisfacer las necesidades de salud de la población.[12], [16]

En el país se cuenta con cerca de 5,459 oftalmólogos (2014), es decir, con 42.5 oftalmólogos por cada millón de mexicanos y de los cuales solo el 0.9% realizan cirugía, a la vez que se cuenta con alrededor de 7,257 optometristas (2019), habiendo 56.3 optometristas por millón de mexicanos. [16], [36]

El acceso a los servicios es el principal factor que determina la salud visual de una región, puesto que la mayoría de las afectaciones visuales tienen corrección o remedio, no obstante, los déficits sanitarios desembocan en una prevalencia aumentada de la ceguera. La edad, país de origen, pertenencia a grupos indígenas, género y cultura son factores que influyen fuertemente en los índices de pérdida de visión. [3-4]

La mayor parte de los esfuerzos puestos por la OMS y las naciones del mundo se han depositado en impulsar el tratamiento de las cataratas y ofrecer cirugías accesibles en comunidades retiradas de las principales áreas urbanas de cada país, sin embargo, existen múltiples enfermedades que afectan la visión gradualmente a lo largo de la vida y que a diferencia de las cataratas y los errores refractivos, no existe una manera “sencilla” de diagnosticar o corregir estas afecciones debido a la zona que afectan, la retina. Por lo que resulta necesario establecer protocolos a escala mundial para el seguimiento y diagnóstico prematuro de estas afectaciones, puesto que el avance de las enfermedades puede llegar a afectar la visión de manera incorregible si no se da tratamiento en tiempo y forma. [36]

De entre las enfermedades que afectan a la retina (retinopatías) podemos destacar las siguientes:

- Retinopatía diabética
- Retinosis pigmentaria
- Degeneración macular asociada a la edad (DMAE)
- Desprendimiento de retina
- Nevus Coroideo
- Glaucoma
- Degeneración Macular Miópica (DMM)
- Retinopatía del prematuro

Dentro de estas, las que más atención requieren por su prevalencia son: la retinopatía diabética, la degeneración macular asociada a la edad (DMAE), y el glaucoma.

La retinopatía diabética es una causa creciente de pérdida de visión. Más de 4 millones de personas tienen pérdida de visión debido a la retinopatía diabética. De los cuales un millón son ciegos y 3.3 millones experimentan un deterioro de la visión de moderado a severo. Por otro lado, la degeneración macular relacionada con la edad (DMAE) es la tercera causa más importante de pérdida de visión. Más de 8 millones de personas tienen pérdida de visión debido a la DMAE. De estos, 1.9 millones son ciegos y 6,2 millones de personas experimentan un deterioro de la visión de moderado a severo. En el caso del glaucoma es la cuarta causa más importante de pérdida de visión. Casi 8 millones de personas tienen pérdida de visión debido al glaucoma. De estos, 366 millones son ciegos y 4,2 millones de personas experimentan un deterioro de la visión de moderado a severo. [3-4]

Por cada persona que experimenta deterioro de la visión y ceguera a causa de los padecimientos descritos, hay muchas más que viven con estas enfermedades en su etapa inicial y que necesitan servicios de atención ocular integrales centrados en las personas para prevenir la pérdida de la visión. [3-4]

La creciente demanda de servicios de salud y la cada vez más agravada salud de los mexicanos requieren de manera desesperada de un cambio en la manera en la que se aborda la atención médica. Ante la falta de médicos especialistas, la mejor alternativa y la más viable es el desarrollo tecnológico y la implementación de tecnologías que asista el diagnóstico de patologías. Pueden destacarse los servicios de telesalud, la tomografía de coherencia óptica, aplicaciones de software móvil, tecnologías de inteligencia artificial para la detección de

múltiples afecciones oculares, entre otros. Estos avances podrían aumentar la esperanza de aumentar el acceso y la calidad de los servicios a los que puede acceder la población de comunidades rurales o retiradas. [2]

Dentro de la problemática que implica el daño a la retina, como la pérdida de visión, es necesario que se diagnostique de manera adecuada la enfermedad causante. Actualmente el tratamiento en hospitales en países de altos ingresos consiste en la realización de estudios de la retina mediante el análisis de retinografías, que son imágenes del fondo del ojo donde se ubica la retina. A pesar del análisis de los profesionales expertos retinólogos y oftalmólogos resulta necesario mejorar la calidad de los datos obtenidos de la enfermedad y destacar aquellas características que describen los síntomas de una enfermedad ocular que afecta la retina, así como realizar una clasificación para un prediagnóstico, puesto que resulta difícil para el personal médico sin experiencia en este campo el diagnosticar correctamente el estado de la retina. Brindar una herramienta que asista en el diagnóstico y la mejora de imagen ayudaría mucho en la precisión y celeridad de los diagnósticos, tan necesarios para una mejor atención a la población afectada.

Actualmente las técnicas de análisis y diagnóstico asistido por computadora han abarcado campos importantes en el ámbito de la salud sobre todo en el análisis y procesamiento de imágenes médicas, donde por medio de diversas técnicas de ciencia de datos e inteligencia artificial es que se han desarrollado programas capaces de dar un diagnóstico certero sobre la presencia de patologías con base a los datos mostrados por las imágenes médicas.

La asistencia por computadora en el ámbito médico para el diagnóstico es la solución más eficiente ante la falta de médicos especialistas, donde gracias a la utilización de software de vanguardia dotado de redes neuronales convolucionales y *data sets* de imágenes médicas, pueden ayudar a satisfacer las necesidades de salud de la población que impactan en gran medida en su salud visual.

Adopción de sistemas de salud basados en Inteligencia Artificial empiezan a llegar a México, como es el caso del sistema *IBM Watson for Oncology*, donde el Grupo Ángeles en 2017 adopto este servicio basado en la nube para identificar opciones de tratamiento recopilando datos de revistas médicas, libros de texto y otras fuentes de información fiables. [37]

Otros ejemplos del uso de Inteligencia Artificial (IA) en el área médica a nivel internacional son el uso de sistemas para la detección de Retinopatía Diabética como el sistema “IDX-DR” [38] que es el primer sistema basado en IA para diagnóstico médico aprobado por la FDA, pese a sus buenas métricas de rendimiento, el sistema está limitado a diagnosticar la RD en ciertas etapas y en una población muy pequeña. Existen otros sistemas como el sistema “RETINA-AI” [39-40] que evalúa RD con múltiples cámaras de fondo de ojo, pero tiene aprobación pendiente de la FDA. Otro caso es el del sistema “Mirai” para la prevención y detección del cáncer de mama basándose en detección de tumores en imágenes de mamografías, logrando detectar cáncer de mama 4 años antes de que se desarrolle. [41]

El enfoque principal del sistema propuesto es el de ofrecer una herramienta capaz de asistir al personal del sistema de salud en el seguimiento y tratamiento de retinopatías, dado que el análisis de imágenes de retinografías resulta tedioso y complicado para personal sin experiencia, consume tiempo valioso en el cual un médico oftalmólogo pudiera atender otro caso o llevar a cabo actividades más productivas o también para realizar un diagnóstico en una comunidad que no cuente con acceso a un médico oftalmólogo, a la vez que podría resultar útil para llevar un seguimiento de los casos de pacientes de comunidades sin acceso a hospitales de segundo o tercer nivel.

1.3 Hipótesis

El análisis de imagen por técnicas de aprendizaje profundo es capaz de hallar el estado de salud del ojo y entregar un prediagnóstico mediante la detección de signos de enfermedad presente en las imágenes de fondo de ojo.

1.4 Objetivos

1.4.1 Objetivo General

Desarrollar un algoritmo de segmentación y detección de biomarcadores de retinopatías en imágenes de fondo de ojo utilizando modelos de Redes Neuronales Convolucionales (CNN por sus siglas en inglés) para que los resultados puedan ser utilizados como referencia para el diagnóstico de una patología de retina.

1.4.2 Objetivos Específicos

1. Implementar algoritmos de procesamiento de imagen en Python para el pretratamiento, umbralización, segmentación, binarización, y reescalamiento.
2. Establecer un sistema de reconocimiento de biomarcadores (segmentación de imagen) utilizando redes neuronales convolucionales profundas (DCNN) para extraer signos de enfermedad de las retinopatías y extraer estos hallazgos y registrarlos para servir como referencia o un tabulador para un futuro prediagnóstico.
3. Implementar un sistema de clasificación para el análisis de las imágenes tratadas y detección de la coincidencia de la imagen con otros casos de retinografías positivas con un grado de sensibilidad igual o mayor 80% y de especificidad superior o igual al 75%.
4. Validar el algoritmo mediante pruebas experimentales utilizando imágenes del fondo del ojo de bases de datos públicas.

1.5 Alcance

El enfoque principal del algoritmo propuesto es el de aliviar el sistema de salud, presentando una herramienta factible en la cual los médicos especialistas puedan apoyarse, debido a que el análisis de imágenes de retinografías resulta tedioso y consume tiempo valioso en el cual un médico oftalmólogo pudiera atender otro caso o llevar a cabo actividades más productivas, a la vez que podría resultar útil para prediagnóstico casos de pacientes de comunidades sin hospitales de segundo o tercer nivel. A su vez busca ser una opción comercial viable para la adquisición por parte de clínicas públicas y privadas mexicanas utilizando métodos económicamente factibles para las mismas como el uso de diferentes retinógrafos y de modelos portátiles basados en teléfonos inteligentes.

1.6 Limitaciones

El sistema propuesto se verá limitado al hallazgo de signos de enfermedad (biomarcadores) derivados de un problema vascular como son: Exudados Duros, Exudados Suaves, Microaneurismas y Crecimiento de vasos sanguíneos. Y también se buscarán signos de enfermedad en el disco óptico para detectar una posibilidad de glaucoma.

La principal limitación de este sistema es la adquisición de datos para análisis, a la vez que el sistema estará condicionado a una validación únicamente con las imágenes obtenidas de los *datasets* públicos y no tendrá validez como una herramienta clínicamente probada.

1.7 Estrategia de investigación

La estrategia utilizada para el presente estudio es de tipo exploratoria, ya que su principal enfoque es la de centrar al investigador en una problemática que afecta a la sociedad misma de la cual no se tiene una idea concisa referente al problema central de la investigación, por lo cual se busca familiarizar al investigador con el objeto de estudio, la situación y la técnica del estado del arte presente que pueda auxiliar a comprobar la hipótesis de la investigación. La principal fuente de información proporcionada es la bibliografía circundante al tema, así como la experiencia recabada por demás investigadores en asunto de la materia.

1.8 Métodos Científicos

Para el desarrollo de este trabajo fueron utilizadas las siguientes aproximaciones del método científico:

Analítico – Sintético: Por este método es que se llevara a cabo un análisis de la información recabada de las diversas fuentes bibliográficas que orienten en la investigación y desarrollo de un algoritmo de aprendizaje profundo que cuente con avances y prestaciones similares a los presentes en el estado del arte, preparando entonces para obtener los mejores resultados posibles en la praxis.

Hipotético – Deductivo: Mediante este método es que se puede partir de una hipótesis y mediante lógica de deducción dar respuesta a las incógnitas planteadas y así llegar a nuevos conocimientos que permitan encabezar o replantear la misma investigación.

Inductivo – Deductivo: Por medio de este método es que podrá darse una explicación a los resultados obtenidos durante la práctica y vislumbrar posibles resultados en pruebas o modelos siguientes pudiendo así mejorar el desempeño de los algoritmos concebidos. De este modo es que pueden obtenerse premisas sobre los hallazgos de la investigación y llegar a una conclusión válida de la misma.

Histórico - Lógico: Mediante este método es posible analizar el avance de los fenómenos detectados en las retinografías, tales como el avance del estado cardiovascular de los vasos retinianos y demás afectaciones detectadas que podrían servir como un patrón de avance de una enfermedad permitiendo dar un mejor tratamiento y seguimiento a un caso clínico.

Modelación: Es por este medio que se dará una interpretación a los resultados y el procedimiento del algoritmo a desarrollar. Mediante la modelación es que se pueden interpretar no solo los resultados si no la operación y estructura de los algoritmos de aprendizaje profundo, puesto que estos complejos códigos buscan tener una arquitectura estructurada seccionada en capas, es esencial entender cada parte del proceso y la relación entre las diferentes partes del modelo con sí mismas, así como otras etapas del procesamiento de la imagen, a la vez que se plantea un seguimiento de los resultados en cada etapa.

1.9 Estructura de la tesis

Capítulo 1: Introducción

En el presente capítulo se presentan todas aquellas estrategias, información previa y planteamientos que fundamentan la razón, la dirección y las bases del trabajo de investigación presente.

Capítulo 2: Marco Teórico

Este capítulo tiene como finalidad fundamentar todos aquellos conocimientos no generados en esta investigación, pero con una incidencia crucial para el desarrollo del trabajo presente, así como las bases científicas que permitir dar una respuesta o plantear una solución a la hipótesis de la investigación al igual que cumplir con los objetivos del presente.

Capítulo 3: Metodología

En este capítulo es que se dará una descripción del proceso realizado para obtener una respuesta plausible a la hipótesis de investigación y así obtener un modelo de aprendizaje profundo capaz de cumplir con los objetivos planteados para el mismo entrenando el algoritmo con imágenes previamente validadas y clasificadas por expertos (aprendizaje supervisado).

Capítulo 4: Segmentación de Imagen

Una vez obtenido el algoritmo y se haya definido la arquitectura más viable para el tipo de imágenes que se trabajaran, este mismo se proba y se registran los resultados de rendimiento para la extracción de biomarcadores y los hallazgos se tabularan para evaluar posteriormente este rendimiento y comparar la validez que pudiera tener este método para clasificar enfermedades de las bases de datos.

Capítulo 5: Clasificación de Imagen

Se realizará una clasificación por medio de DCNN utilizando distintos modelos (con respaldo en la literatura científica) para hallar el modelo que mejor rendimiento ofrezca para la clasificación de las imágenes utilizadas en el capítulo 4 y así obtener una comparativa del rendimiento del método “tradicional” de clasificación comparado con el propuesto.

Capítulo 6: Conclusiones y trabajo futuro

Para el capítulo final se llegará a un veredicto sobre el desempeño del trabajo realizado, así como concluir si es que el modelo desarrollado para la presente investigación lograrse ser un algoritmo con resultados a la par del estado del arte con respecto al rendimiento del mismo comparado con los modelos que emplean arquitecturas y procedimientos similares.

Capítulo 2

Marco Teórico

El proyecto se enfoca a atender la problemática existente de retinopatías y la necesidad de un buen diagnóstico, por lo cual, resulta imprescindible describir y entender la anatomía y fisiología del globo ocular, especialmente del área de la retina ya que en esta zona se ubican las células fotosensibles que transmitirán la luz incidente en el ojo como una señal para que el cerebro pueda “ver” y se describirán los procesos fisiológicos que conforman el sentido de la visión y todos los factores que influyen en este proceso. En este capítulo se establecerán también las bases matemáticas y técnicas que fundamentan el funcionamiento de los sistemas de inteligencia artificial y los aparatos empleados para la obtención de imágenes.

2.1 Visión

La percepción visual es la principal fuente de información de las personas para la interpretación y abstracción del mundo que le rodea. La visión consiste en una combinación de estímulos físicos que son recibidos por el cerebro para posteriormente ser interpretados y generar un estímulo visual, este proceso requiere de una serie de transformaciones de señales neurales que provienen desde la incidencia de la luz en la esclerótica hacia el interior del ojo llegando hasta la retina donde las diferentes células fotosensibles generaran una señal que viajara por el nervio óptico hacia el cerebro pasando por múltiples áreas de manera sucesiva para formar en cada etapa las distintas características de una imagen. [43-45]

En la figura 14 se muestra el proceso de reconocimiento visual por etapas y campo visual.

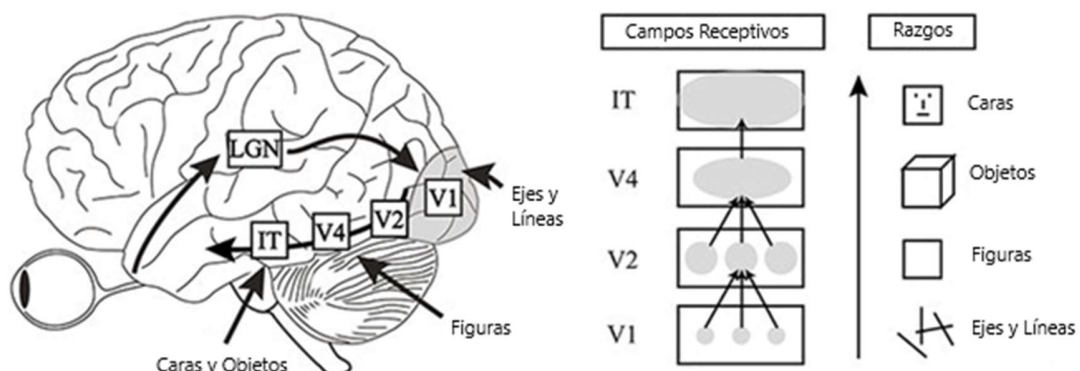


Fig. 14. Un modelo típico jerárquico de retroalimentación, donde el procesamiento de la información comienza en la retina hacia el nervio óptico y procede al LGN, luego a V1, V2, V4 y IT. Imagen adaptada de [46]

2.2 El Ojo Humano

El ojo humano es un órgano sensorial especializado que reacciona a la luz que incide en él y genera un estímulo hacia el cerebro para que este lo procese e interprete generando así el sentido de que conocemos como visión. El globo ocular es un órgano complejo compuesto de múltiples partes y tejidos con distintas funciones.

2.2.1 Anatomía del Ojo Humano

Anatómicamente, el ojo se conforma por la órbita, la córnea, la esclerótica, la conjuntiva, los músculos extraoculares, la úvea, el cristalino, el vítreo y la retina.

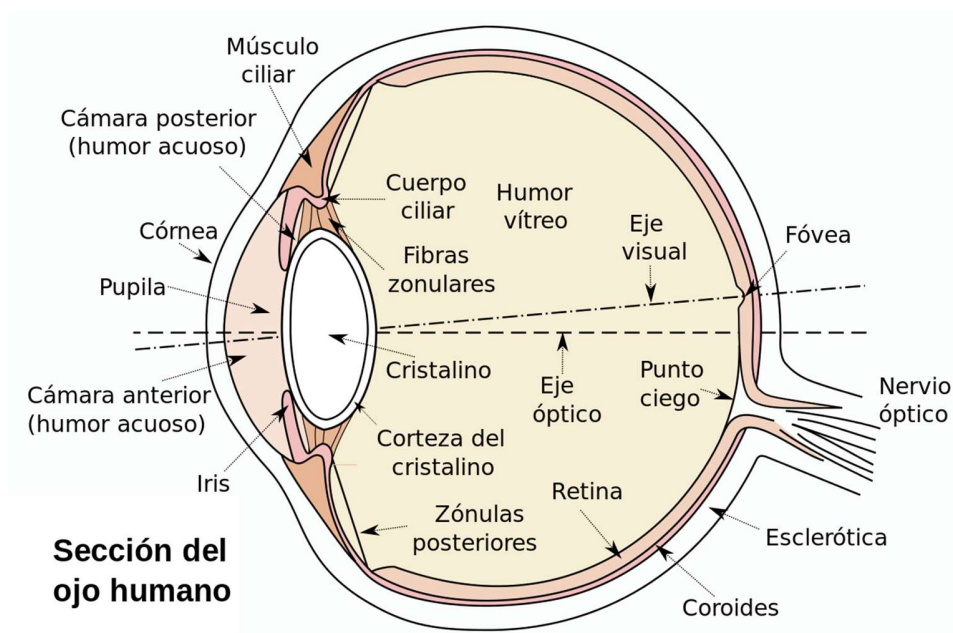


Fig. 15. Sección del ojo humano. Imagen Recuperada de [47]

2.2.2 Retina

La retina es una capa de tejido fotosensible ubicada en la parte posterior del ojo, y desempeña un papel crucial en el proceso de la visión. Se compone de una capa delgada y transparente que contiene células especializadas para la detección de la luz y la transmisión de señales visuales al cerebro.

La estructura de la retina es compleja y está compuesta por varias capas de células interconectadas. La capa más externa de la retina está en contacto directo con el fluido vitreoso que llena el globo ocular, mientras que la capa más interna se encuentra en contacto

con la coroides, una capa de vasos sanguíneos que suministra nutrientes y oxígeno a la retina. [48]

Las células fotorreceptoras son los principales componentes de la retina y se dividen en dos tipos: conos y bastones. Los conos son responsables de la visión en condiciones de luz brillante y el reconocimiento de los colores, mientras que los bastones son más sensibles a la luz tenue y se utilizan principalmente en la visión periférica y nocturna. [49]

Una vez que la luz alcanza los conos y bastones, estos convierten los estímulos luminosos en señales eléctricas. Estas señales se transmiten a través de las capas neuronales de la retina compuestas por células ganglionares que reciben las señales de las células fotorreceptoras y las transmiten por el nervio óptico hacia el cerebro donde estas señales viajan por distintas áreas del cerebro hasta formar una interpretación de la luz incida en los ojos creando así el sentido de la visión. [49]

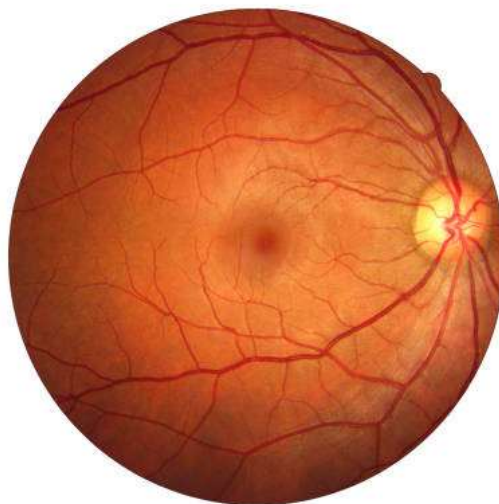


Fig. 16. Fotografía de fondo de ojo (retina humana). Imagen recuperada de [50]

La retina se compone de múltiples capas con células especializadas en cada una de ellas, a continuación, se da una breve descripción de las capas y células de las que se compone:

2.2.2.1 Células de la Retina

1. Bastones: En los humanos los bastones son las células fotorreceptoras con mayor presencia y estas se especializan en registrar la luz tenue que incide en los ojos, de esta manera es posible crear la visión blanco y negro o visión escotópica. Los bastones

tienen una velocidad de respuesta lenta y una agudeza espacial y sensibilidad al contraste bajas. Los bastones funcionan mejor en situaciones de baja iluminación y funcionan de mejor manera 40 minutos después de estar expuestos a la luz del sol.

2. Conos: La retina contiene alrededor de 6 a 7 millones de conos, los cuales representan solamente el 5% del total de fotorreceptores retinianos. Los conos son menos sensibles a los fotones, pero responden de mejor manera a tres longitudes de onda. Estas células se especializan en detectar los colores rojo, verde y azul conformando el 64%, 32% y 2% respectivamente del total de conos. La mayor concentración de conos se encuentra en la macula. Estas células ayudan al cerebro a procesar la visión fotópica la cual involucra la visión del color y la variación de los niveles de luz, además de que proveen de mayor agudeza espacial, se adaptan rápido a la luz y proveen de mayor contraste.
3. Células ganglionares: Las células ganglionares de la retina son la principal neurona de salida de información de la retina, a la vez que son una tercera clase de fotorreceptores que ayudan a transmitir tanto información formadora de imágenes como no formadora de imágenes que se utiliza en los procesos fisiológicos del ritmo circadiano, modulación de liberación de melatonina y regulación del tamaño de la pupila.
4. Células Amacrinas: Las células amacrinas son neuronas que liberan un neurotransmisor conocido como GABA y tienen funciones tanto inhibitorias como excitadoras. Estas células cumplen con una gran diversidad de funciones en la retina. Se han descubierto alrededor de 20 tipos de células ganglionares con 42 células amacrinas que acompañan a estas células para realizar múltiples funciones formando “microcircuitos” en la retina.
5. Células Bipolares: Las células bipolares son neuronas que reciben su nombre por sus axones que tienen una orientación de 180 grados donde reciben las entradas visuales de los fotorreceptores y proyectan sus axones a las células ganglionares de la retina. Estas células forman circuitos con otros fotorreceptores y forman así bloques elementales básicos para la visión como la composición cromática, la polaridad, el contraste y el perfil temporal de los estímulos visuales.
6. Células Horizontales: Estas células participan en la modulación de la transferencia de información entre las células bipolares y los fotorreceptores a ayudan a los ojos a adaptarse tanto a la luz brillante como a las condiciones de poca luz. Su estructura se compone de proyecciones horizontales amplias y difusas que se acoplan con las células adyacentes a través de uniones de hendidura.
7. Células de Müller: Las células de Müller son las células gliales más comunes en la retina humana. Los Gliocitos retinianos fueron descritos por primera vez por

Heinrich Müller. Estas células contribuyen con funciones estructurales y metabólicas para garantizar la estabilidad y viabilidad de las células de la retina. Estas trabajan en función simbiótica con las neuronas de los tejidos retinianos interconectando los elementos neurales con sinapsis y dendritas. Son también un sustrato blando para las neuronas protegiéndolas de traumatismos mecánicos y también para desarrollo y plasticidad neuronal. Pueden también diferenciarse en progenitores neuronales o células madre que reproducen fotorreceptores y neuronas perdidas en condiciones patológicas.

8. Epitelio Pigmentario: La retina esta sostenida por el epitelio pigmentario que tiene muchas funciones como el metabolismo de la vitamina A, mantenimiento de la vasculatura, fagocitosis de los segmentos exteriores de los fotorreceptores y transporte activo de materia dentro y fuera del epitelio. [51-52]

2.2.2.2 Capas de la Retina

1. Capa de fibras nerviosas: Esta capa se compone por los axones de las células ganglionares.
2. Capa de células ganglionares: Contiene núcleos de células ganglionares y algunas células amacrinas.
3. Capa plexiforme interna: Aquí se lleva la sinapsis entre células bipolares y las células ganglionares y amacrinas.
4. Capa nuclear interna: Contiene el núcleo y cuerpo celular de las células amacrinas, bipolares y horizontales.
5. Capa plexiforme externa: Se lleva la sinapsis de las células bipolares e horizontales y se encuentran las terminaciones de conos y bastones.
6. Capa nuclear externa: Se encuentran los cuerpos celulares de los conos y bastones
7. Membrana de segmentos externos: Aquí se encuentran los segmentos externos de las células fotorreceptoras las cuales contienen aparatos altamente sensibles a la luz.
8. Epitelio pigmentario: Capa de una sola célula de grosor de células epiteliales cubicas. [53-54]

En la figura 17 se muestra un esquemático de la retina y las células y capas que la conforman.

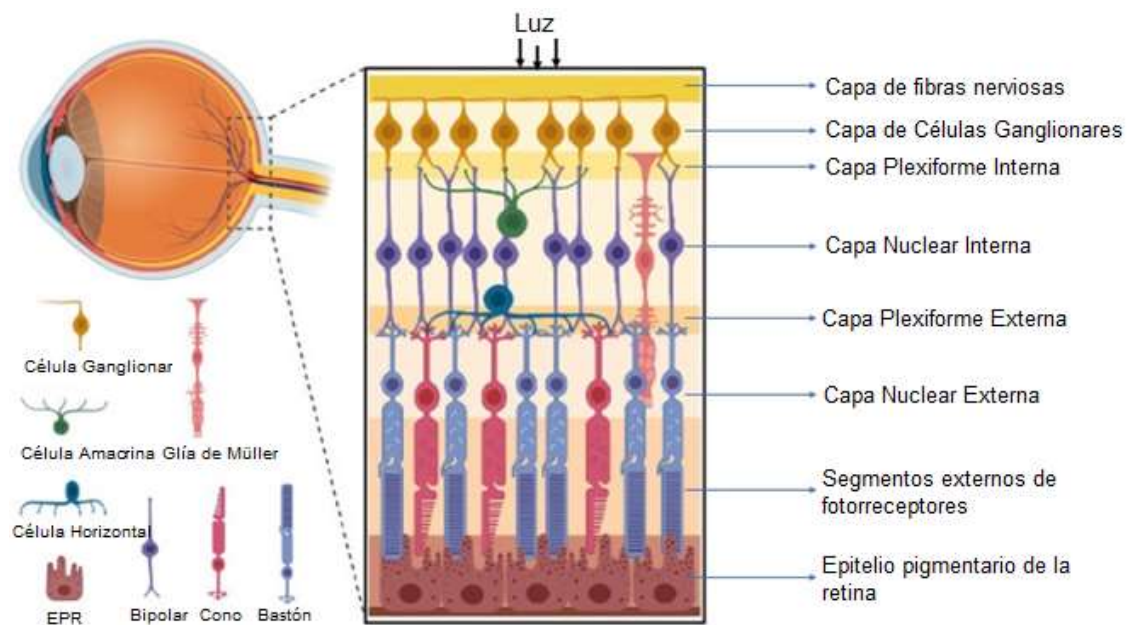


Fig. 17. Células y capas de la retina humana. Imagen adaptada de [53]

2.2.2.3 Estructuras de la Retina

La retina cuenta con distintos conjuntos de células especializadas en su distribución en la parte posterior del ojo creando así estructuras que cumplen tareas específicas, en la figura 18 se muestran las partes de la retina:

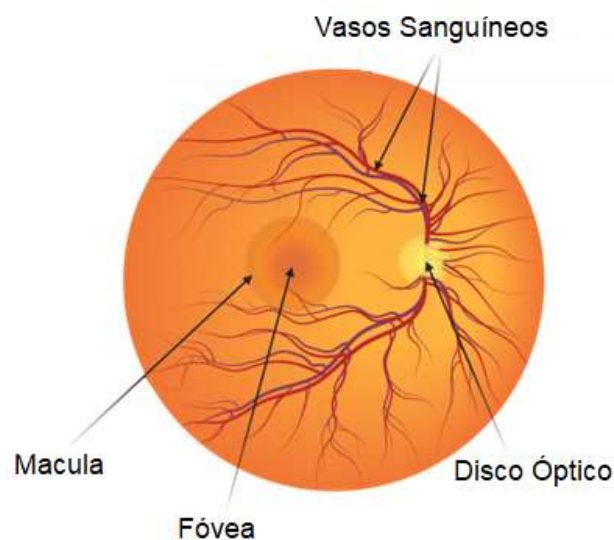
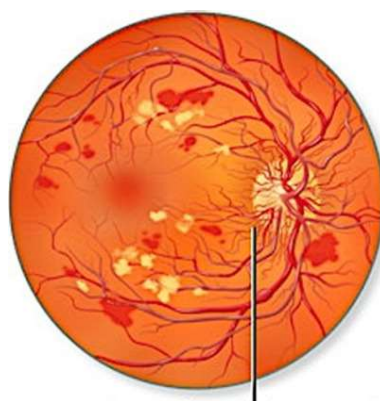


Fig. 18. Estructuras de la retina. Imagen adaptada de [55]

Vasos Sanguíneos: La retina es un tejido con una alta demanda metabólica ya que consume una gran cantidad de oxígeno y nutrientes, estas demandas se ven suministradas por dos sistemas vasculares; El sistema arterial central de la retina que provee al interior de la retina

y la membrana coroides provee al epitelio pigmentario y la región exterior de la retina. La arteria central viaja en conjunto con el nervio óptico y entra al ojo por el centro del nervio óptico, posteriormente se ramifica y forma tres capas de capilares proveyendo de sangre a las neuronas de las capas internas. La capa avascular de fotorreceptores depende de la coroides que se sitúa por debajo del epitelio pigmentario para que esta le provea oxígeno por medio de difusión. La coroides, es un plexo sinusoidal vascular que se origina en dos ramas de la arteria oftálmica: las arterias ciliares posteriores cortas, que irrigan la porción posterior de la coroides, y las arterias ciliares posteriores largas, que irrigan la coroides anterior, el cuerpo ciliar y el iris. [56]

Diversas enfermedades pueden representar una amenaza para los vasos sanguíneos de la retina y por consiguiente amenazar la visión. Una de las consecuencias más comunes halladas en pacientes con enfermedades cardiovasculares es la angiogénesis, esta se da a medida que las células endoteliales proliferan y forman nuevos vasos sanguíneos lo cual ocasiona una interrupción del suministro de oxígeno y nutrientes por lo cual se desequilibra el metabolismo de la retina. Otras enfermedades a las que se asocia la angiogénesis son los cánceres, neurodegeneración y retinopatías proliferativas. Los vasos sanguíneos generados a partir de una patología se conocen como neovascularización retiniana patológica y se caracteriza por presentar fugas y tener forma de penacho, se les asocia también con exudados y hemorragias, causando daños y desprendimiento de retina. El fenómeno de la angiogénesis se presenta en múltiples enfermedades oculares como la retinopatía diabética, degeneración macular asociada a la edad, retinopatía del prematuro, glaucoma neovascular, por mencionar algunos. En la figura 19 se muestra una ilustración de neovascularización patológica donde pueden también apreciarse otros signos de enfermedad en la retina [56]



**Neovascularización
Patológica Retiniana**

Fig. 19. Ilustración de Neovascularización. Imagen adaptada de [57]

Macula: La macula lútea es un área pigmentada de 5.5 mm de diámetro ubicada en el centro de la retina que es responsable de la visión central del ojo previendo la agudeza visual, esta se subdivide en umbo, fóveola, fóvea, zona avascular de la fóvea, para fóvea y perifóvea. [58-59]

Fóvea centralis: La fóvea es una depresión pequeña con un tamaño de 0.35 mm diámetro del centro de la macula, es en esta área donde la agudeza visual es mayor. Esta región esta densamente saturada de conos teniendo alrededor de 50 por cada 100 μm . [59]

Disco Óptico: El disco óptico o cabeza del nervio óptico, es el sitio donde los axones de las células ganglionares se aglomeran y salen del ojo. Esta área ovalada ligeramente alargada verticalmente teniendo diámetros de 1.7mm de ancho por 1.9 mm de alto. El disco óptico sirve como sitio de entrada para la arteria central de la retina y como sitio de salida para la vena central de la retina. [60]

2.3 Examen de Fondo de Ojo (Oftalmoscopia)

Una examinación de fondo de ojo es una evaluación rutinaria del ojo de cualquier médico y consiste en una inspección donde el observador (medico) emplea un oftalmoscopio para iluminar y mirar la retina a través de la pupila y así observar las estructuras que forman la parte posterior del ojo. Frecuentemente se dilata la pupila empleando fármacos para facilitar la inspección de la retina. Los médicos internistas buscan los signos de enfermedad sistémica que son evidenciabile en la retina mientras que los médicos oftalmólogos se enfocan en las enfermedades locales. Solo los oftalmólogos realizan la retinoscopia y la oftalmoscopia indirecta, que requieren de otros equipos y aportan información diferente. [60]

2.3.1 Retinografías

La fotografía de fondo de ojo también conocida como retinografía consiste en una imagen digital de la retina la cual se toma a color, sin color o sin el canal rojo mediante la aplicación de un filtro verde (540 – 570 nm) que bloque la entrada de las ondas del color rojo a la cámara, permitiendo un mejor contraste de las estructuras de la retina pudiendo tener mejores resultados comparados a lo obtenido con una tomografía de coherencia óptica en ciertas enfermedades. Esta técnica se emplea principalmente para documentación de enfermedades y estudios clínicos, y tiene un gran potencial para la telemedicina y educación. [62-63]

Las modalidades más comunes de retinografías son; La fotografía estándar que proporciona una imagen de 30 - 50 grados de la retina donde se puede apreciar la macula y el nervio óptico. Estas imágenes son útiles en el diagnóstico de retinopatía diabética ya que deja ver exudados y microaneurismas con facilidad. Estas imágenes pueden combinarse formando un montaje que combinado muestra un campo de visión de 75 grados, sin embargo, este procedimiento es laborioso, tiene una precisión limitada y consume mucho tiempo. En la figura 20 se observa una retinografía normal (A) y una de 75 grados (B). [63]

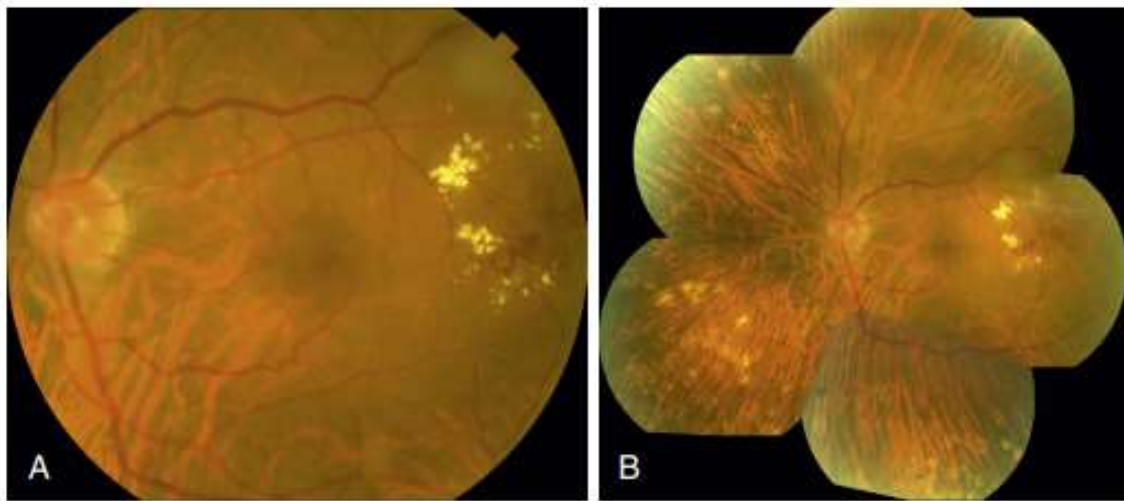


Fig. 20. Retinografía individual de un caso de edema macular diabético y retinopatía diabética proliferativa (A) Montaje de siete fotografías de campo estándar. Imagen adaptada de [63]

La fotografía de campo ultra ancho (UWF por sus siglas en inglés) produce una imagen de hasta 200 grados que va más allá de la macula hasta la retina periférica. Las imágenes están disponibles para fotografía de fondo de ojo, Angiografía de Fluorescencia (FA), Angiografía con verde de indocianina (ICG) y Autofluorescencia de fondo de ojo (FAF). Esta modalidad de imagen permite una detección y examinación más exhaustiva de la patología retiniana periférica de una manera mínimamente invasiva. Entre sus desventajas se tiene que se presentan distorsiones en las imágenes por la forma del ojo, las pestañas del paciente llegan a mostrarse en la imagen, incapacidad de ver la retina periférica lejana, colores falsos, costos de equipo altos, entre otros casos que orillan a que la fotografía tradicional siga siendo el método predilecto para fotografiar el fondo de ojo. [63]

En la figura 21 se muestra una imagen de fondo de ojo de campo ultra ancho de un paciente con degeneración macular.

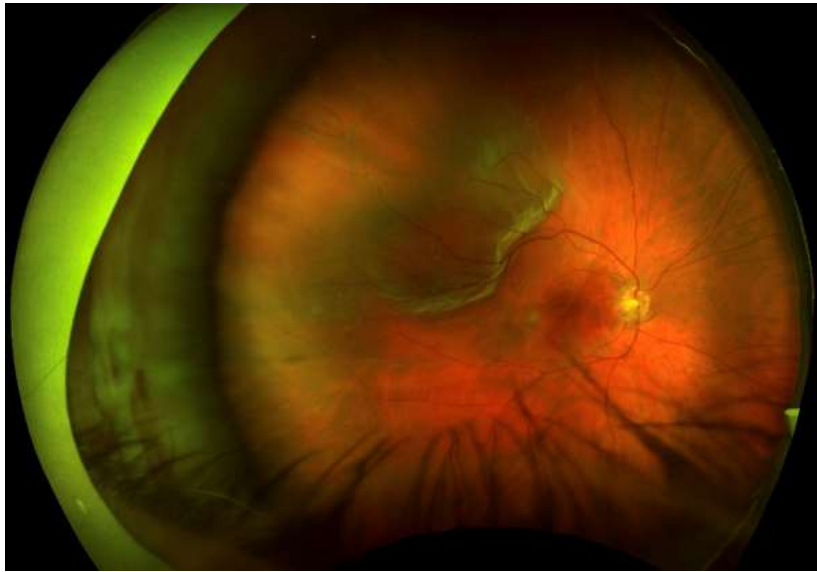


Fig. 21. Imagen de fondo de ojo ultra amplio que muestra desprendimiento de retina regmatógeno superotemporal derecho. En la imagen se pueden observar los párpados y pestañas del paciente.
Imagen recuperada de: [64]

2.3.2 Retinografo

Una cámara de fondo de ojo es un sistema óptico complejo compuesto de múltiples lentes y una cámara, este arreglo utiliza el principio del oftalmoscopio indirecto. Típicamente un retinografo es un microscopio especializado con una cámara adaptada. El arreglo óptico consiste en incidir la luz del sistema en la retina enfocando el haz a través de una serie de lentes que transforman la imagen deformada por la córnea y el cristalino y permiten obtener una imagen coherente de la retina. En la figura 22 se muestra la configuración óptica de una cámara de fondo de ojo de la compañía Zeiss. [65]

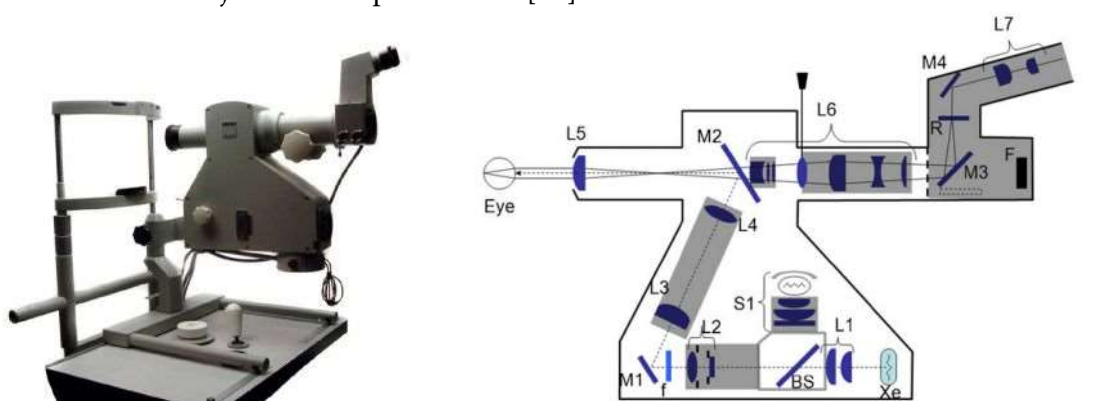


Fig. 22. A) Retinografo Zeiss Fundus Flash 3. B) Diagrama original de cámara de fondo de ojo Zeiss. Xe: Lámpara de flash de xenón; L1: óptica de condensación; S1: bombilla de doble filamento y óptica asociada; L2-7: óptica de la cámara; BS: divisor de haz; f: rueda de filtros; M1-4: espejos; F: película fotográfica; R: retícula; línea discontinua: camino luz; línea continua: ruta de imagen. Imagen recuperada de: [66]

2.4 Retinopatías

Retinopatía es un término genérico que para hacer referencia a cualquier enfermedad no inflamatoria que afecte a la retina. Existen distintos tipos de retinopatías, pero todas se refieren a enfermedades que involucran los vasos sanguíneos de la retina. [67]

2.4.1 Retinopatía Diabética

La Retinopatía Diabética (RD) es la complicación más común de la diabetes mellitus, esta puede ser descrita como una enfermedad microvascular que afecta a los vasos sanguíneos de la retina y es diagnóstica en razón del estado de la vasculatura o anomalías en la retina. La RD se divide en dos etapas retinopatía diabética no proliferativa (RDNP) y retinopatía diabética proliferativa (RDP), la RDNP a la vez se divide en tres etapas que son ligera, moderada o severa dependiendo de la cantidad de anomalías que se presentan en la retina. [68]

Una de las respuestas más tempranas del cuerpo a la hiperglicemia es la dilatación de los vasos sanguíneos y cambios en el flujo sanguíneo, esto como método de autorregulación para incrementar el metabolismo de los tejidos retinianos. La pérdida de pericitos es otro de los eventos suscitados en las etapas tempranas de la RD, esto se debe a la apoptosis de los mismos como respuesta a los altos niveles de glucosa, estas células tienen la función de proveer soporte estructural a los capilares y la pérdida de estas lleva a la eliminación de las paredes capilares, este fenómeno se relaciona directamente con la formación de microaneurismas. Con la pérdida de pericitos y células endoteliales vienen otras consecuencias como isquemia y oclusión capilar. Otros eventos que se han observado en las etapas tempranas de RD son la neurodegeneración retiniana, inflamación, deterioro de la barrera sanguínea retiniana, angiogénesis, exudación lipídica y hemorragias intrarretinianas, edema retiniano entre otros. En la etapa proliferativa se presentan una mayor cantidad de anomalías a las que se les pueden sumar una mayor vasoproliferación, hemorragia en el vítreo y proliferación de tejido fibroso. [68-69]

Durante la etapa no proliferativa mediante una fundoscopia pueden observarse distintos cambios en la retina principalmente en los vasos sanguíneos notándose un incremento en la permeabilidad vascular y oclusión capilar, aunado a esto, se pueden detectar microaneurismas, hemorragias y exudados duros. En la figura 23 se puede observar un caso de retinopatía diabética no proliferativa moderada que presenta exudados duros, microaneurismas y hemorragias. [68]

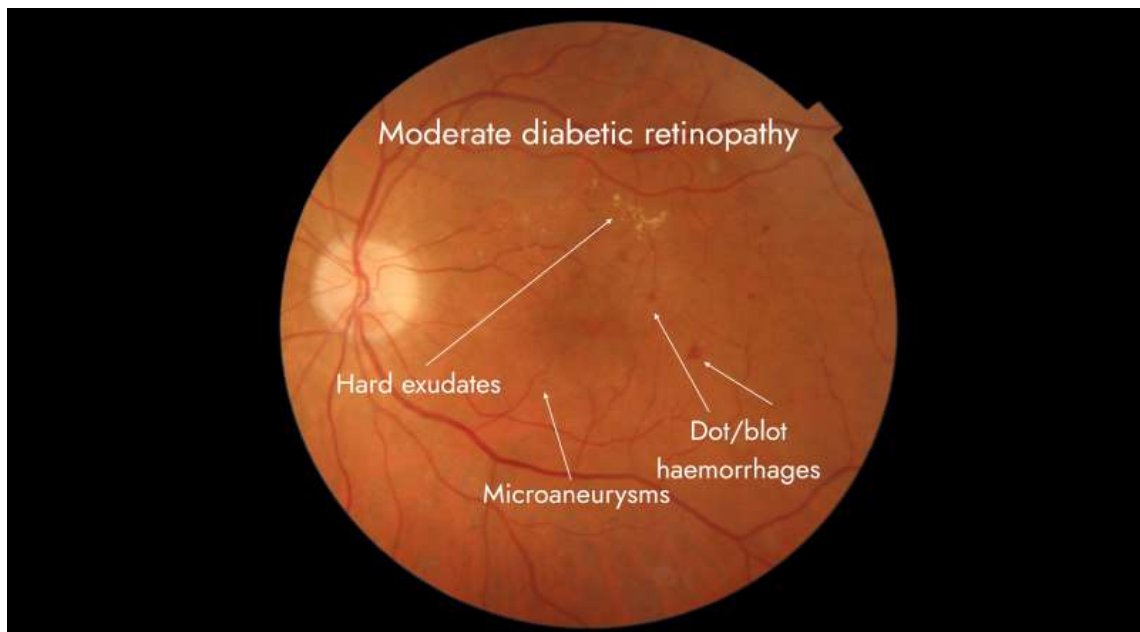


Fig. 23. Retinografía de retinopatía diabética moderada con distintos signos de enfermedad. Imagen recuperada de: [70]

En el análisis de la RDP los signos de enfermedad que se presentan son todos los encontrados en la RDNP y sumados a estos el edema macular, la dilatación de las venas y la presencia de otras anomalías como neovascularización, siendo estas condiciones que amenazan la visión del paciente. En la figura 24 se puede observar un caso de RDP que presenta neovascularización en el disco óptico y tracción vitreomacular. [69-70]

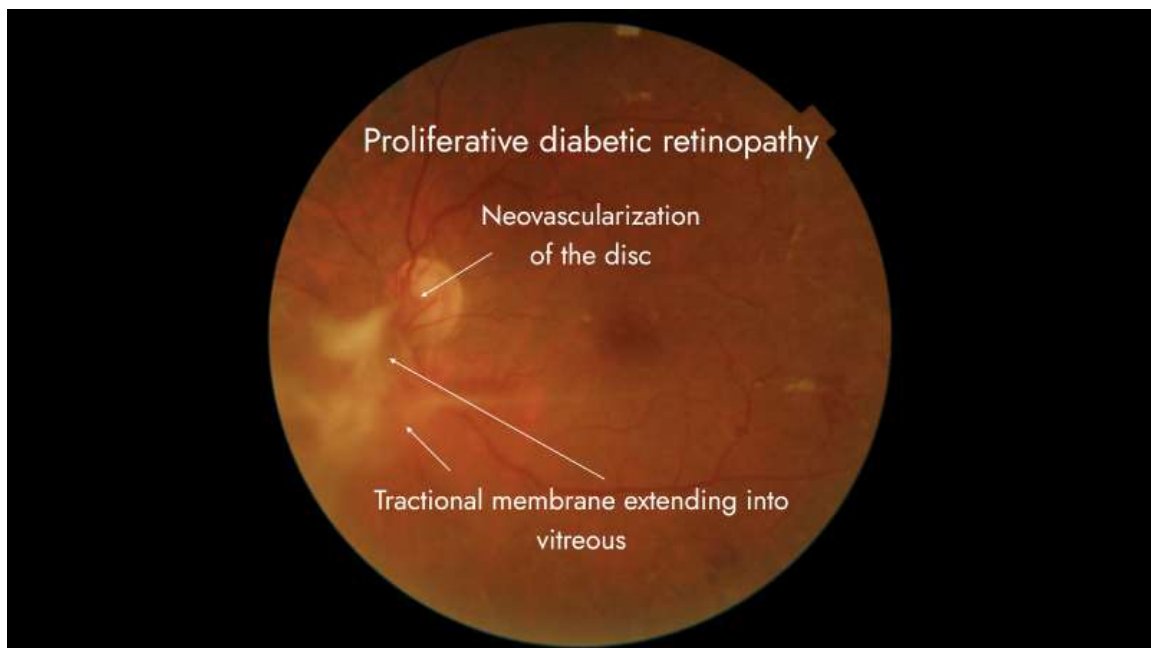


Fig. 24. Retinografía de retinopatía diabética proliferativa. Imagen recuperada de: [70]

El diagnóstico de la enfermedad en el ojo del paciente puede ser interpretada de distinta manera por cada proveedor de salud ya que cada caso clínico es distinto y existen casos en los que el paciente puede llegar a tener sintomatología sin presentar anormalidades observables por fundoscopia. Con el fin de brindar una herramienta de evaluación para la detección y clasificación de RD la Clínica Internacional de Retinopatía Diabética (IRCD por sus siglas en inglés) propuso una escala para medir la severidad de esta enfermedad. En la tabla 1 puede observarse la escala propuesta por el equipo de la IRCD. [71]

Tabla I
Escala de severidad de Retinopatía Diabética de la IRCD [71]

Nivel de Severidad Propuesto para la Enfermedad	Hallazgos observables en Oftalmoscopia Dilatada
Sin Retinopatía Diabética Aparente	Sin Anormalidades
Retinopatía Diabética No Proliferativa leve	Solo Microaneurismas
Retinopatía Diabética No Proliferativa Moderada	Mas que solo microaneurismas, pero menos que en un caso de retinopatía diabética no proliferativa severa
Retinopatía Diabética No Proliferativa Severa	Cualquiera de los siguientes: más de 20 hemorragias intrarretinianas en cada uno de los 4 cuadrantes; reborde venoso definido en más de 2 cuadrantes; Anomalías microvasculares intrarretinianas prominentes en más de 1 cuadrante y sin signos de retinopatía proliferativa
Retinopatía Diabética No Proliferativa Severa	Uno o más de los siguientes: neovascularización, hemorragia vítrea/prerretiniana

2.4.2 Glaucoma

El Glaucoma es un grupo de neuropatías ópticas progresivas caracterizadas por la degeneración de las células ganglionares retinianas que resulta en cambios en la cabeza del nervio óptico. La principal causa de la degeneración de las células ganglionares es el incremento de la presión intraocular (PIO). Se puede clasificar el glaucoma basado en su patofisiología como glaucoma de ángulo cerrado o de ángulo abierto y puede ocurrir sin una causa identificable y se identifica como glaucoma primario. Los casos de glaucoma donde se identifica la causa de la PIO elevada que daña el nervio óptico son referidos como glaucoma secundario. [72-73]

La PIO se determina a través del equilibrio entre la secreción de humor acuoso por el cuerpo ciliar y su drenaje se da por vías independientes. La PIO genera tensión mecánica en las estructuras del fondo de ojo. El glaucoma hace que la esclerótica perfore el tejido por donde salen las fibras del nervio óptico al que se le conoce como lamina cribosa. La tensión aplicada en la lámina cribosa si es elevada puede resultar en deformación, compresión, daño mecánico, remodelación y disrupción del transporte axonal. [73]

Conforme aumenta la pérdida de células ganglionares de la retina y fibras del nervio óptico, se producen cambios en la apariencia de la cabeza del nervio óptico y la capa de fibras nerviosas de la retina, estos cambios pueden identificarse por medio de un examen de fondo de ojo. La pérdida de células ganglionares de la retina provoca un deterioro progresivo de la visión del paciente que por lo general comienza en la periferia media y puede progresar hasta solo dejar una porción pequeña de visión central o periférica. En la figura 25 se pueden observar 3 casos distintos del estado del nervio óptico visto por oftalmoscopia y su campo visual. [72]

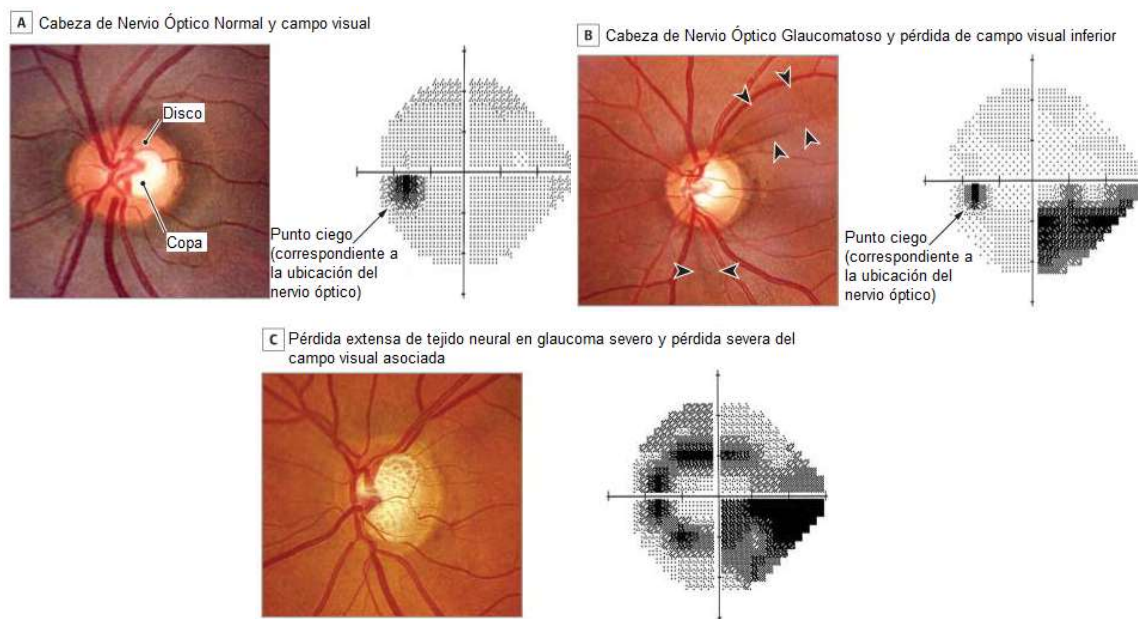


Fig. 25. A) En la imagen se observa la cabeza del nervio óptico donde el tejido rosado muestra el disco óptico y el tejido central más claro muestra la copa óptica, el campo visual se muestra completo con excepción a un cuadrante que contiene un punto ciego que corresponde a la colocación del nervio óptico en la retina. B) El Nervio óptico Glaucomatoso muestra adelgazamiento y excavación con agrandamiento de la copa, las flechas muestran regiones oscurecidas que es un defecto asociado a las fibras nerviosas, existe una pérdida del campo visual, pero sigue en los parámetros normales. C) La pérdida de tejido neural es extensa con pérdidas severas del borde neuroretiniano, excavación y agrandamiento de la copa óptica, se presenta una pérdida severa del campo visual. Imagen adaptada de: [72]

2.4.3 Degeneración Macular Asociada a la Edad

La Degeneración Macular Asociada a la Edad (DMAE) es una enfermedad neurodegenerativa que provoca la pérdida de visión con síntomas como pérdida de la visión aguda, escotomas, vista nublada o distorsión crónica de la visión. Esta enfermedad se debe a la degeneración progresiva del tejido retiniano. Los principales factores de riesgo de esta enfermedad son la edad y las enfermedades cardiovasculares. Las características más destacables de esta enfermedad son la presencia de depósitos extracelulares que reciben el nombre de drusas. [74-76]

La DMAE se clasifica en cuatro etapas. La primera etapa se caracteriza por cambios normales que se dan por el envejecimiento como la presencia de drusas menores a $63\text{ }\mu\text{m}$. Una vez que prevalece la DMAE se clasifica como DMAE temprana y se pueden encontrar drusas con diámetros que oscilan entre los $63\text{ }\mu\text{m}$ a $124\text{ }\mu\text{m}$, además no hay presencia de anomalías en el epitelio pigmentario. La DMAE moderada y se denomina así cuando existe la presencia de al menos una drusa con un diámetro mayor a $125\text{ }\mu\text{m}$ y se presentan anomalías en el epitelio pigmentario. La última etapa conocida como DMAE avanzada se caracteriza por presentar atrofia geográfica (AG) en la fovea o neovascularización. Esta última etapa también se divide en dos subtipos: DMAE seca y DMAE mojada. La DMAE seca se caracteriza por ojos simétricos, visión distorsionada, pigmentación macular desordenada en ambos ojos, desaparición del reflejo fovea y presencia de drusas de color blanco amarillento. La DMAE húmeda se puede dividir en neovascularización coroidea y vasculopatía coroidea polipoidea que implican fugas de sangre o suero. La AG se puede observar en los ojos de los pacientes con DMAE seca. Drusas, hemorragias subretinianas y el desprendimiento del epitelio pigmentario son comunes en los ojos de los pacientes con DMAE húmeda. Estos fenotipos se pueden observar fácilmente en imágenes de fondo de ojo en la figura 26. [76-77]

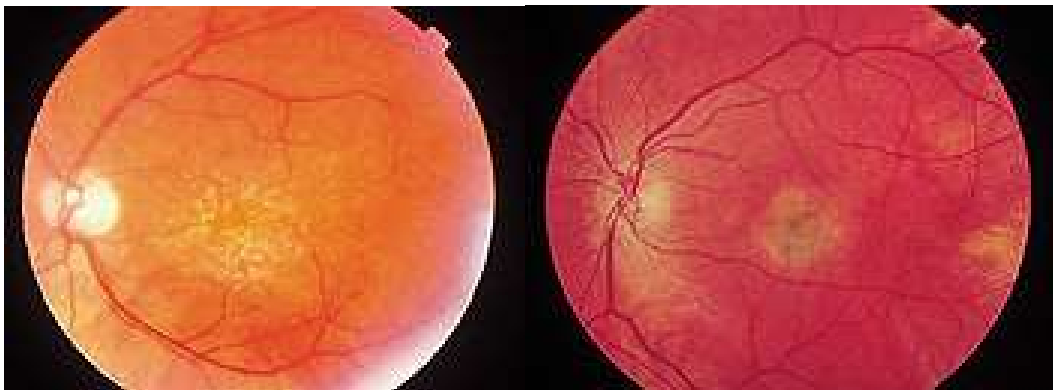


Fig. 26. Retina con DMAE temprana con presencia de drusas (izquierda), Retina con DMAE mojada con neovascularización subretiniana. Imagen recuperada de: [74]

2.4.4 Degeneración Macular Miópica

La alta miopía o miopía maligna se define como la presencia de errores refractivos de alto índice negativo (-6 a -8 dioptrías) o con una alta elongación de ojo de (26 – 26.5 mm). Se considera como miopía degenerativa a la alta miopía acompañada de otras características como cambios en la esclerótica, coroides y epitelio pigmentario. [78]

Las características más destacables de la maculopatía miópica son la elongación de la longitud axial, el estiramiento de la pared posterior del ojo y el estafiloma. La mayoría de las complicaciones de la Degeneración Macular Miópica (DMM) puede provocar daños irreversibles en los fotorreceptores de la macula. Entre los hallazgos más destacables se encuentra el adelgazamiento de retina, coroides y esclerótica, la atrofia coriorretiniana, neovascularización coroidea, agujero macular miope y foveosquiasis miópica, entre otros. [79]

Conforme avanza la DMM esta llega a una etapa atrófica como consecuencia de la coroidopatía miópica o de la neovascularización, en esta etapa las paredes de la retina se estresan y se terminan rompiendo dejando agujeros retinianos y en ocasiones desprendimiento de retina. En la figura 27 se puede observar un caso de fondo de ojo con DMM. [79]

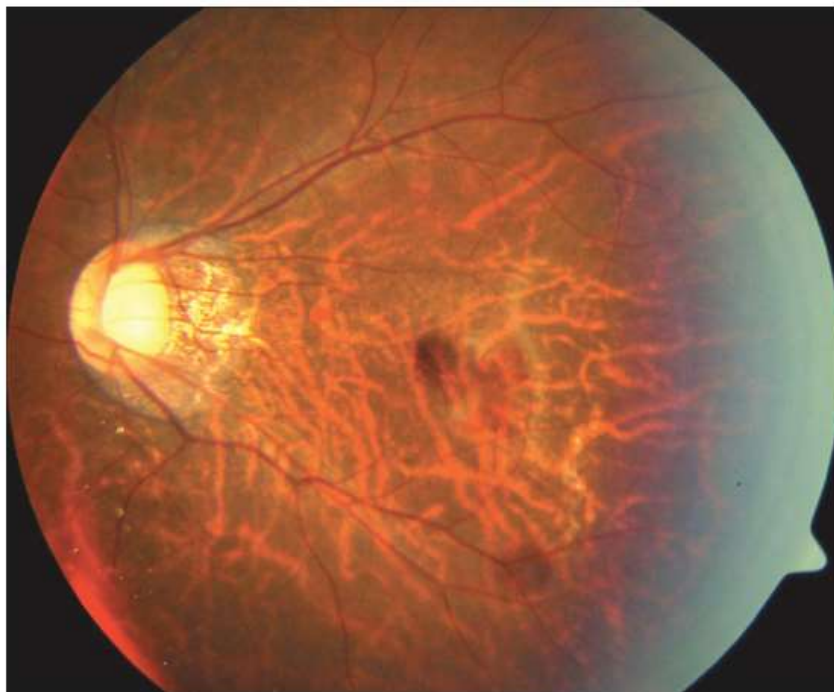


Fig. 27. Fondo de ojo miópico con hemorragias subretinianas. Imagen recuperada de: [80]

2.4.5 Retinopatía Hipertensiva

Los cambios vasculares asociados a la presión arterial sistémica son fácilmente visibles en los vasos sanguíneos de la retina, a esta condición se le conoce como retinopatía hipertensiva. La hipertensión conduce a cambios en las paredes de los vasos sanguíneos. Entre los principales hallazgos se tienen los cruces entre vasos conocido como corte arteriovenoso, la formación de microaneurismas, manchas algodonosas, hemorragias retinianas y exudados duros. En la figura 28 se muestra una retina con Retinopatía Hipertensiva. [81]

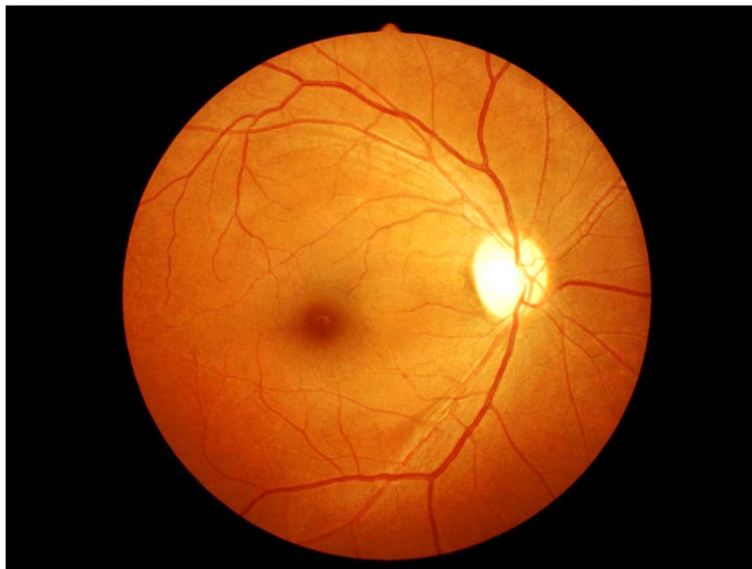


Fig. 28. Retinopatía Hipertensiva grado 1 con estrechamiento leve y la esclerosis de las arterias retinianas con una relación AV de aproximadamente 1:2. Imagen recuperada de: [82]

La retinopatía hipertensiva se diagnostica con base a los hallazgos de las imágenes de fondo de ojo, así como el estado de la hipertensión del paciente. Para dar un diagnóstico y enfocar los hallazgos de las imágenes de fondo de ojo se pueden clasificar los casos de acuerdo a la clasificación Keith-Wagner-Barker. En la tabla 2 se encuentra la clasificación para el diagnóstico de retinopatía hipertensiva. [83]

Tabla II
Clasificación de Retinopatía Hipertensiva de Keith, Wagener y Barker [83]

Clasificación	Signos
Grado I	Estrechamiento de arteriolas ligero o modesto con una relación arterio:venular $\geq 1:2$
Grado II	Estrechamiento moderado a severo de las arteriolas retinianas con una relación arteriovenosa $< 1:2$ o corte arteriovenoso.
Grado III	Exudados blandos y hemorragias en forma de llama.
Grado IV	Cambios de grado III y edema del nervio óptico bilateral.

2.5 Biomarcadores en retinografías

El termino biomarcador o marcador biológico, se refiere a una basta subcategoría de signos médicos que tienen como objetivo indicar el estado de salud desde fuera del paciente. Estos signos de enfermedad pueden ser medidos precisamente y se pueden reproducirse dichas mediciones y a diferencia de los síntomas, estos no son indicadores de la percepción o sentir de los pacientes. Un biomarcador es un indicio de enfermedad objetivo y cuantificable de las características de los procesos biológicos de un sistema biológico, pudiendo ser esta consecuencia de la interacción del sistema con un posible riesgo. [84]

Las observaciones clínicas o hallazgos de artefactos en imágenes de fondo de ojo han hecho posible identificar marcadores prematuros de una gran variedad de condiciones a largo plazo como la diabetes mellitus, hipertensiones y otras enfermedades cardiovasculares. La vasculatura retiniana comparte gran similitud con los demás vasos sanguíneos del cuerpo, principalmente del cerebro, a su vez son otras las señales de enfermedad que pueden presentarse en la retina como las enfermedades neurodegenerativas como aquellas que se proyectan a través del nervio óptico. [85]

2.5.1 Relación Artero Vénular (AVR) y Corte Arteriovenoso

La evaluación de la vasculatura de la retina es una vista general del estado general del sistema vascular sobre todo ya que los vasos sanguíneos de la retina comparten muchas características con los cerebrales y coronarios. En enfermedades como la hipertensión es común dar seguimiento a esta enfermedad haciendo un examen de fondo de ojo. Los parámetros más estudiados además de la búsqueda de anomalías son la relación artero vénular y el corte arteriovenoso. [86-88]

En un examen de fondo de los diámetros de arteriolas y vénulas retinianas es de 2:3. Para saber esta relación es necesario diferenciar vénulas de arteriolas. La luz reflejada o la imagen que se analiza de estas estructuras se forma por el reflejo de la interfaz entre la columna de sangre y la pared del vaso sanguíneo. En las venas de paredes delgadas la hemoglobina absorbe fuertemente la luz verde y por lo tanto estas toman una apariencia oscura. Las arterias tienen un aspecto más claro, signo de que la luz se refleja antes de que llegue a la sangre, y aunque sean más fuertes y gruesas, aparecen más delgadas que las venas en un examen de fondo de ojo debido a que la imagen proyectada se da principalmente en el torrente sanguíneo y no en la pared de los vasos. En la figura 29 se observa un ejemplo de medición de la relación AVR. [86]

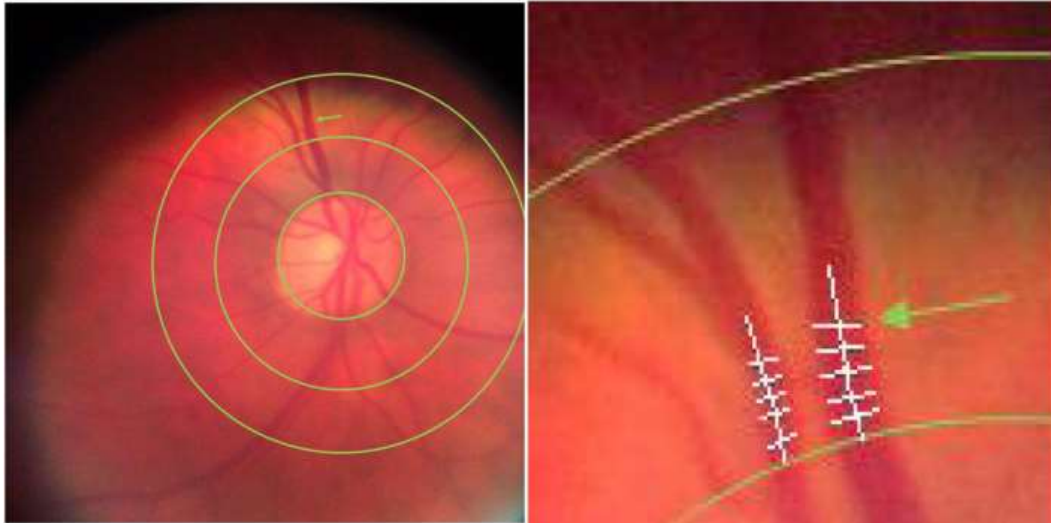


Fig. 29. Análisis de la relación artero vénular de un ojo con RD, los círculos verdes definen las áreas de medición y en las flechas se indican mediciones paralelas de vénulas y arteriolas. Imagen recuperada de: [88]

El corte arteriovenoso de la retina es otro signo de enfermedad visible en la vasculatura retiniana que se caracteriza por la disminución del grosor de los vasos en ambos lados en el cruce de una arteria y una vena. Este parámetro es un fuerte predictor de enfermedades oculares y enfermedades cardiovasculares. La evaluación se basa en el AVR calculado como una relación entre el diámetro arteriolar promedio y el diámetro venoso promedio en el cruce de arteriolas y vénulas. Actualmente este proceso se realiza a mano comparando distintos casos y clasificando la imagen en 2 o 4 grados. En la figura 30 se muestra una medición del ancho de la vasculatura para obtener el AV. [87]



Fig. 30. Medición de corte arteriovenoso por medio de herramientas digitales. Imagen recuperada de: [87]

2.5.2 Exudados Duros

Los exudados duros son pequeños depósitos de tonalidad blanca o blanca amarillenta compuestos de lípidos y proteínas, que se filtran de la barrera hematorretiniana y se depositan en la capa plexiforme externa de la retina. Aparecen como puntos cerosos o brillantes y se pueden encontrar de manera individual, agrupados como parches, laminas o anillos que rodean zonas de edema retiniano. Los exudados se depositan ocasionalmente a lo largo de las venas de la retina puesto que es de aquí desde donde se expulsan. También los microaneurismas que aparecen como puntos blancos sin sangre visible se consideran exudados duros. La presencia de estos depósitos es crucial en el diagnóstico de la retinopatía diabética ya que de acuerdo a la presencia y distribución de los mismos en la retina (y en conjunto con otros signos de enfermedad) es que se clasifica la severidad de la RD. En la figura 31 se muestra una imagen de fondo de ojo que presenta exudados duros. [89-90]

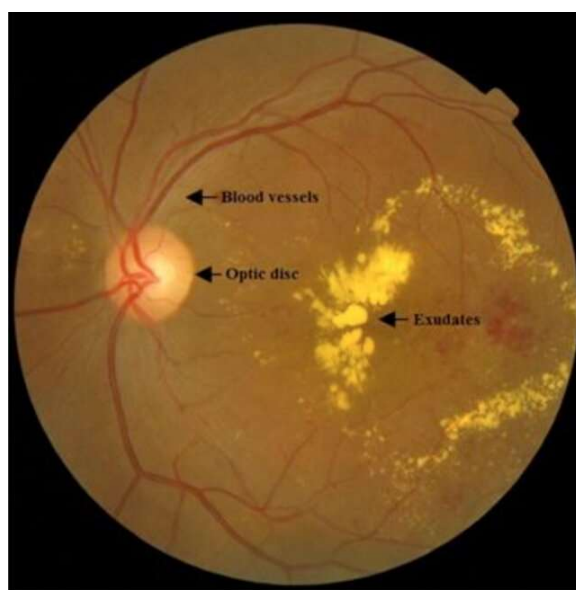


Fig. 31. Retina con exudados duros. Imagen recuperada de: [91]

2.5.3 Exudados Suaves (Manchas algodinosas)

Los exudados suaves son lesiones retinianas consecuencia de insuficiencia vascular como podría ser de una enfermedad sistémica como la diabetes mellitus y la hipertensión. Estas lesiones se consideran una consecuencia de la isquemia retiniana que lleva a la acumulación de cuerpos citoides en los axones de las células ganglionares y esto lleva a una posterior inflamación de estos axones. Suelen aparecer como masas o manchas blanquecinas con bordes irregulares de un diámetro de 0.1 a 1 mm. Generalmente se presentan en el polo

posterior del fondo de ojo a lo largo de la línea de los principales vasos sanguíneos. En la figura 32 se muestra una retinografía que presenta manchas algodonosas. [92], [93]



Fig. 32. Retina con exudados suaves en el centro de la imagen como dos agrupaciones de manchas blanquecinas. Imagen recuperada de: [94]

2.5.4 Microaneurismas

Los Microaneurismas (MA) son dilataciones en los vasos capilares retiniano que se forma cuando una pared vascular se debilita y se termina expandiendo creando un “saco” frágil que puede romperse con facilidad provocando una hemorragia retiniana. Son una señal de retinopatía temprana con un alto valor predictivo y son claves para identificar el progreso de las enfermedades sistémicas en la retina como la RD. Los MA se presentan en una retinografía como pequeños puntos rojos un poco más oscuros que la retina lo que hace difícil su detección. En la figura 33 se muestra un ojo con microaneurismas. [95-97]

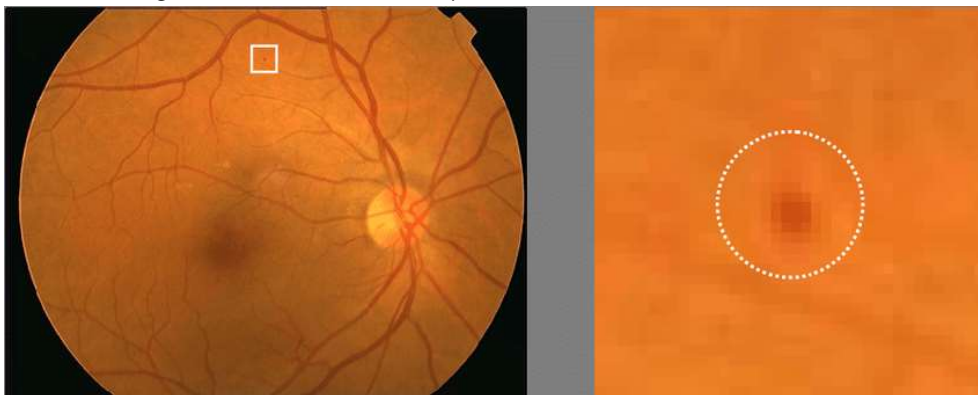


Fig. 33. Imagen de fondo de ojo con aneurisma y aumento de la región del microaneurisma. Imagen recuperada de: [96]

2.5.5 Hemorragias Retinianas

Las hemorragias retinianas son una manifestación frecuente en las examinaciones de fondo de ojo en pacientes con enfermedades sistémicas. Pueden observarse como pequeños puntos rojos en el fondo del ojo hasta verse como derrames que cubren una gran parte del fondo de ojo, por lo cual es necesario determinar la extensión, profundidad y patrón de distribución de las hemorragias para saber la causa de estas. Se pueden catalogar en tres principales tipos de acuerdo a la forma y distribución en la retina: Hemorragias con forma de flama que son difusas y duran entre 6 y 12 semanas; Hemorragias de Disco, estas tienen forma de astillas y se ubican cerca del disco óptico y tienen un extremo cónico hacia el disco y un extremo plumoso en la parte más alejada; Puntos rojos con centro blanco, estos se presentan por distintas enfermedades y la parte blanca se debe a un tapón de fibrina y plaquetas. [98]

Las hemorragias retinianas son un importante marcador para el diagnóstico de algún trastorno vascular que afecta la retina. Las enfermedades en las que tienen más relevancia las hemorragias son las enfermedades oculares, retinopatía diabética, retinopatía hipertensiva, venas retinianas ocluidas, preeclampsia, leucemia, anemia, entre otros. En la figura 34 se puede observar una retinografía que presenta una hemorragia. [98]



Fig. 34. Imagen de fondo de ojo con hemorragia. Imagen recuperada de: [99]

2.5.6 Relación Disco-Copa (RDC)

La cabeza del nervio óptico es la última porción del nervio óptico que termina en la retina y está conformada por células ganglionares, vasos sanguíneos, tejido conectivo, células gliales. En un examen de fondo de ojo la parte observable de la cabeza del nervio óptico es la

superficie de la misma y se le denomina disco óptico y entender la morfología y características de esta región es crucial para dar un diagnóstico apropiado de glaucoma. En una evaluación se debe tener en cuenta el tamaño, color, integridad, forma, relación entre la región total del disco óptico y la copa óptica, la forma y configuración de los vasos sanguíneos, entre otras características. Múltiples factores pueden afectar para obtener una medición exacta del disco óptico como el tipo de lente que se utiliza y la altura del haz de luz. En promedio el diámetro vertical del disco óptico de 1.88 mm y el diámetro horizontal es de 1.77 mm. Estas dimensiones varían de acuerdo a las características de la población siendo los más relevantes los errores refractivos y la raza. El tamaño de la copa óptica varía entre individuos, no obstante, la relación entre copas y discos esta correlacionada. La relación copa-disco (RCD) es un indicio clave para el diagnóstico de glaucoma. En promedio la RCD es de 0.4 y el rango de un RCD normal es de 0.3 (66% de la población normal) a poco más de 0.5 (6-10% de la población normal). Un RCD entre 0.4 y 0.8 puede ser tanto normal como sospecha de glaucoma temprano o moderado y uno superior a 0.8 puede considerarse signo de papila glaucomatosa. La mayoría de casos de glaucoma se presentan de manera asimétrica, por lo que la evolución del glaucoma en un ojo será por lo general mayor que en su contraparte, por lo que una diferencia de 0.2 en la RCD de cada ojo se considera una señal de glaucoma prematuro. En la figura 35 se puede observar una medición de RCD de una retinografía. [100]

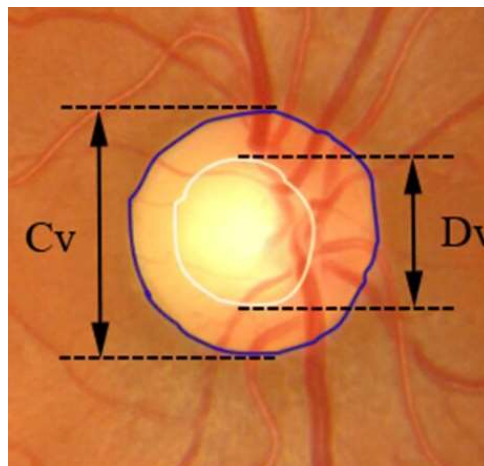


Fig. 35. Medición de RCD vertical. Imagen recuperada de: [101]

Para conocer el estado del nervio aptico se evalúan los diámetros vertical y horizontal, la relación del área del borde al disco óptico, el área temporal nasal superior inferior y su grosor como indicadores para determinar el estado del nervio óptico, no obstante, múltiples estudios han empleado la RDC vertical para diagnosticar glaucoma siendo este uno de los parámetros con mejor sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de glaucoma. [101]

2.6 Procesamiento Digital de Imagen

El campo del Procesamiento Digital de Imagen (PDI) se refiere a toda la transformación que se da por medio de una computadora digital donde una imagen es tomada como una función de dos dimensiones $f(x,y)$, donde x y y son coordenadas de un plano espacial y la intensidad o el valor en esta coordenada es la intensidad o nivel de gris de la imagen. El nombre que reciben estas coordenadas comúnmente es pixel y es el valor mínimo de una imagen digital. Para que los pixeles puedan formar una imagen es necesarios organizarlos en forma de un arreglo bidimensional o red, donde las líneas horizontales de pixeles se conocen como “líneas” y las columnas se denominan “muestras”. Los valores numéricos del valor de un pixel se representan en números binarios o bits por lo que la intensidad de cada pixel tendrá un valor de 8 posiciones binarias o 8 bits que representara un valor de intensidad que va de 0 a 255. Una imagen a color a diferencia de una imagen en escala de grises se forma utilizando “3 imágenes” sobrepuestas o canales los cuales determinan 3 valores en la misma posición del pixel representando los colores rojo, verde y azul para a partir de estos formar los demás colores del espectro visible (16,777,216 posibles combinaciones o colores), a este sistema se le conoce como RGB y la combinación de estas tres matrices de imágenes se les conoce como canales. En la figura 36 se puede observar una representación de una imagen digital con las características previamente descritas. [102-103]

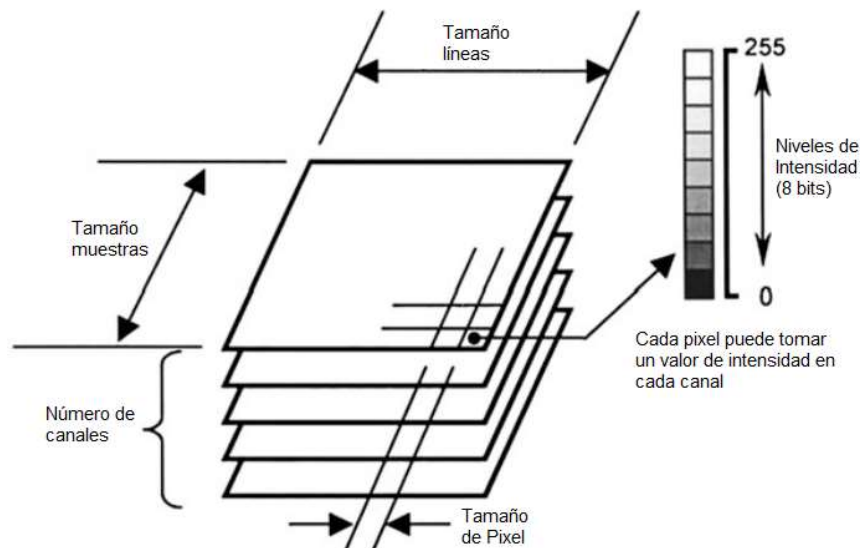


Fig. 36. Características de una imagen digital. Imagen adaptada de: [102]

El PDI engloba múltiples técnicas y operaciones matemáticas que tienen como fin mejorar la información requerida en una imagen. El PDI abarca cuatro áreas principales de operaciones computacionales; restauración o preprocesamiento de imagen donde se busca mejorar una

imagen degradada; mejora de imagen para mejorar la detección de objetos o patrones; clasificación de imagen utilizando reglas de decisión para clasificar o identificar objetos o patrones en razón de sus valores multiespectrales; y formación de conjuntos de datos (*datasets*) que consiste en integrar múltiples conjuntos de datos de modo que se puedan realizar mediciones congruentes. [103]

2.6.1 Segmentación de Imagen

La segmentación de imagen es una técnica de procesamiento de imagen que se basa en la diferenciación y clasificación de las distintas partes, objetos u estructuras presentes en una imagen para así identificar y separar homogéneamente los hallazgos, para que de esta manera pueda realizarse un análisis más sencillo extrayendo solo los datos de interés. En la figura 37 se muestra segmentación de imagen de un modelo de fémur humano dividido por los diferentes tipos de tejidos que lo conforman. [104]

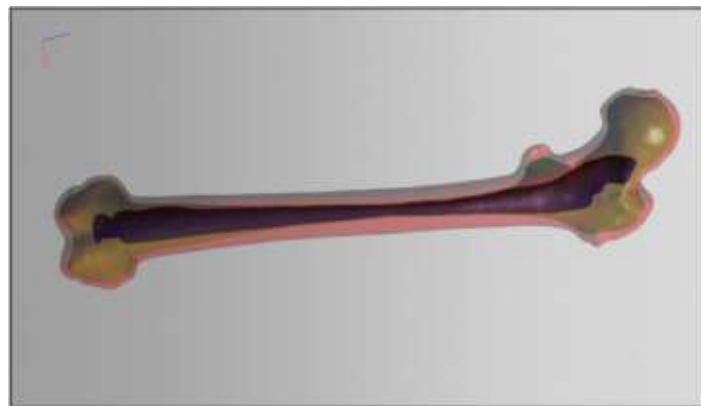


Fig. 37. Segmentación de un fémur que muestra la superficie exterior (rojo), la superficie entre tejido esponjoso y compacto (verde) y medula (azul). Imagen recuperada de: [105]

2.7 Inteligencia Artificial

Se entiende por inteligencia artificial (IA) a la simulación de una máquina de la inteligencia humana considerando el actuar, percepción, racionalidad entre otros aspectos. Múltiples son los campos de estudio y disciplinas involucradas en el entendimiento y diseño de la IA puesto que existen muchos enfoques para aproximar cada vez más el razonamiento/procesamiento de datos por computadora al humano. Entre las distintas sub áreas de la IA podemos destacar las siguientes: [106]

2.7.1 Aprendizaje Automático (Machine Learning)

El Aprendizaje Automático (ML por sus siglas en inglés) es una sub área de la inteligencia artificial que busca diseñar técnicas y algoritmos para desarrollar el “aprendizaje” de una computadora. Los modelos de ML buscan desarrollar un sistema mejorando el desempeño del sistema al construirse a partir de la observación e interpretación de un grupo de datos. Estos modelos tienen como objetivo desarrollar un modelo de agrupamiento o gradiente que pueda discernir la información entre un grupo de datos. Una vez realizado este proceso un modelo de ML se retroalimentará y corregirá en base al aporte de cada nodo en el resultado final para así en una subsiguiente reiteración variar los “pesos” Se tienen 2 principales tipos de enfoques de aprendizaje dependiendo del paradigma de aprendizaje de un modelo de ML y estos a su vez dependen de la forma en la que las señales o retroalimentación se ven disponibles para el sistema: Aprendizaje supervisado y Aprendizaje no supervisado. [107]

2.7.1.1 Aprendizaje supervisado

El aprendizaje supervisado es un enfoque que se basa en entrenar un modelo mediante la previa clasificación de los datos que serán la entrada del sistema, de esta manera el modelo puede realizar una comparativa de sus resultados con los resultados esperados y así puede medirse el aprendizaje y precisión durante el proceso de entrenamiento o aprendizaje. Hay dos tipos de problemas en los que se pueden utilizar estos modelos y son: la clasificación donde el algoritmo buscara asignar una etiqueta o clasificar un dato en razón de su concordancia o similitud con otro dato, en clasificación de imágenes el modelo buscara patrones que compartan en común las imágenes del conjunto de datos; la otra manera de implementar estos modelos es mediante regresión que es nada menos que un algoritmo que buscara entender la relación entre dos variables. En la figura 39 se muestra un ejemplo sencillo de estas dos actividades. [108]

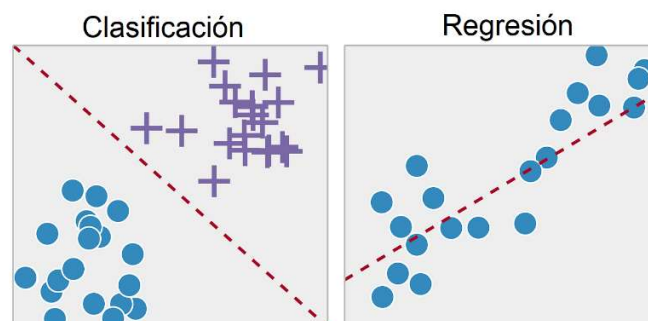


Fig. 38. Clasificación de dos clases dispersas por la relación entre dos variables donde la línea indica las dos regiones donde se puede encontrar estos datos y Regresión de una clase de datos con su correspondiente relación lineal. Imagen adaptada de: [109]

2.7.1.2 Aprendizaje no supervisado

El aprendizaje no supervisado busca analizar y agrupar conjuntos de datos sin etiquetas. Estos algoritmos encuentran patrones ocultos en los datos sin la necesidad de que un humano intervenga previamente dando un resultado esperado al análisis del sistema, determinando así un orden a criterio del modelo. Hay tres principales formas de implementar un modelo no supervisado: La Agrupación (Clustering) consiste en agrupar datos y clasificarlos de acuerdo a la cercanía existente entre datos y por consiguiente crear grupos de datos; otro proceso en el que se utiliza este paradigma de aprendizaje es la asociación que emplea diferentes reglas para encontrar relación entre las variables dadas en un conjuntos de datos; y por último la reducción de dimensionalidad es una técnica usada cuando el número de características en un conjunto de datos es muy alto, de esta manera se reducen la cantidad de datos de entrada a un tamaño manejable manteniendo la integridad de los datos, es muy común ver este proceso en la eliminación de ruido de imágenes en las etapas de preprocesado. Un ejemplo de agrupación se muestra en la figura 39 [108]

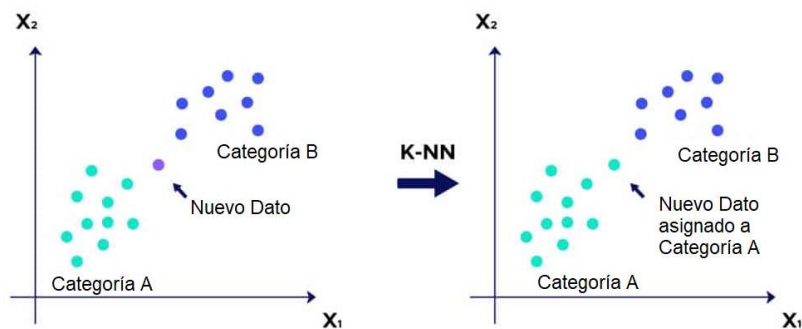


Fig. 39. Imagen de clasificación de KNN donde se tienen dos categorías de datos y al introducir un nuevo dato se clasifica como una categoría de acuerdo a la cercanía que este tiene con los demás puntos o el centro del grupo de datos. Imagen adaptada de: [110]

2.7.2 Redes Neuronales Artificiales (ANN)

Las Redes Neuronales Artificiales (ANN por sus siglas en inglés) es un sistema computacional inspiradas en el funcionamiento de las neuronas y su interconexión en el cerebro. Las ANN son algoritmos que interconectan neuronas artificiales que no son más que unidades de cálculo que buscan emular la conexión y sinapsis de las neuronas biológicas. Las neuronas artificiales buscan modelar el aprendizaje sináptico a través de la retroalimentación por fuentes externas que puede ser una entrada de datos o la señal generada por una neurona que le antecede. En la figura 40 se muestra una comparación de una red neuronal biológica y una artificial. [111]

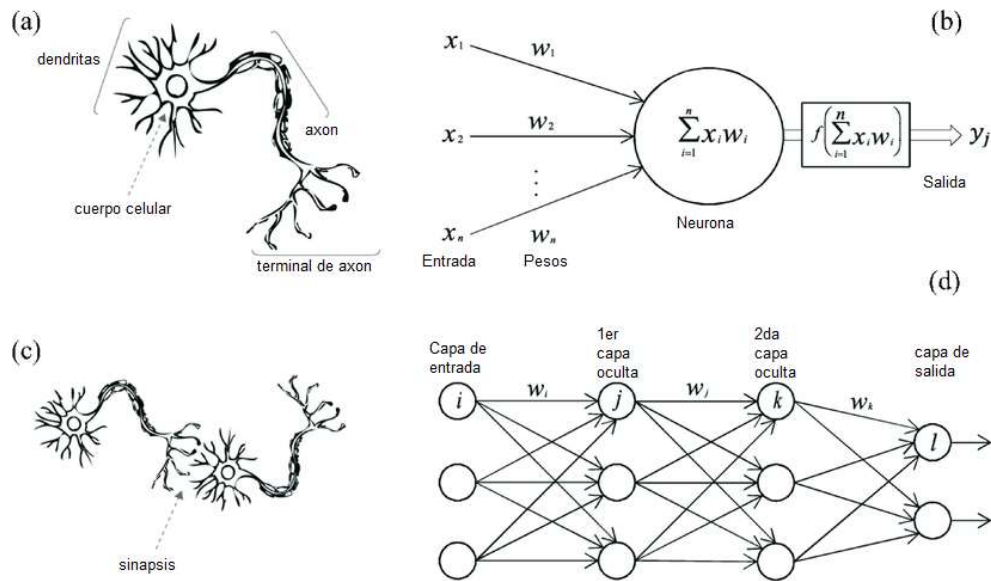


Fig. 40. (a) Neuronas Biológicas. (b) Neuronas Artificiales con entradas y salidas. (c) sinapsis. (d) Modelo de red neuronal multicapa que emula las conexiones neuronales. Imagen adaptada de: [112]

En la figura 40 en el inciso (d) se puede observar un conjunto de redes neuronales interconectadas, a este arreglo de neuronas se le conoce como red neuronal de retroalimentación hacia adelante (feedforward).

2.7.2.1 Aumento de datos

El aumento de datos consiste en una técnica de ML que busca reducir el sobreajuste de los modelos en el momento del entrenamiento. Una mayor cantidad de datos representa mas información para que un modelo pueda aprender, esto se consigue creando copias ligeramente modificadas variando el ángulo de la imagen, desplazamientos, metiendo ruido en la imagen, destexturizando, entre otros preprocesamientos de imagen. [113]

2.7.2.2 Funciones de activaciones

Una función de activación es una función matemática que se agrega a las neuronas artificiales y define la salida de un nodo o neurona dada una entrada o un conjunto de estas para decidir qué información pasa a la siguiente capa de neuronas a las cuales este conectada. [114]

Existen múltiples tipos de funciones de activación pudiendo estas ser clasificadas por su función matemática que se entienden como lineales o no lineales siendo estas las empleadas para redes neuronales y que serán mencionadas a continuación:

Escalón Binario

El Escalón asigna valores como 0 o 1 de modo que es una función ideal para clasificaciones binarias y se define en la Ec. 1 como:

$$f(x) = 1, x \geq 0; f(x) = 0, x < 0 \quad (1)$$

Sigmoide

Es una función no lineal ampliamente utilizada que transforma los valores al rango de 0 a 1 y se define como (Ec. 2):

$$f(x) = \frac{1}{e^{-x}} \quad (2)$$

Tangente Hiperbólica

Esta función es similar a la función sigmoide, pero es simétrica en el origen. Esta función tiene posiciona los valores de -1 a 1 y se define como (Ec. 3):

$$f(x) = \frac{1}{1 + e^{-x}} \quad (3)$$

Función ReLU

La función ReLU significa unidad rectificadora lineal y es una de las funciones más utilizadas en el área de redes neuronales. Las ventajas de esta función es que no se activan todas las neuronas al mismo tiempo por lo cual una neurona se desactivara solamente cuando la salida de la transformación lineal es cero. Esta función se define en la Ec. 4 como:

$$f(x) = \max(0, x) \quad (4)$$

2.7.2.3 Tasa de Aprendizaje

La tasa de aprendizaje (α) es un hiper parámetro utilizado para dictar el paso por el cual un algoritmo actualiza y aprende los valores de un parámetro estimado. Este indica la actualización de que tan seguido una red neuronal tiene “noción” de que ha aprendido. [115]

2.7.2.4 Épocas

Este hiperparámetro define el número de veces el cual el algoritmo de aprendizaje trabajara todo el conjunto de datos o ya bien las veces en la que cada muestra del conjunto de datos actualizara los parámetros del modelo. [116]

2.7.2.5 Tamaño de Lote

El tamaño de lote indica la cantidad de muestras trabajadas antes de actualizar el modelo. [116]

2.7.2.6 Optimizador

Los algoritmos de optimización son métodos utilizados para cambiar los atributos de una red neuronal como los pesos y tasas de aprendizaje para así reducir la pérdida. Existen distintos algoritmos, a continuación, se mencionan los dos más relevantes: [117]

Descenso de Gradiente

El descenso de gradiente es un algoritmo utilizado extensamente que se basa en la iteración de parámetros en una función convexa para minimizar la pérdida de una función y encontrar el mínimo local modificando los pesos a través de la retropropagación de la pérdida a través de cada capa. Matemáticamente se describe en la Ec. 5 de la siguiente manera:

$$W_{nuevo} = W_{viejo} - \alpha * \frac{\partial_{perdida}}{\partial(W_{viejo})} \quad (5)$$

ADAM

El algoritmo ADAM o Estimación de Momento Adaptativo por sus siglas en ingles es un método de descenso de gradiente estocástico que se basa en la estimación adaptativa de momentos de primer y segundo orden. Este algoritmo actualiza pesos y bias. Es un algoritmo eficiente y veloz que reduce el tiempo de cómputo. Se define matemáticamente en la Ec. 6 y 7 como:

$$W_t = W_{t-1} - \frac{\eta}{\sqrt{S_{dw_t} - \epsilon}} * V_{dw_t} \quad (6)$$

$$b_t = b_{t-1} - \frac{\eta}{\sqrt{S_{db_t} - \epsilon}} * V_{db_t} \quad (7)$$

2.7.2.7 Función de Pérdida

Las funciones de pérdida son responsables directamente de ajustar el modelo al conjunto de datos de entrenamiento mediante la asignación de una “penalización” en base a la contribución de cada neurona al error obtenida en la salida de la red neuronal. La función de pérdida comparará el valor predicho con el esperado y así retroalimentará a la red para que ajuste sus pesos. A continuación, se mencionan las dos funciones de pérdida más relevantes en las tareas de clasificación de datos: [118]

Entropía Binaria Cruzada

Esta función es utilizada en los modelos de clasificación binaria. Esta función se encarga de comparar el vector de probabilidades para evaluar la probabilidad de que una clasificación este dada ya sea en 1 o 0. Esta función se define en la Ec. 8 como:

$$CE_{perdida} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^N -(y_i \cdot \log(p_i) + (1 - y_i) \cdot \log(1 - p_i)) \quad (8)$$

Entropía Categórica Cruzada

Similar a su contraparte binaria, este modelo busca evaluar el vector de probabilidades de una red, pero ahora para evaluar múltiples posibilidades de clase. Se define como (Ec. 9):

$$CE_{perdida} = -\frac{1}{n} \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^M y_{ij} \cdot \log(p_{ij}) \quad (9)$$

2.7.3 Aprendizaje Profundo (Deep Learning)

El aprendizaje profundo (DL por sus siglas en inglés) es un sub campo del aprendizaje profundo que emplea configuraciones de ANN de múltiples capas para extraer información de nivel superior e inferior. El campo del DL se basa en realizar abstracciones de alto nivel de los datos mediando modelos “profundos” que comprenden una ANN tradicional con mayor cantidad de capas ocultas. [119]

2.7.4 Redes Neuronales Convolucionales (CNN)

Las Redes Neuronales Convolucionales (CNN por sus siglas en inglés) son una subclase de las ANN tradicionales que son utilizadas ampliamente para tareas de procesamiento de imagen. Las CNN constan de tres capas ocultas: [119]

- Capa convolucional
- Capa de agrupación (Pooling Layer)
- Capa completamente conectada (Fully Connected Layer)

En la figura 41 se muestra un ejemplo de una CNN

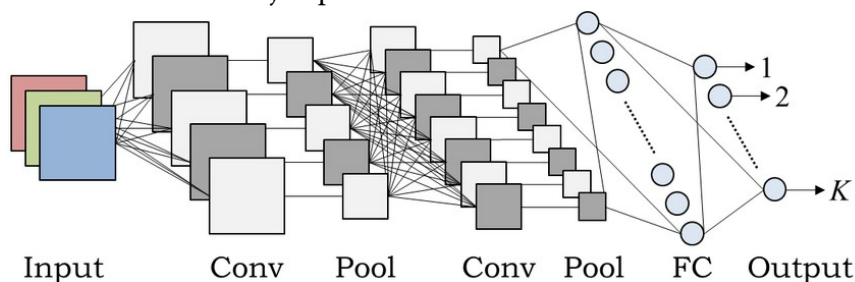


Fig. 41. Arquitectura de una CNN. Imagen recuperada de: [120][109]

Conforme aumenta el grado de complejidad de una CNN por la adición de capas que cumplen otras funciones o se busca extraer con mayor resolución las características de una imagen se vuelven redes más densas también conocidas como Redes Neuronales Convolucionales Profundas (DCNN por sus siglas en ingles). [121]

2.7.4.1 Kernel

Un kernel es una matriz pequeña que sirve como un filtro detector de características. Un kernel es una matriz pequeña de $n \times n$ que por lo general tiene valores 2×2 , 3×3 o 4×4 que tiene distintos valores en función de las características que se desean extraer. Estas matrices son esenciales en la CNN ya que son la “herramienta” que extraerá las características de la imagen recorriéndola y multiplicando sus valores con los de la imagen. Al grupo de kernels del mismo valor que actúan sobre distintos canales de la imagen se les da el nombre de filtros. Existen otros parámetros que dictan el comportamiento de un Kernel al momento de realizar la convolución como el paso (stride) que busca desplazar el punto en el que el kernel empieza a convolucionar con la imagen y el relleno (padding) que no es más que una “adición imaginaria” del tamaño de pixeles de una imagen, de esta manera se busca que el kernel empiece a actuar a partir de un punto distinto al que tradicionalmente empezaría. [121], [122]

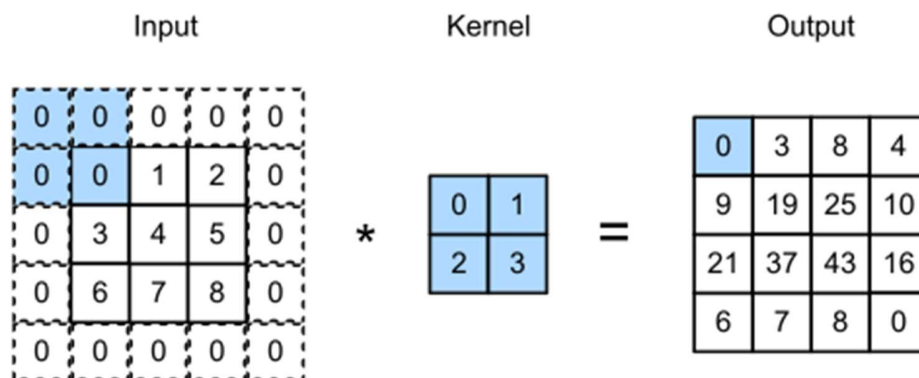


Fig. 42. Multiplicación de Kernel por Matriz de entrada. Imagen recuperada de: [122]

2.7.4.2 Capa de Convolución

La convolución consiste en la computación del producto punto de dos funciones que producen una tercera función y que expresa como una modifica a la otra. La capa convolucional de una CNN se basa en la operación de convolución y se encarga de realizar el producto punto de dos matrices, la imagen proveniente del conjunto de datos de entrenamiento y el kernel. En esta operación el Kernel (especialmente mas pequeño) se “desplaza” por la imagen multiplicándose. Al resultado de la operación de convolución se le conoce como mapa de activación y se compondrá de una imagen reducida en dimensión de

la imagen original que contendrá los rasgos “mas característicos” de la imagen original. En la figura 43 se muestra un ejemplo de una operación de convolución de una imagen 4 x 4 y un kernel 2 x 2.[123]

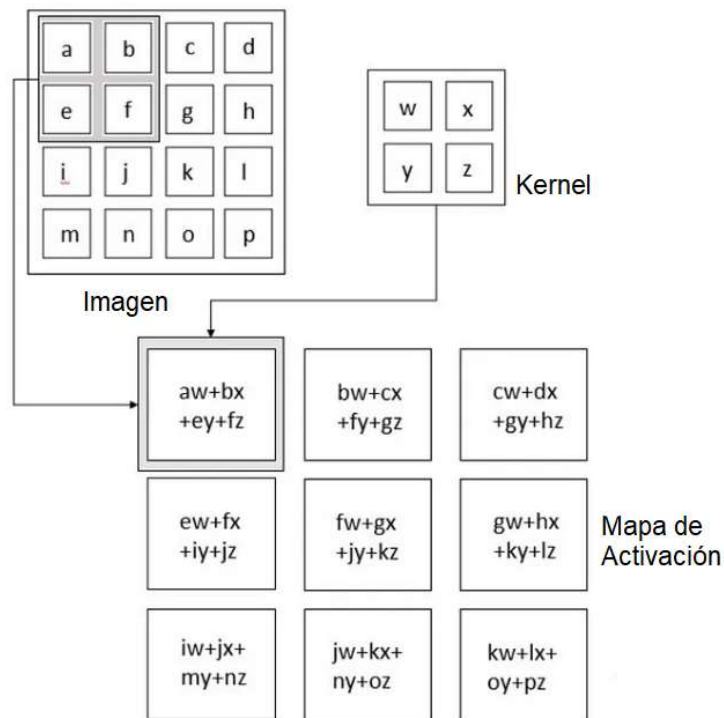


Fig. 43. Ejemplo de convolución. Imagen adaptada de: [123]

2.7.4.3 Capa de Agrupación (Pooling)

La capa de agrupación reemplaza la salida de la red en ciertas ubicaciones al derivar una segunda matriz de las salidas de la capa de convolución anterior. De esta manera se reduce el tamaño espacial del mapa de activación y así se disminuye el cálculo y los pesos. Similar a lo ocurrido con la convolución una vez obtenida la imagen convolucionada o mapa de características este se multiplicará por otro filtro. Los tipos de pooling más utilizados son:[123]

- Max Pooling: Esta operación selecciona el elemento “máximo” de una región de un mapa de características de manera que se conserven las características mas prominentes del mapa de características previo.
- Average Pooling: Esta operación computa el promedio de los elementos presentes en la región que cubre el filtro en el mapa de características.

En la figura 44 se muestran dos ejemplos de Max y Average Pooling:

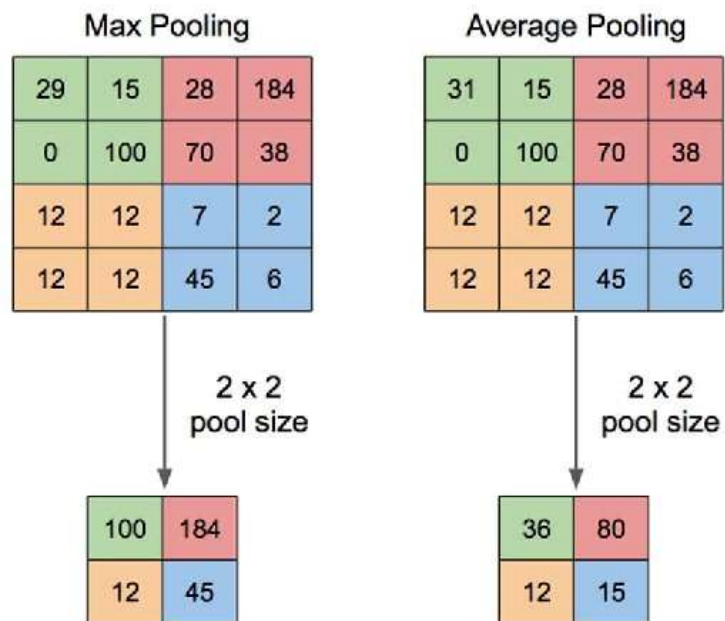


Fig. 44. Ejemplo de pooling. Imagen recuperada de: [123][109]

2.7.4.4 Capa totalmente conectada (Fully Connected)

La capa totalmente conectada es la última capa de una CNN y se encarga de dar la probabilidad final para cada clase de acuerdo a lo obtenido en capas previas. Esta capa conecta cada neurona de entrada con cada neurona de salida. [123]

Capítulo 3

Metodología

En este capítulo se presentan las propuestas desarrolladas que sustentan el desarrollo del presente trabajo de investigación.

El sistema propuesto se compone de un modelo supervisado para segmentación de imagen por CNN y extracción de características para posteriormente realizar clasificación y prediagnóstico de las imágenes de fondo de ojo. Podemos entender esta propuesta como un modelo de múltiples etapas que se describen a continuación:

- 1) Se plantea un sistema compuesto por múltiples redes neuronales que llevaran a cabo tareas específicas de segmentación y clasificación.
- 2) Se entrenarán y comparará el rendimiento de CNN para clasificar imágenes por métodos tradicionales.
- 3) Se extraerán características de las imágenes segmentadas para comparar con los parámetros empleados en la medicina tradicional (ej. Relación Arterio-Venular) para llevar a cabo un pre diagnóstico certero.

En la figura 45 se describe un esquema general de la metodología para clasificación y segmentación:

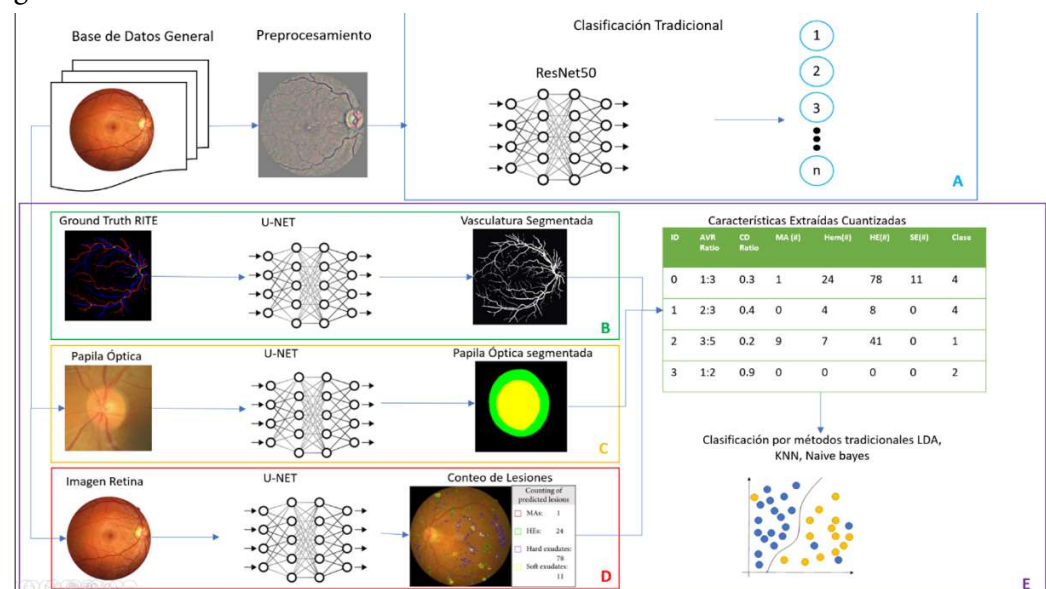


Fig. 45. Metodología propuesta para sistema de clasificación y segmentación[109]

Podemos destacar de la anterior imagen una serie de procesos que a la vez se subcategorizan en grupos. En el modelo propuesto se presentan 4 subredes encargadas de llevar a cabo distintas tareas. Previo al procesamiento existe una etapa de adquisición de imagen y preprocesamiento. La Etapa A consiste en una clasificación tradicional empleando ResNet50 o VGG16 . El grupo E engloba el método propuesto consistiendo en tres sub redes B, C y D. Se extraen características de la vasculatura y papila óptica haciendo uso de segmentación por medio de U-NET (subetapas B y C) y se realiza un conteo de lesiones mediante la etapa D haciendo uso de la red U-NET. Finalmente se extraen las características a valores numéricos fáciles de interpretar por un algoritmo clasificador tradicional como pudiera ser Discriminante Lineal o Cuadrático, Bosques Aleatorios, K vecinos más cercanos entre otros.

El modelo propuesto pretende generar una matriz de datos basada en la literatura médica, de esta manera se abstrae la información de la imagen de fondo de ojo y se interpreta de una manera más objetiva brindando una clasificación más intuitiva al usuario final.

A continuación, se detallan las etapas y componentes del método de la figura 44.

3.1 Adquisición de Imágenes

Se obtuvieron distintas bases de datos públicas de la red de acuerdo a su popularidad en la literatura y la disponibilidad de la misma. Con fin de centralizar esta información se obtuvieron los enlaces y características de los distintos sets de imágenes de reseñas presentes en la literatura . El principal criterio para seleccionar bases de datos idóneas fue el tipo de enfermedad presente en la imagen. En la tabla III se muestran las bases de datos obtenidas de la red.

Tabla III
Bases de datos de Imágenes de fondo de ojo

Nombre	No. Imágenes	Enfermedades	Formato
ARIA [124]	59	Diabetes, DMAE, Saludable	.tif
DIARETDB0 [125]	130	Diabetes, Saludable	.png
DIARETDB1 [126]	89	Diabetes, Saludable	.png
DRIONS-DB [127]	110	Glaucoma, Saludable	.jpg
DRIVE [128]	40	Diabetes, Saludable	.tif
ODIR-5K [129]	8000	Diabetes, Hipertensión, Glaucoma, DMAE, Cataratas, Miopía, Saludable, Etc.	.jpeg
RITE [130]	40	Diabetes, Saludable	.tif

Para el caso de la segmentación de vasculatura se obtuvo la base de datos RITE de la universidad de Iowa, DRIVE y ARIA. Para la segmentación de Papila Óptica se obtuvo la base de datos DRIONS-DB . En la etapa de conteo de lesiones se pretenden utilizar las imágenes de DIARETDB0 y DIARETDB1.

3.2 Preprocesamiento

La etapa de preprocesado busca normalizar y estandarizar las imágenes de los diferentes datasets debido a la variabilidad que puede llegar a presentarse en cada imagen.

La finalidad del preprocesamiento es la de extraer la región de interés, para lo cual se implementará una etapa de pre procesamiento orientada a la vasculatura retiniana. Siguiendo el proceso descrito en [126]:

1. Se extrae el Canal Verde de la imagen por su alto contraste.
2. Se normalizan las imágenes
3. Se ecualiza el histograma de la imagen por medio de CLAHE
4. Se implementa la corrección gamma.

3.3 Segmentación de Imagen

La imagen adquirida y preprocesada será implementada en múltiples subprocesos o subredes neuronales las cuales desempeñaran distintas tareas como segmentación, clasificación y localización y conteo.

La segmentación consiste en la subdivisión de una imagen en razón de los “objetos” que se presentan en la misma. Este proceso se compone de diversos subprocesos los cuales se encargarán de encontrar un orden o patrones dentro de las imágenes para así identificar las delimitaciones entre los distintos objetos presentes agrupando de manera cuidadosa grupos de pixeles. En la figura 46 se muestra una imagen del procedimiento de mejora de características de una retinografía.

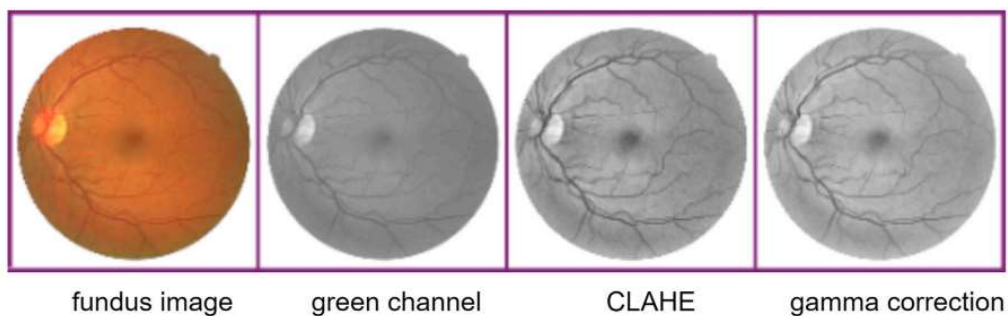


Fig. 46. Preprocesamiento de retina. Imagen recuperada de : [126]

A continuación, se describen las arquitecturas de Redes Neuronales Convolucionales a implementar en las distintas etapas de la etapa de procesamiento.

3.3.1 ResNet50

ResNet50 es una variante del modelo original de ResNet la cual contiene 48 capas de convolución acompañada de 1 capa de MaxPooling y 1 capa de Average Pooling. El nombre de ResNet proviene de Redes Residuales (Residual Networks) las cuales aprenden funciones residuales utilizando referencias a las entradas de la capa en vez de aprender funciones no referenciadas. En lugar de esperar que cada una de las capas apiladas se ajuste directamente a un mapeo subyacente, las redes residuales permiten que las capas se ajusten a un mapeo residual y de esta manera apilando bloques residuales encima de cada uno se forma una red. En la figura 47 se muestra la arquitectura de ResNet50 [132]

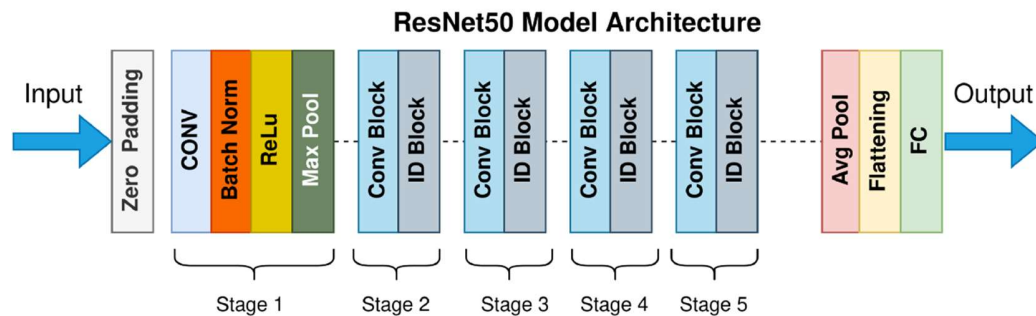


Fig. 47. Arquitectura de ResNet. Imagen recuperada de : [132]

3.3.2 U-Net

U-net es una red neuronal para segmentación rápida y precisa de imágenes creada específicamente para trabajar con imágenes biomédicas. Esta arquitectura resulta ideal para trabajar con imágenes de cualquier tamaño y cuando se cuenta con una base de datos muy limitada. La Red Neuronal Convolutiva consiste en dos etapas una de constricción y otra expansión. La primera etapa consiste en realizar convoluciones 3x3 seguidos en una unidad de rectificación lineal (Función de activación ReLu) y un Max Pooling 2x2. [133]

En la figura 48 se muestra la arquitectura de la Red U-Net

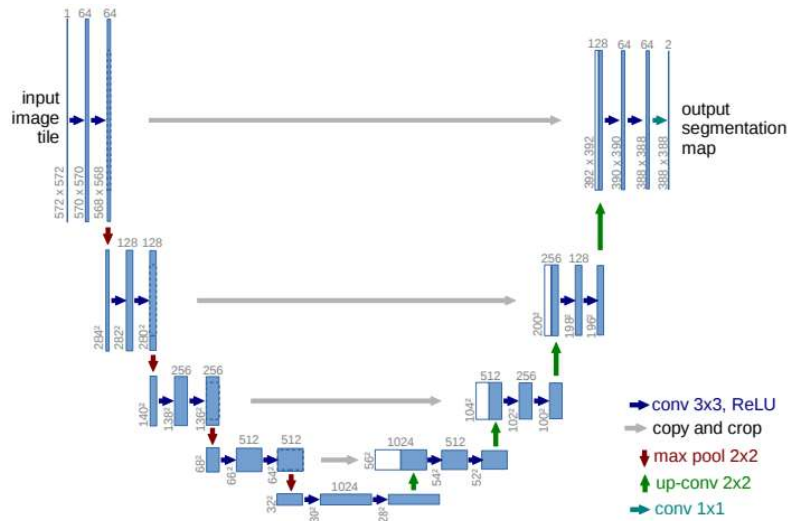


Fig. 48. Arquitectura de U-Net. Recuperada de: [133]

3.3.3 VGG16

VGG16 es un modelo de CNN de 16 capas que obtuvo una exactitud de 92.7% en ImageNet (un conjunto de imágenes con mas de 14 millones de imágenes de entrenamiento. Esta red se compone filtros de 3x3 de capas de convolución, activación por ReLu, Pooling y Fully Connected En la figura 49 se muestra la arquitectura de VGG16[134]

ConvNet Configuration					
A	A-LRN	B	C	D	E
11 weight layers	11 weight layers	13 weight layers	16 weight layers	16 weight layers	19 weight layers
input (224 × 224 RGB image)					
conv3-64	conv3-64 LRN	conv3-64 conv3-64	conv3-64	conv3-64	conv3-64
maxpool					
conv3-128	conv3-128	conv3-128 conv3-128	conv3-128	conv3-128	conv3-128
maxpool					
conv3-256	conv3-256	conv3-256	conv3-256 conv1-256	conv3-256 conv3-256	conv3-256
conv3-256	conv3-256	conv3-256	conv3-256	conv3-256	conv3-256 conv3-256
maxpool					
conv3-512	conv3-512	conv3-512	conv3-512 conv1-512	conv3-512 conv3-512	conv3-512
conv3-512	conv3-512	conv3-512	conv3-512	conv3-512	conv3-512 conv3-512
maxpool					
conv3-512	conv3-512	conv3-512	conv3-512 conv1-512	conv3-512 conv3-512	conv3-512
conv3-512	conv3-512	conv3-512	conv3-512	conv3-512	conv3-512 conv3-512
maxpool					
FC-4096					
FC-4096					
FC-1000					
soft-max					

Fig. 49. Arquitectura de VGG16. Recuperada de: [134]

3.4 Materiales y herramientas

3.4.1 Hardware

El presente trabajo se llevó a cabo utilizando un equipo de cómputo Lenovo Legion 5 15IMH05H

3.4.2 Software (Marcos de Trabajo)

El presente trabajo se llevó a cabo en el IDE de Anaconda 3.0 con las librerías de Tensorflow 2.8.0 y Keras 2.7 asimismo librerías como Numpy, Pandas, Matplotlib, Plotly, Sklearn, entre otras.

3.4.3 Métricas de evaluación

Se emplearán las principales métricas presentes en la literatura que permita mostrar la calidad a nivel probabilístico de los resultados de clasificación de nuestro algoritmo.

3.4.3.1 Matriz de confusión

Una matriz de confusión representa los resultados de la clasificación de un modelo mostrando una comparación entre la clasificación de un dato vs su clasificación real. En la figura 48 se muestra una matriz de confusión

		Predicted Values	
		Negative	Positive
Actual Values	Negative	TN True Negative	FP False positive
	Positive	FN False Negative	TP True Positive

Fig. 50. Matriz de confusión

Sobre esta matriz se pueden obtener las siguientes métricas:

Exactitud (Accuracy): Representa la relación de clasificaciones correctas entre el total de predicciones y viene dado por la formula (Ec. 10) :

$$Acc = \frac{TP+TN}{TN+FP+FN+T} \quad (10)$$

Sensibilidad (Recall) / Tasa de Verdaderos Positivos: Representa la tasa de verdaderos positivos (TPR), que es la proporción de verdaderos positivos a todo lo positivo (Ec. 11).

$$Recall = \frac{TP}{FN+TP} \quad (11)$$

Especificidad (Specifity): Es la tasa de verdaderos negativos o la proporción de verdaderos negativos a todo lo que debería haber sido clasificado como negativo (Ec. 12).

$$Sp = \frac{TN}{FP+TN} \quad (12)$$

Precisión (Precision): Cuando tenemos un desequilibrio de clase, la precisión puede convertirse en una métrica poco confiable para medir nuestro desempeño (Ec. 13).

$$Precision = \frac{TP}{FP+TP} \quad (13)$$

Tasa de Falsos Negativos: Es la proporción de casos positivos que la prueba detecta como negativo. (Ec. 14).

$$TFN = \frac{FN}{FN+TP} \quad (14)$$

3.4.3.2 F1 Score

La puntuación F1 es la media armónica de la precisión y recuperación, donde una puntuación F1 alcanza su mejor valor en 1 (precisión y recuperación perfectas) y el peor en 0. (Ec. 15).

$$F1 = \frac{2 \times precision \times recall}{precision + recall} \quad (15)$$

3.4.3.3 ROC Curve

La curva ROC (curva característica operativa del receptor) es un gráfico que muestra el rendimiento de un modelo de clasificación en todos los umbrales de clasificación. Esta curva traza dos parámetros: Tasa de Falsos Negativos y Tasa de Verdaderos Positivos.

El área bajo la curva (AUC) proporciona una medida agregada de rendimiento en todos los umbrales de clasificación posibles. Una forma de interpretar AUC es como la probabilidad de que el modelo clasifique un ejemplo positivo aleatorio más alto que un ejemplo negativo aleatorio.

3.4.3.4 Índice de Jaccard (IoU)

El índice de similaridad de Jaccard es una medida de medición de proximidad utilizada para calcular la similaridad entre dos objetos. El rango de medición se encarga de determinar la similitud de los datos compartidos por dos conjuntos de elementos. (Ec. 16)

$$J(X, Y) = \frac{|X \cap Y|}{|X \cup Y|} * 100\% \quad (16)$$

Capítulo 4

Segmentación de retinografías

En este capítulo se desarrolla la metodología propuesta para detectar y segmentar las estructuras anatómicas presentes en las imágenes de fondo de ojo. El proceso de segmentación estará basado en la adquisición de imágenes para segmentación, preprocesamiento y segmentación por redes neuronales convolucionales. Este capítulo se estructurará por el proceso antes descrito para obtener distintas características de manera independiente para cada biomarcador relevante para la detección de distintas retinopatías. Los biomarcadores serán todas aquellas estructuras presentes en la imagen de fondo de ojo que denotan un signo de enfermedad y además están descritas en la literatura médica y a la vez funcionan como un parámetro cuantificable y útil para el diagnóstico manual por un profesional de la salud.

Los biomarcadores más destacables son los vasos sanguíneos que tienen una topología similar a las raíces de un árbol y el disco óptico los cuales se verán alteradas en caso de presentarse alguna patología, otro indicio de alguna patología es la manifestación de distintos “artefactos” como desechos celulares (Exudados duros y suaves), microaneurismas y hemorragias.

A continuación, se desarrolla una sección enfocada al proceso de procesamiento para cada biomarcador individual para obtener la segmentación de las estructuras relevantes.

4.1 Segmentación de Vasculatura Retiniana

El estado de las venas y arterias en la retina es un indicador clave del estado de salud de los pacientes con patologías cardiovasculares. La segmentación de los vasos retinianos es fundamental para diagnosticar el estado de diversas enfermedades como la retinopatía diabética, retinopatía prematura, retinopatía hipertensiva y otras enfermedades asociadas a problemas cardiovasculares y de la retina.

Las observaciones que determinaran el estado de salud de un paciente de la vasculatura retiniana son el estado de la estructura de los vasos tal como cambios en el grosor, curvatura de la estructura y la relación entre venas y arterias.

Para llevar a cabo este proceso se implementará la Red U-net y se implementaran los métodos propuestos por . Todos los procedimientos descritos tienen en común el uso de la base de datos DRIVE y U-net.

4.1.1 Adquisición de imágenes

Dentro de las variadas bases de datos de imágenes de fondo de ojo podemos destacar las bases de datos DRIVE y RITE las cuales cuentan con anotaciones e imágenes previamente segmentadas para entrenar un algoritmo de clasificación binario y multi clase. Para propósitos de esta etapa se utilizará la base de datos RITE la cual está basada en la base de datos DRIVE segmentando imágenes manualmente por profesionales de la salud clasificando la vasculatura retiniana en 4 clases siendo Arterias, Venas, Superposición de Arterias y Venas y Desconocido.

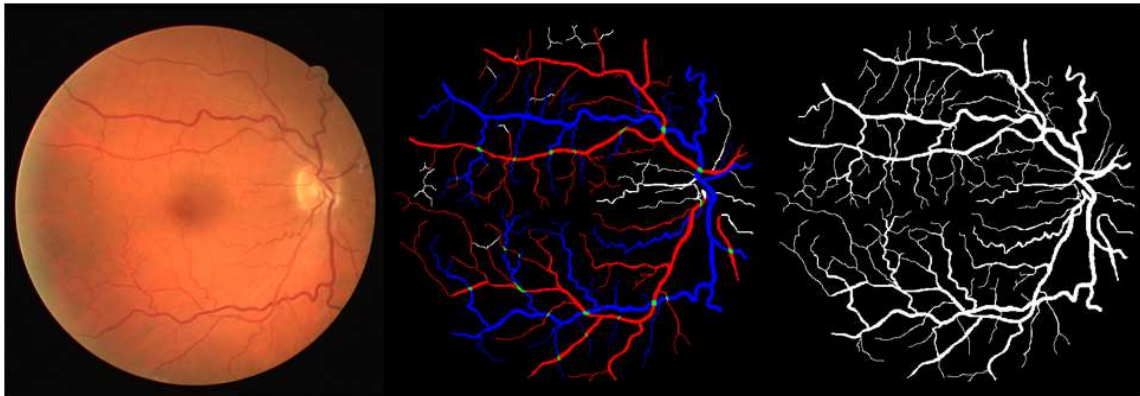


Fig. 51. Imágenes de RITE dataset de izquierda a derecha a) Retinografía, b) Retinografía segmentada con 4 clases, c) Mascara de Retinografía

4.1.2 Preprocesamiento

La base de datos RITE está formada por imágenes con una imagen original y sus contrapartes segmentadas. Para entrenar un algoritmo de aprendizaje profundo para segmentación binaria se extrajeron 3 de las 4 clases ignorando la clase sin clasificación. En la figura 26 se muestra la extracción de las 3 clases de la imagen segmentada.

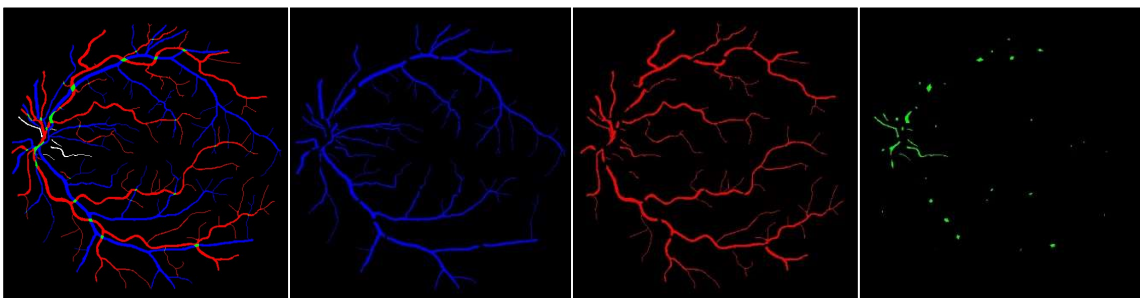


Fig. 52: Imágenes extraídas de izquierda a derecha a) Original, b) Canal azul venas, c) Canal rojo arterias , d) Canal verde superposición

4.1.3 Hiperparámetros

Se ajustaron distintos parámetros para entrenar el modelo de CNN con la finalidad de obtener resultados óptimos. A continuación, se describen los parámetros utilizados:

4.1.3.1 Partición de datos

Se implementaron distintas particiones de los datos siendo estas:

- Entrenamiento 0.1 – Prueba 0.9
- Entrenamiento 0.2 – Prueba 0.8
- Entrenamiento 0.3 – Prueba 0.7
- Entrenamiento 0.4 – Prueba 0.6

4.1.3.2 Función de activación

Se implemento la función de activación ReLU.

4.1.3.3 Épocas

Se intercalaron distintas épocas utilizando 15, 20, 30 y 50 épocas.

4.1.3.4 Tasa de Aprendizaje

Se utilizo una tasa de aprendizaje de $1e-4$ que se mantuvo constante.

4.1.3.5 Tamaño de Lote

Se utilizaron dos tamaños de lote siendo estos 2 y 8

4.1.3.6 Optimizador

Se implemento el optimizador ADAM por su eficiencia y tiempo de cómputo.

4.1.4 Segmentación por U-Net de Vasculatura Retiniana

Se realizaron dos procesos separados para la segmentación de imagen, de manera binaria y multi clase para evaluar la diferencia del rendimiento de U-Net. Se empleo la red utilizando imágenes de entrada 512×512 en el caso de la segmentación binaria y $512 \times 512 \times 3$ para el caso multi clase.

4.1.4.1 Resultados Segmentación Binaria Total

Para el entrenamiento de la Red U-Net se intercalaron distintos hiperparámetros para experimentar y así obtener los mejores resultados.

En la tabla IV se muestran los resultados para segmentación binaria de vasculatura total:

Tabla IV
Resultados de Segmentación Binaria de Vasculatura

Exactitud	IoU	Épocas	Taza Apr.	Partición	Tam. Lote
0.90625	0.18686621	50	1e-4	0.3	8

Se obtuvo una precisión de 90.62% para el mejor entrenamiento empleando la base de datos DRIVE con U-Net. En la figura 53 se puede observar el resultado obtenido en una imagen:

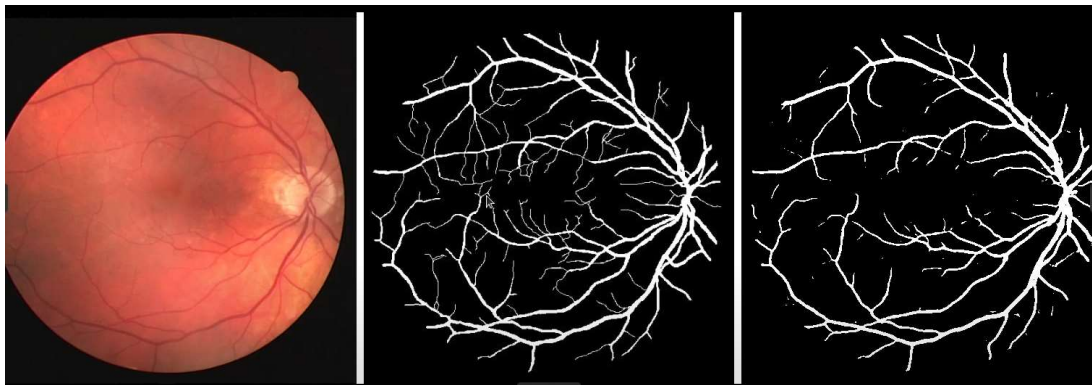


Fig. 53: Imagen original (izquierda); Imagen segmentada manualmente segmentada por un experto (centro); Resultado de Segmentación por U-Net (Derecha)

4.1.4.2 Resultados Segmentación Binaria Venas

Extrayendo el canal azul de las imágenes segmentadas semanticamente de manera manual se obtuvieron las venas de la retinografía. En la tabla V se muestran los resultados para la segmentación binaria de venas:

Tabla V
Resultados de Segmentación Binaria de Venas

Exactitud	IoU	Épocas	Taza Apr.	Partición	Tam. Lote
0.8355	0.09381	15	1e-7	0.3	8

En la figura 54 se muestran los resultados de segmentación obtenidos

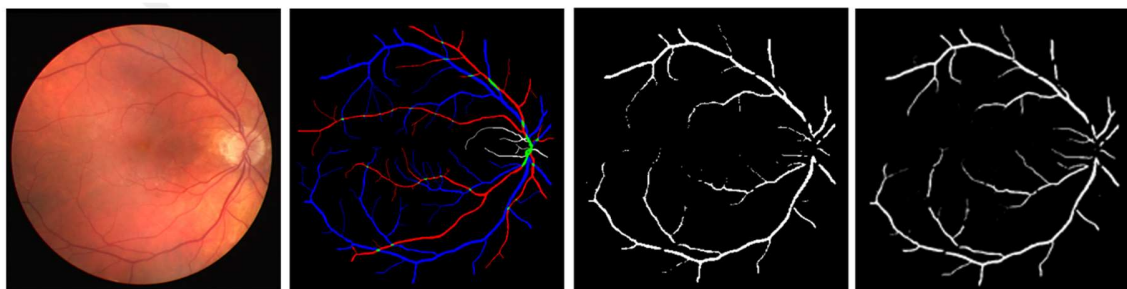


Fig. 54: De izquierda a derecha: Imagen Original; Imagen AV de RITE ; Extracción de Venas; Imagen Segmentada por U-Net

4.1.4.3 Resultados Segmentación Binaria de Arterias

Extrayendo el canal rojo de las imágenes segmentadas semánticamente de manera manual se obtuvieron las arterias de la retinografía.

En la tabla VI se muestran los resultados obtenidos para la segmentación binaria de arterias:

Tabla VI
Resultados de Segmentación Binaria de Arterias

Exactitud	IoU	Épocas	Taza Apr.	Partición	Tam. Lote
0.881775677	0.100815788	20	1e-4	0.2	8

En la figura 55 se observan los resultados de segmentación:

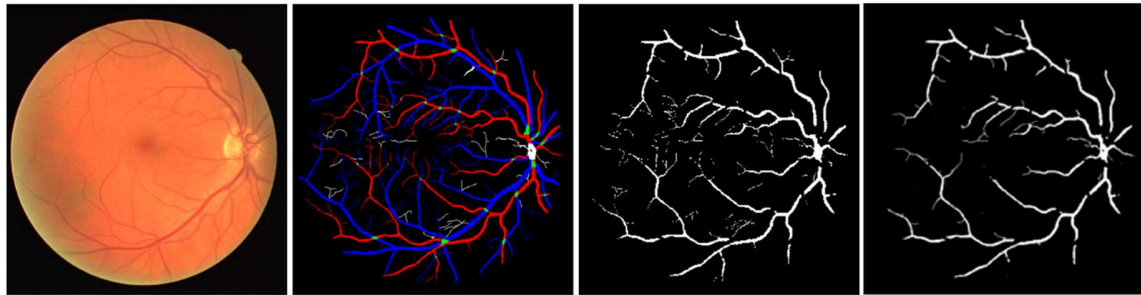


Fig. 55: De izquierda a derecha: Imagen Original; Imagen AV de RITE ; Extracción de Arterias; Imagen Segmentada por U-Net

4.2 Segmentación de Disco Óptico y Copa Óptica

La papila óptica es la parte visible del nervio óptico en una retinografía. El disco óptico tiene en su interior una depresión que ocupa del 30% al 40% de su superficie la cual se le conoce como copa óptica. El paciente con una excavación menor de lo habitual podría padecer de neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica. Si el tamaño de la copa óptica aumenta considerablemente o la circunferencia de la papila óptica es irregular entonces se llega a considerar un padecimiento de glaucoma. Los tipos de papilas pueden clasificarse por medio de la escala DDLS .

El método para identificar disco y copa óptica y su relación se basará en el método propuesto en [135] donde se pretende utilizar la base de datos DRIONS-DB y REFUGE2 para llevar a cabo para segmentación. El modelo se basa en el uso de U-net y posteriormente se calcula el área y diámetro de disco y copa óptica.

4.2.1 Adquisición de imágenes

Para realizar esta etapa se utilizaron las bases de datos D-RIONS y REFUGE2. La base de datos REFUGE2 se conforma por una base de datos formada por 400 imágenes con 40 casos de glaucoma y 360 sin glaucoma aparente y una máscara para cada imagen. Se utilizaron las imágenes segmentadas para entrenar el algoritmo y se validaran las mismas y se utilizara esta red para evaluar la capacidad de la misma para clasificar las imágenes del conjunto de imágenes de D-RIONS. En la figura 56 se presentan imágenes de la base de datos REFUGE2.

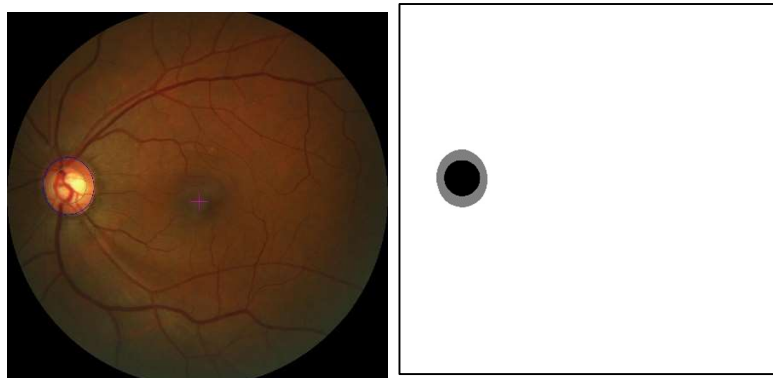


Fig. 56: Imagen Original (Izquierda) e Imagen Segmentada Manual (Derecha)

4.2.2 Preprocesamiento

La base de datos REFUGE 2 cuenta con imágenes anotadas manualmente y segmentadas manualmente del disco óptico de múltiples imágenes de fondo de ojo. Se ajusto el tamaño de la imagen a 512 x 512 para ser entrada de la red U-net.

4.2.3 Hiperparámetros

Se ajustaron distintos parámetros para entrenar el modelo de U-Net buscando obtener los mejores resultados. A continuación, se describen los parámetros utilizados:

4.2.3.1 Partición de datos

Se implementaron distintas particiones de los datos siendo estas:

- Entrenamiento 0.1 – Prueba 0.9
- Entrenamiento 0.2 – Prueba 0.8
- Entrenamiento 0.3 – Prueba 0.7
- Entrenamiento 0.4 – Prueba 0.6

4.2.3.2 Función de activación

Se implemento la función de activación ReLU.

4.2.3.3 Épocas

Se intercalaron distintas épocas utilizando 10, 15, 20 y 30 épocas.

4.2.3.4 Tasa de Aprendizaje

Se utilizo una taza de aprendizaje de $1e-2$ y $1e-4$.

4.2.3.5 Tamaño de Lote

Se utilizaron tres tamaños de lote siendo estos 2, 4 y 8

4.2.3.6 Optimizador

Se implemento el optimizador ADAM por su eficiencia y tiempo de cómputo.

4.2.4 Segmentación por U-net

Realizando segmentación multi clase se obtuvieron los siguientes resultados en la extracción del disco óptico y de la copa óptica.

4.2.4.1 Resultados Segmentación

En la tabla VII se describen los resultados obtenidos para la segmentación multi clase de copa optica y disco optico

Tabla VII
Resultados de Segmentación Copa y Disco

Exactitud	IoU	Épocas	Taza Apr.	Partición	Tam. Lote
0.8854	0.1295	20	$1e-4$	0.3	8

En la figura 57 se muestran los resultados obtenidos en la segmentación:

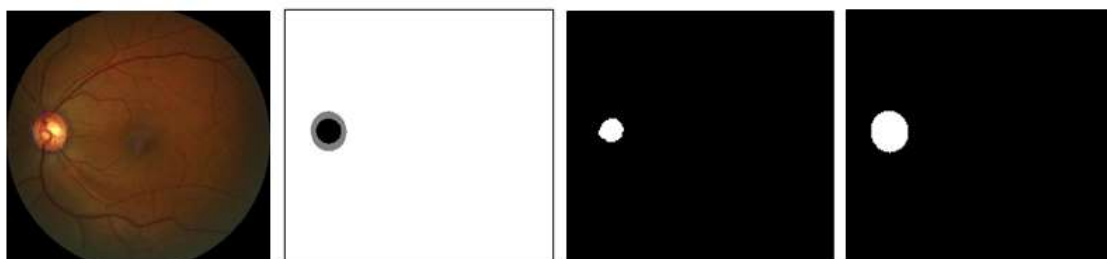


Fig. 57: De izquierda a derecha Imagen Original; Imagen Segmentada Manualmente del conjunto de datos REFUGE2; Segmentación de copa óptica por U-Net; Segmentación de Disco Óptico por U-Net

4.3 Conteo de Lesiones (Manchas algodonosas, Exudados, Hemorragias, Microaneurismas)

El diagnóstico en imágenes de fondo de retina es importante para determinar la presencia de una consecuencia de la diabetes como la retinopatía diabética proliferativa, los síntomas típicos de la RD incluyen principalmente microaneurismas (MA), hemorragias, exudados duros y exudados blandos, que son las principales características de la RD.

Las primeras anomalías detectables de RD son MA, que se presentan como pequeños puntos rojos. Los MA se forman debido a las distensiones locales de las paredes capilares causadas por niveles elevados de glucosa en sangre en la superficie de la retina. Cuando los MA se rompen, causan hemorragias intrarretinianas, que también son características importantes en la etapa temprana de la RD. Las hemorragias tienen formas y tamaños irregulares, y su color es muy similar al del fondo. Los exudados duros son formaciones de lípidos amarillos que se filtran como resultado del aumento de la permeabilidad capilar y se presentan como exudados de color amarillo brillante de forma irregular y límites bien definidos. Los exudados blandos son esencialmente microinfartos de la capa de fibras nerviosas de la retina, que se presentan como manchas algodonosas de forma irregular y límites borrosos. El método implementado para cuantificar y detectar estas lesiones se basa en la metodología de [136] el cual presenta precisiones superiores al 99% implementado su red EAD-Net y U-net.

4.3.1 Adquisición de imágenes

Las lesiones en el fondo de ojo consisten de diversas clases que involucran distintos tipos de lesiones, para obtener un modelo capaz de detectar distintas lesiones de una misma imagen de fondo de ojo. Las bases de datos de Diaretdb0 y Diaretdb1 contienen las imágenes de fondo de ojo de pacientes diabéticos además de las anotaciones pertinentes para segmentar las lesiones por tipo.

En la Figura 58 se muestra la imagen de un paciente diabético con distintas lesiones presentes.



Fig. 58: Retinografía de paciente diabético con múltiples lesiones. Recuperado de: [126]

En la figura 56 se muestran las anotaciones de la figura 58 de los cuatro tipos de lesiones presentes:

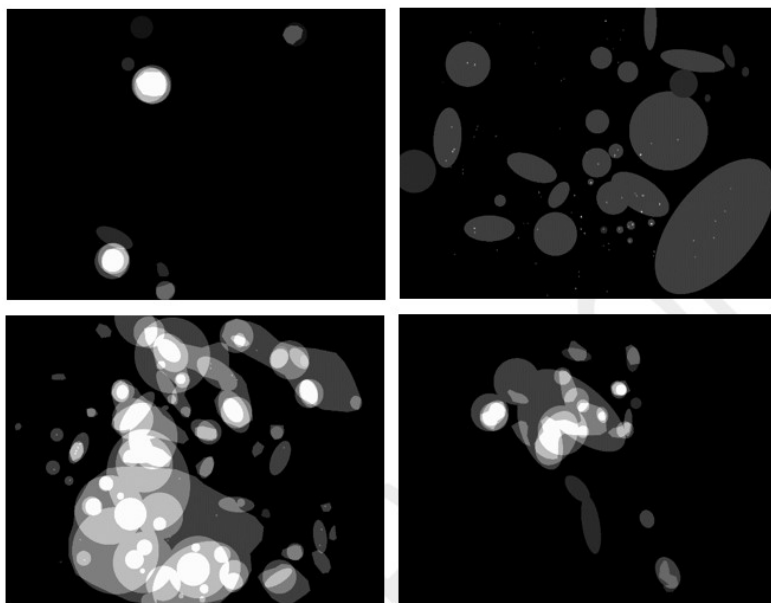


Fig. 56: Segmentación manual de Exudados Blandos, Puntos Rojos, Hemorragias y Exudados Duros de la base de datos Diaretdb1. Recuperado de: [126]

4.3.2 Preprocesamiento

Las imágenes de ambos conjuntos de datos diaretdb0 cuenta con imágenes anotadas manualmente y segmentadas manualmente, pero es el conjunto de datos de diaretdb1 el cual contiene imágenes con anotaciones útiles para servir como imágenes para segmentación por redes neuronales.

Se ajusto el tamaño de las imágenes a 512 x 512 para ser entrada de la red U-net.

4.3.3 Hiperparámetros

A continuación, se describen los Hiperparámetros utilizados:

4.3.3.1 Partición de datos

Se implementaron distintas particiones de los datos siendo estas:

- Entrenamiento 0.1 – Prueba 0.9
- Entrenamiento 0.2 – Prueba 0.8
- Entrenamiento 0.3 – Prueba 0.7
- Entrenamiento 0.4 – Prueba 0.6

4.3.3.2 Función de activación

Se implemento la función de activación ReLU.

4.3.3.3 Épocas

Se intercalaron distintas épocas utilizando 10, 15, 20 y 30 épocas.

4.3.3.4 Tasa de Aprendizaje

Se utilizo una tasa de aprendizaje de $1e-2$ y $1e-4$.

4.3.3.5 Tamaño de Lote

Se utilizaron tres tamaños de lote siendo estos 2, 4 y 8

4.3.3.6 Optimizador

Se implemento el optimizador ADAM por su eficiencia y tiempo de cómputo.

4.3.4 Segmentación por U-net

Realizando segmentación multi clase se obtuvieron los siguientes resultados en la extracción del disco óptico y de la copa óptica.

4.3.4.1 Resultados Segmentación

En la tabla VIII se describen los resultados obtenidos para la segmentación por clase de cada lesion:

Tabla VIII
Resultados de Segmentación para lesiones con U-Net

Clase	Exactitud	IoU	Épocas	Taza Apr.	Partición	Tam. Lote
Exudado Duro	0.4901	0.0737	30	1e-5	0.3	8
Exudado Suave	0.7469	0.0963	30	1e-5	0.3	8
Hemorragia	0.7162	0.0786	30	1e-5	0.3	8
Puntos Rojos	0.7008	0.0790	30	1e-5	0.3	8

4.4 Discusión de Resultados

Los resultados de segmentación fueron aceptables, se pudieron rescatar en la mayoría de los casos los rasgos más característicos o necesario para realizar la extracción de biomarcadores, sin embargo, el desempeño del sistema tiende a extraer las estructuras más grandes dejando de lado exudados duros y la vasculatura más pequeña en sus respectivas extracciones.

La segmentación de exudados duros tuvo un desempeño mínimo, por lo que por medio de este sistema resulta inconveniente utilizarlo como biomarcador para un futuro análisis. Es necesario revalidar el modelo o cambiar la arquitectura de la CNN para mejorar estos parámetros.

Capítulo 5

Clasificación de Retinopatías

Los sistemas para la detección automática de objetos en imágenes o sistemas de visión computacional se basan principalmente en algoritmos de aprendizaje automático capaces de distinguir patrones dentro de las imágenes. Existen diversas aproximaciones para realizar esta tarea desde máquinas de soporte de vectores, métodos de redes neuronales, entre otros.

En este capítulo se emplearán dos aproximaciones para la clasificación de retinopatías, siendo el primero un modelo de clasificación basada en modelos de redes neuronales convolucionales (CNN) entrenando una CNN con distintos conjuntos de datos para obtener una clasificación de las patologías y una segunda aproximación que se basara en la clasificación de las patologías buscando una correlación entre las características extraídas de la imagen (biomarcadores) utilizando métodos de clasificación de datos como Naive Bayes, Análisis Discriminante Lineal entre otros.

5.1 Clasificación de imágenes por redes neuronales convolucionales

A continuación, se describirá la metodología empleada para desarrollar un algoritmo para clasificación de retinopatías basado en las arquitecturas de Resnet50 y VGG16 para obtener un modelo de clasificación eficiente.

5.1.1 Bases de datos

Se empleo un grupo de bases de datos conteniendo retinografías con distintas anotaciones referentes a distintas patologías y biomarcadores.

5.1.1.1 Messidor

La base de datos tiene como objetivo facilitar los estudios de diagnóstico por computadora de retinopatía diabética. Esta base de datos contiene 1200 imágenes a color con distintos tamaños tomadas por 3 departamentos oftalmológicos. La clasificación empleada para el diagnóstico de edema macular y grado de retinopatía diabética se basan en la presencia de Microaneurismas, Hemorragias y neovascularización, siendo los parámetros:

- μA : número de microaneurismas
- H: número de hemorragias
- NV = 1: neovascularización
- NV = 0: sin neovascularización

Y para la clasificación del grado de retinopatía se emplea una escala numérica del 0 al 3 de la siguiente manera:

- 0 (Normal): ($\mu A = 0$) y ($H = 0$)
- 1: ($0 < \mu A \leq 5$) y ($H = 0$)
- 2: ($(5 < \mu A < 15)$ o ($0 < H < 5$)) y ($NV = 0$)
- 3: ($\mu A \geq 15$) o ($H \geq 5$) o ($NV = 1$)

Para la evaluación del riesgo de edema macular se utiliza una escala del 0 al 2 siendo:

- 0 (sin riesgo): sin exudado duro visible
- 1: distancia más corta entre la mácula y los exudados duros $>$ un diámetro de papila
- 2: distancia más corta entre la mácula y los exudados duros $\leq$ diámetro de una papila

En la tabla IX se muestra un ejemplo de la información proporcionada por el equipo de la base de datos mesidor donde se tiene la clasificación de cada imagen.

Tabla IX
Ejemplo de presentación de datos de Messidor

Nombre de la Imagen	Departamento Oftálmico	Grado Retinopatía	Riesgo Edema Macular
20051019_38557_0100_PP.tif	Service Ophtalmologie Lariboisière	3	1
20051020_43808_0100_PP.tif	Service Ophtalmologie Lariboisière	0	0
20051020_43832_0100_PP.tif	Service Ophtalmologie Lariboisière	1	0
20051020_43882_0100_PP.tif	Service Ophtalmologie Lariboisière	2	0
20051020_43906_0100_PP.tif	Service Ophtalmologie Lariboisière	3	2

5.1.1.2 Diaretdb0/Diaretdb1

Estas bases de datos tienen como objetivo probar y servir como punto de referencia para el desempeño de los algoritmos de detección de retinopatía diabética conteniendo imágenes con retinopatía diabética presentando una imagen a color y una contraparte anotada de las lesiones presentes en la imagen. Resulta sumamente útil al momento de contar y detectar

lesiones debido a que la anotación manual por expertos resulta en una evaluación con respaldo científico.

5.1.1.3 DRIONS-DB

Esta base de datos contiene imágenes de fondo de ojo para servir como punto de referencia en la segmentación de papila óptica. Las imágenes brindadas, así como sus contrapartes anotadas son de suma utilidad puesto que una máscara Ground-truth sirve como un punto de referencia con un respaldo científico lo cual permite que además de verificar la efectividad del algoritmo de segmentación se entrena a la red con imágenes biomédicas de calidad. Para el caso de la relación de copa y disco óptico resulta necesario hacer una medición manual del diámetro de estos.

5.1.1.4 ODIR-5k

Esta extensa base de datos presenta alrededor de 8000 imágenes provenientes de 5000 pacientes las cuales describen una enfermedad mas no detallan o anotan los hallazgos o parámetros empleados por los profesionales para llevar a cabo el diagnóstico de la retinopatía por redes neuronales sin la posibilidad de extraer sus biomarcadores.

5.1.2 Preprocesamiento de imagen

Cada base de datos contiene imágenes de distintos tamaños, se reajustaron las imágenes a un tamaño de 256 x 256 pixeles, cortando los bordes y haciendo la imagen cuadrada en el caso de las imágenes rectangulares.

5.1.3 Redes Neuronales Convolucionales

Se implemento el modelo de ResNet50 para llevar a cabo la clasificación de las imágenes considerando la cantidad de clases para cada base de datos.

5.1.3.1 Hiperparámetros

- Función de Activación: ReLu y Leaky ReLU
- Optimizador: ADAM y SGD
- Tamaño de Batch: 8, 16, 32 y 64
- Learning Rate: $1e-4$ – $1e-5$

5.1.3.2 Particiones de Entrenamiento y Validación

Se realizaron las particiones de los conjuntos de datos de la manera 10/90, 20/80, 30/70 y 40/60.

5.1.4 Resultados

En la tabla X se muestran los resultados de clasificación para cada base de datos y distintas arquitecturas de Redes Neuronales Convolucionales.

Tabla X
Resultados de Clasificación

Diaretdb0							
Red Neuronal Convolutacional	Partición	Tasa de Aprendizaje	Optimizador	Épocas	Función de Activación	Tamaño Lote	Acc. %
VGG16	70/30	1e-4	Sgdm	20	Leaky ReLU	16	71.4%
VGG16	70/30	1e-4	Adam	20	Leaky ReLU	16	73.6%
VGG16	60/40	1e-5	Adam	30	ReLU	32	76.9%
ResNet50	70/30	1e-4	Sgdm	20	Leaky ReLU	16	31.9%
ResNet50	70/30	1e-4	Adam	20	Leaky ReLU	16	34.0%
ResNet50	60/40	1e-5	Adam	30	ReLU	32	37.6%

5.2 Clasificación por biomarcadores

Una vez segmentadas las imágenes de los distintos conjuntos de datos se extrajeron las características reales presentes en las anotaciones de las imágenes de conjuntos de datos como diaretdb0 y diaretdb1 se tabularon como el valor verdadero y se repitió el mismo proceso para las imágenes obtenidas a partir de segmentación y una vez obtenidas estas dos configuraciones se realizaron análisis de los datos mediante técnicas de aprendizaje automático para obtener un prediagnóstico y comparar la predicción obtenida entre los datos verdaderos y los obtenidos con el proceso de segmentación, además se evaluara la correlación de cada uno de los biomarcadores determinados y su relevancia en cada enfermedad.

5.2.1 Extracción de Biomarcadores

En la tabla XI se ejemplifica la tabulación de los biomarcadores obtenidos para las imágenes y la clasificación de la enfermedad otorgada por los autores de las bases de datos:

Tabla XI
Resultados de Extracción de Biomarcadores

ID Imagen	Relación AVR	Microaneurismas	Hemorragias	Exudados duros	Exudados suaves	Grado Retinopatía
1	0.67	18	4	2	0	3
2	0.52	0	0	0	0	0
3	0.55	3	0	0	0	1
4	0.65	6	4	14	8	2
5	0.72	22	7	30	5	3

Para realizar una predicción con los datos tabulados se realizaron distintas tablas para cada base de datos y posteriormente una general para todas las imágenes obtenidas ajustando la clasificación de grado de enfermedad indicado originalmente en la base de datos como predictor principal.

5.2.2 Métodos de para predicción

Se emplearon distintos métodos para llevar a cabo la clasificación de las enfermedades y regresión logística en el caso de que existieran muchos datos para una enfermedad en concreto como lo es la retinopatía diabética para de ese modo tener un porcentaje de certidumbre para el prediagnóstico.

5.2.3 Resultados

En la tabla XII se observan los resultados de la clasificación obtenida a partir del análisis por LDA de la clasificación por biomarcadores de retinopatías para 50 casos incluyendo retina sana y retinopatía diabética en cualquiera de sus etapas.

Tabla XII
Resultados de Clasificación de Biomarcadores

Exactitud %	Error %	Precisión %	Sensibilidad %	Especificidad %
88	12	97.29	87.80	88.88

5.3 Discusión de Resultados

En la etapa de clasificación por CNN los resultados de desempeño para clasificar fueron bajos, sería necesario evaluar la posibilidad de añadir una etapa de preprocesamiento más robusta e implementar aumentación de datos para que el entrenamiento de la red mejore.

El entrenamiento del modelo con la base de datos ODIR-5K no parece ser óptima para crear un modelo que pueda ser validado con otras imágenes.

Fue necesario entrenar y validar cada modelo con su respectiva base de datos para obtener los mejores resultados, no obstante, podría suponerse que el modelo se está sobreajustando con los datos de entrenamiento.

En la clasificación por segmentación, los resultados fueron acordes a lo esperado por el sistema, por lo tanto, se puede concluir que el sistema cumplió con su objetivo en cuanto a desempeño en la clasificación de retinopatía diabética.

Capítulo 6

Conclusión

En este capítulo se expondrán las conclusiones del trabajo de investigación realizado, así como los hallazgos, aportaciones y trabajo a futuro que pueda expandir y mejorar la presente investigación.

6.1 Conclusión

El modelo propuesto logro con éxito su objetivo de alcanzar una sensibilidad mayor a 80% alcanzando una de 87.80% y una especificad superior al 75%, llegando a alcanzar una de 88.88% para el caso del modelo de biomarcadores. En el caso del modelo de clasificación tradicional utilizando e en la determinación de la presencia de retinopatías en 50 casos previamente analizados y , sin embargo, en exactitud este modelo lleo a 76.9% por lo que se ve superado por el modelo propuesto que obtuvo una exactitud de 88%. Es importante considerar el hecho de que el modelo obtuvo estos resultados en un conjunto de datos limitado y con datos previamente procesados, no obstante, el factor de error de la etapa de procesamiento influye en el resultado final del clasificador, por lo que la mejora de este es crucial para obtener mejores resultados.

Los modelos de aprendizaje como el desarrollado en este proyecto de tesis se ven limitados por la calidad y disponibilidad de los datos a analizar. El hallazgo de signos de enfermedad que caracterizan cada retinopatía es de vital importancia en el correcto diagnóstico de una patología ocular, no obstante, la obtención de estos datos se ve muy condicionada por la variabilidad de los mismos entre cada paciente.

El sistema propuesto tiene la capacidad de encontrar signos de enfermedad por sus características morfológicas, pero tanto el modelo propuesto como la mayoría de las propuestas actuales, está lejos de ser una herramienta que pueda dar un diagnóstico o prediagnóstico propio de una patología de manera ética y profesional. El avance de estos modelos ha de ir de la mano con la adquisición de nuevos conocimientos por parte de la comunidad médica y deberán actualizarse conforme avance el estado de la técnica en materia de algoritmos y arquitecturas de aprendizaje profundo.

Con el fin de obtener un sistema valido para la interpretación de retinopatías y extracción de signos de enfermedad o biomarcadores en un ambiente, este sistema al igual que cualquier otro debe ser validado mediante la realización de una gran variedad de pruebas que permitan entrenarlo al punto de obtener resultados constantes y consistentes tanto con imágenes controladas como nuevos datos para el sistema.

La herramienta presentada entonces tiene la capacidad de detectar y denotar los signos de enfermedad con una precisión fiable mas no de manera perfecta, es por ello que el mismo ha de perfeccionarse con la finalidad de obtener un modelo certero que pueda estar presente en un ambiente no experimental.

6.2 Aportaciones

El sistema propuesto basado en extracción de biomarcadores y clasificación de estos por medio de LDA que representa una herramienta de fácil entendimiento y fiabilidad para realizar un prediagnóstico. Este modelo permite obtener un análisis respaldado por imágenes y anotaciones que pueden ser de ayuda para corroborar el funcionamiento del algoritmo en cada una de sus etapas. Cada uno de los resultados de las distintas etapas resulta en una herramienta de apoyo.

6.3 Trabajo a Futuro

- Es necesario mejorar el desempeño en cada una de las etapas descritas en esta tesis, la segmentación puede mejorarse implementando un preprocesamiento más estricto o dedicado a las imágenes o biomarcadores que se pretenden extraer.
- Utilizar una arquitectura de red neuronal convolucional más actualizada, el uso de U-Net para segmentación y de VGG16 y ResNet50 fue dado a su fácil implementación, consumo de recursos computacionales bajo y por el respaldo de múltiples experimentos y artículos relacionados con su uso en el estado del arte, no obstante, existen mejores propuestas que pudieran ser de mayor beneficio para el resultado final del sistema.

- Validar el sistema mediante la evaluación de casos clínicos para que sirva como una herramienta clínicamente probada.
- Desarrollar una base de datos específica para cada biomarcador utilizado y proponer nuevos biomarcadores en base al avance del conocimiento de la comunidad médica.

Referencias

- [1]. J. D. Steinmetz, R., *et al.* “Causes of blindness and vision impairment in 2020 and trends over 30 years, and prevalence of avoidable blindness in relation to Vision 2020: The right to sight: An analysis for the global burden of disease study,” *The Lancet Global Health*, vol. 9, no. 2, 2021.
- [2]. Informe Mundial sobre la Visión - World Health Organization, <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331423/9789240000346-spa.pdf>
- [3]. Bourne R, Steinmetz J, Flaxman S, *et al.*, Trends in prevalence of blindness and distance and near vision impairment over 30 years: an analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet Glob Health*. 2020. Accedido a través del Atlas de la Visión de la IAPB. <https://www.iapb.org/learn/vision-atlas>
- [4]. Adelson, J., Bourne, R. R. A., Briant, P. S., Flaxman, S., Taylor, H., Jonas, J. B., *et al.*, Causas de la ceguera y la discapacidad visual en 2020 y tendencias durante 30 años, y prevalencia de la ceguera evitable en relación con VISION 2020: el derecho a la vista: un análisis para el Estudio de la Carga Global de la Enfermedad. *Lancet Global Health*. 2020. Accedido a través del Atlas de la Visión de la IAPB. <https://www.iapb.org/learn/vision-atlas>
- [5]. United Nations Department of Economic and Social Affairs, Population Division. 2022. World Population Prospects 2022: Summary of Results. UN DESA/POP/2022/TR/NO. 3.
- [6]. W. L. Wong *et al.*, “Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: A systematic review and meta-analysis,” *The Lancet Global Health*, vol. 2, no. 2, 2014. doi:10.1016/s2214-109x(13)70145-1
- [7]. “IDF diabetes atlas 2021,” IDF Diabetes Atlas, <https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition/>
- [8]. Z. L. Teo *et al.*, “Global prevalence of diabetic retinopathy and projection of burden through 2045,” *Ophthalmology*, vol. 128, no. 11, pp. 1580–1591, 2021. doi: 10.1016/j.ophtha.2021.04.027
- [9]. T. R. Fricke *et al.*, “Prevalencia global de la discapacidad visual asociada a la degeneración macular miópica y tendencias temporales desde el año 2000 hasta el 2050: revisión sistemática, meta-análisis y modelización.” *The British Journal of Ophthalmology*, *bjophthalmol*-2017-311266.
- [10]. M. J. Burton *et al.*, “The Lancet Global Health Commission on Global Eye Health: Vision Beyond 2020,” *The Lancet Global Health*, vol. 9, no. 4, 2021. doi:10.1016/s2214-109x(20)30488-5

- [11]. Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI), “Censo de Población y Vivienda 2020,” Tabulados interactivos-genéricos,
https://www.inegi.org.mx/app/tabulados/interactivos/?pxq=Discapacidad_Discapacidad_02_2c111b6a-6152-40ce-bd39-6fab2c4908e3&idrt=151&opc=t
- [12]. J. Martinez. “Dia Mundial de la Vision 2020”. Secretaria de Salud Puebla
<http://ss.puebla.gob.mx/prevencion/informate/item/1183-dia-mundial-de-la-vision#:~:text=El%2030%25%20de%20la%20poblaci%C3%B3n,accidente%20o%20de%20forma%20cong%C3%A9nita.>
- [13]. P. A. Gomez Bastar et al., “La Catarata Sigue siendo la principal causa de Ceguera en Economías Emergentes, Incluyendo México,” *Revista Mexicana de Oftalmología*, vol. 88, no. 4, pp. 208–209, 2014. doi:10.1016/j.mexoft.2014.10.001
- [14]. “Global initiative for the elimination of avoidable blindness,” World Health Organization, <https://apps.who.int/iris/handle/10665/63748>.
- [15]. J. C. Erie, “Rising cataract surgery rates: Demand and supply,” *Ophthalmology*, vol. 121, no. 1, pp. 2–4, 2014. doi:10.1016/j.ophtha.2013.10.002
- [16]. “Mexico fact sheet - Seva Foundation,” Seva.Org,
http://www.seva.org/pdf/Seva_Country_Fact_Sheets_Mexico.pdf.
- [17]. Wang W, Yan W, Fotis K, et al. “Cataract surgical rate and socioeconomic: a global study”. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57:5872– 5881.
DOI:10.1167/iovs.16-19894
- [18]. Pedro A. et al. “La catarata sigue siendo la principal causa de ceguera en economías emergentes, incluyendo México”. *Revista Mexicana de Oftalmología*, Volume 88, Issue 4, 2014, Pages 208-209, ISSN 0187-4519,
<https://doi.org/10.1016/j.mexoft.2014.10.001>.
- [19]. S. Lewallen, C. Perez-Straziota, V. Lansingh, H. Limburg, and J. C. Silva, “Variation in cataract surgery needs in Latin America,” *Archives of Ophthalmology*, vol. 130, no. 12, p. 1575, 2012.
doi:10.1001/archophthalmol.2012.2147
- [20]. H. Limburg, F. B. von-Bischhoffshausen, P. Gomez, J. C. Silva, and A. Foster, “Review of recent surveys on blindness and visual impairment in Latin America,” *British Journal of Ophthalmology*, vol. 92, no. 3, pp. 315–319, 2008.
doi:10.1136/bjo.2007.125906
- [21]. “Report of the 2030 targets on effective coverage of Eye Care,” World Health Organization, <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240058002>
- [22]. I. McCormick et al., “Effective cataract surgical coverage in adults aged 50 years and older: Estimates from population-based surveys in 55 countries,” *The Lancet Global Health*, vol. 10, no. 12, 2022. doi:10.1016/s2214-109x(22)00419- 3

- [23]. P. Torres, “La pandemia de diabetes en México”. Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo. CONACYT. <https://www.ciad.mx/notas/item/2450-la-pandemia-de-diabetes-en-mexico>
- [24]. D. J. Magliano, E. J. Boyko. “IDF diabetes atlas 2021”. IDF Diabetes Atlas. from <https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition/>
- [25]. “Estadísticas a propósito del día mundial de la diabetes”. INEGI. Comunicado de prensa, NUM. 645/21. noviembre 2021.
- [26]. Carrillo, C. et al. “Projection of Diabetic Patients Retinopathy in Hidalgo State-México, through 2030”. EC Ophthalmology 5.2 (2017): 73-80.
- [27]. D. Paniagua, C. González. “Cribado de la retinopatía diabética en el primer nivel de atención usando retinografía en la Ciudad de México”. Cienc Tecnol Salud Vis Ocul. 2018;(2): 11-19. doi: 10.19052/sv.5068
- [28]. E. Lopez-Star “Rapid assessment of avoidable blindness including diabetic retinopathy in Queretaro, Mexico,” Revista Mexicana de Oftalmología (English Edition), vol. 92, no. 2, 2019.
- [29]. S. Polack, et al. Rapid Assessment of Avoidable Blindness and Diabetic Retinopathy in Chiapas, Mexico. Ophthalmology, 119(5), 1033–1040. doi:10.1016/j.ophtha.2011.11.002
- [30]. “Publicación semestral, Educación y Salud Boletín Científico”, Instituto de Ciencias de la Salud Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, Vol. 10, No. 20(2022) 202-210
- [31]. Miopía,” Mayo Clinic, <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/nearsightedness/symptoms-causes/syc-20375556#:~:text=La%20miop%C3%ADa%20aguda%20te%20pone,y%20otra>
- [32]. C. N. de Población, “Cuadernillos Estatales de las proyecciones de la población de México y de las Entidades Federativas, 2016-2050,” gob.mx, <https://www.gob.mx/conapo/documentos/cuadernillos-estatales-de-las-proyecciones-de-la-poblacion-de-mexico-y-de-las-entidades-federativas-2016-2050-208243?idiom=es>
- [33]. “Degeneración macular Relaciona a la edad: Nuevos retos,” The International Agency for the Prevention of Blindness, <https://www.iapb.org/news/degeneracion-macular-relaciona-a-la-edad-nuevos-retos/>
- [34]. “IMSS implementa Acciones contra el glaucoma a fin de retrasar la deficiencia visual Y Ceguera: Sitio web ‘Acercando El Imss Al Ciudadano,’” Inicio, <http://www.imss.gob.mx/prensa/archivo/202003/124>.
- [35]. C. A. Romo Arpio et al., “Prevalencia de Glaucoma primario de ángulo abierto en pacientes mayores de 40 años de edad en un simulacro de campaña diagnóstica,” Revista Mexicana de Oftalmología, vol. 91, no. 6, pp. 279–285, 2017. doi:10.1016/j.mexoft.2016.08.003

- [36]. “Mapa del País y estimaciones de la Pérdida de Visión - Agencia Internacional para la Prevención de la Ceguera,” La Agencia Internacional para la Prevención de la Ceguera, <https://www.iapb.org/es/learn/vision-atlas/magnitude-and-projections/countries/mexico>
- [37]. S. Maldonado, “Grupo Ángeles Servicios de Salud implementa IBM Watson for Oncology para ayudar a los oncólogos a identificar opciones de tratamiento del cáncer basadas en evidencia”, Sala de prensa de IBM, 2017. <https://newsroom.ibm.com/2017-06-29-Grupo-Angeles-Servicios-de-Salud-Implements-IBM-Watson-for-Oncology-to-Help-Oncologists-Identify-Evidence-Based-Cancer-Treatment-Options>
- [38]. M. D. Abràmoff, P. T. Lavin, M. Birch, N. Shah, and J. C. Folk, “Pivotal trial of an autonomous AI-based diagnostic system for detection of diabetic retinopathy in Primary Care Offices,” *npj Digital Medicine*, vol. 1, no. 1, 2018. doi:10.1038/s41746-018-0040-6
- [39]. S. G. Odaibo and D. G. Odaibo, “Systems and methods using weighted-ensemble supervised-learning for automatic detection of ophthalmic disease from images,” Mar. 30, 2021
- [40]. “Our vision,” RETINA, <https://www.retinahealth.ai/about>
- [41]. A. Yala et al., “multi-institutional validation of a mammography-based Breast Cancer Risk Model,” *Journal of Clinical Oncology*, vol. 40, no. 16, pp. 1732–1740, 2022. doi:10.1200/jco.21.01337
- [42]. Z. Jin et al., “Artificial Intelligence Risk Model (mirai) delivers robust generalization and outperforms Tyrer-CUZICK guidelines in breast cancer screening,” *Journal of Clinical Oncology*, vol. 40, no. 20, pp. 2280–2281, 2022. doi:10.1200/jco.21.02908
- [43]. S. N. Orloff, “Learning disability in plain english,” *Learning Re-enabled*, pp. 5–17, 2004. doi:10.1016/b978-0-323-02772-4.50007-x
- [44]. O. Braddick, “Visual perception, neural basis of,” *International Encyclopedia of the Social & Behavioral Sciences*, pp. 16269–16274, 2001. doi:10.1016/b0-08-043076-7/03496-3
- [45]. L. de-Wit and J. Wagemans, “Visual perception,” *Encyclopedia of Human Behavior*, pp. 665–671, 2012. doi:10.1016/b978-0-12-375000-6.00371-2
- [46]. M. H. Herzog and A. M. Clarke, “Why vision is not both hierarchical and Feedforward,” *Frontiers*, <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fncom.2014.00135/full>
- [47]. “File:Eyesection-es.svg,” Wikimedia Commons, <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Eyesection-es.svg>

- [48]. L. A. Remington and D. Goodwin, *Clinical Anatomy and Physiology of the Visual System*. St. Louis, MO: Elsevier, 2022.
- [49]. S. J. Fliesler and O. Kisselev, [1] “*Signal transduction in the retina*,” CRC Press, 2008. doi:10.1201/9781420007169
- [50]. Lightmemorystock, “Human eye anatomy taking images with Mydriatic retinal cameras,” iStock, <https://www.istockphoto.com/es/foto/anatom%C3%ADa-del-ojo-humano-retina-disco-%C3%B3ptico-arteria-y-vena-etccetera-gm990992114-268561200?phrase=retina>
- [51]. N. Mahabadi and Y. A. Khalili, “Neuroanatomy, retina,” National Center for Biotechnology Information, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31424894/>
- [52]. S. Güngör Kobat, “Importance of müller cells,” *Beyoglu Eye Journal*, 2020. doi:10.14744/bej.2020.28290
- [53]. E. N. Grigoryan, “Self-Organization of the Retina during Eye Development, Retinal Regeneration In Vivo, and in Retinal 3D Organoids In Vitro,” *Biomedicines*, vol. 10, no. 6, p. 1458, Jun. 2022, doi: 10.3390/biomedicines10061458.
- [54]. W. J. Krause and W. J. Krause, *Krause’s Essential Human Histology for Medical Students*. Boca Raton: Universal Publishers, 2005.
- [55]. “The retina and retinal pigment epithelium (RPE),” UCL Institute of Ophthalmology, <https://www.ucl.ac.uk/ioo/research/research-labs-and-groups/carr-lab/bestrophinopathies-resource-pages/eye/retina-and-retinal>
- [56]. Y. Sun and L. E. H. Smith, “retinal vasculature in development and diseases,” *Annual Review of Vision Science*, vol. 4, no. 1, pp. 101–122, 2018. doi:10.1146/annurev-vision-091517-034018
- [57]. S. Rezzola, G. Paganini, F. Semeraro, M. Presta, and C. Tobia, “Zebrafish (danio rerio) embryo as a platform for the identification of novel angiogenesis inhibitors of retinal vascular diseases,” *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, vol. 1862, no. 7, pp. 1291–1296, 2016. doi:10.1016/j.bbadis.2016.04.009
- [58]. R. G. Small, *The Clinical Handbook of Ophthalmology*. Singapore: Parthenon Pub., 1997.
- [59]. L. Rehman, M. M. Ali, and N. Mahabadi, “Anatomy, head and neck, Eye Fovea,” National Center for Biotechnology Information, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29493926/>.
- [60]. L. A. Remington, “Retina,” *Clinical Anatomy and Physiology of the Visual System*, pp. 61–92, 2012. doi:10.1016/b978-1-4377-1926-0.10004-9
- [61]. H. Schneiderman, *The fundusoscopic examination - clinical methods* - NCBI bookshelf, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK221/>

- [62]. A. B. Lim, J.-H. Park, J. H. Jung, C. Yoo, and Y. Y. Kim, "Characteristics of diffuse retinal nerve fiber layer defects in red-free photographs as observed in optical coherence tomography en face images," *BMC Ophthalmology*, vol. 20, no. 1, 2020. doi:10.1186/s12886-019-1302-z
- [63]. C. R. Bauman, "Imaging in diabetic retinopathy," *Current Management of Diabetic Retinopathy*, pp. 25–36, 2018. doi:10.1016/b978-0-323-48452-7.00004-4
- [64]. Plant, A. "Widefield and Ultra-widefield Imaging: When and Why to Use Them". OrthopticsCPD.com. <https://www.orthopticscpd.com/pages/widefield-and-ultra-widefield-imaging-when-and-why-to-use-them>
- [65]. C. Ma, D. Cheng, C. Xu, and Y. Wang, "Design, simulation and experimental analysis of an anti-stray-light Illumination System of fundus camera," *SPIE Proceedings*, 2014. doi:10.1117/12.2073619
- [66]. V. Nourrit et al., "High-resolution hyperspectral imaging of the retina with a modified fundus camera," *Journal Français d'Ophtalmologie*, vol. 33, no. 10, pp. 686–692, 2010. doi:10.1016/j.jfo.2010.10.010
- [67]. "This week in JAMA," *JAMA*, vol. 298, no. 8, p. 837, 2007. doi:10.1001/jama.298.8.837
- [68]. W. Wang and A. Lo, "Diabetic retinopathy: Pathophysiology and treatments," *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 19, no. 6, p. 1816, 2018. doi:10.3390/ijms19061816
- [69]. E. Margalit, "Diabetic retinopathy," *xPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference*, pp. 1–12, 2008. doi:10.1016/b978-008055232-3.64014-0
- [70]. "Diabetic retinopathy," The Waterloo Regional Eye Program, <https://www.waterlooeeye.ca/diseases/diabetic-retinopathy>
- [71]. C. P. Wilkinson et al., "Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales," *Ophthalmology*, vol. 110, no. 9, pp. 1677–1682, 2003. doi:10.1016/s0161-6420(03)00475-5
- [72]. R. N. Weinreb, T. Aung, and F. A. Medeiros, "The pathophysiology and treatment of glaucoma," *JAMA*, vol. 311, no. 18, p. 1901, 2014. doi:10.1001/jama.2014.3192
- [73]. Shahida, M. I. Qadir, "Glaucoma: Etiology, pathophysiology and management," *Biomedical Journal of Scientific & Technical Research*, vol. 30, no. 5, Sep. 2020. doi:10.26717/bjstr.2020.30.005005
- [74]. D. S. Fong, "Age-related macular degeneration: Update for primary care," *American Family Physician*, <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2000/0515/p3035.html>

- [75]. M. Hadziahmetovic, G. Malek, "Age-related macular degeneration revisited: From pathology and cellular stress to potential therapies," *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, vol. 8, 2021. doi:10.3389/fcell.2020.612812
- [76]. M. Fleckenstein et al., "Age-related macular degeneration," *Nature Reviews Disease Primers*, vol. 7, no. 1, 2021. doi:10.1038/s41572-021-00265-2
- [77]. Y. Deng et al., "Age-related macular degeneration: Epidemiology, Genetics, pathophysiology, diagnosis, and targeted therapy," *Genes & Diseases*, vol. 9, no. 1, pp. 62–79, 2022. doi:10.1016/j.gendis.2021.02.009
- [78]. S. S. Ong, "Pathologic myopia," *Handbook of Pediatric Retinal OCT and the Eye-Brain Connection*, pp. 267–271, 2020. doi:10.1016/b978-0-323-60984-5.00058-5
- [79]. J. Ruiz-Medrano *et al.*, "Myopic maculopathy: Current status and proposal for a new classification and grading system (ATN)," *Progress in Retinal and Eye Research*, vol. 69, pp. 80–115, 2019. doi:10.1016/j.preteyeres.2018.10.005
- [80]. L. W. Yip and K.-G. Au Eong, "Recurrent subretinal haemorrhages and progressive lacquer cracks in a high myope," *Acta Ophthalmologica Scandinavica*, vol. 81, no. 6, pp. 646–647, 2003. doi:10.1046/j.1395-3907.2003.0152.x
- [81]. M. Tsukikawa and A. W. Stacey, "A review of hypertensive retinopathy and chorioretinopathy," *Clinical Optometry*, vol. Volume 12, pp. 67–73, 2020. doi:10.2147/opto.s183492
- [82]. A. Henderson et al., "Grade III or grade IV hypertensive retinopathy with severely elevated blood pressure," *Western Journal of Emergency Medicine*, vol. 13, no. 6, pp. 529–534, 2012. doi:10.5811/westjem.2011.10.6755
- [83]. P. Modi and T. Arsiwalla, "Hypertensive retinopathy," *Statpearls*, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK525980/>
- [84]. K. Strimbu and J. A. Tavel, "What are biomarkers?," *Current Opinion in HIV and AIDS*, vol. 5, no. 6, pp. 463–466, 2010. doi:10.1097/coh.0b013e32833ed177
- [85]. T. J. MacGillivray et al., "Retinal imaging as a source of biomarkers for diagnosis, characterization and prognosis of chronic illness or long-term conditions," *The British Journal of Radiology*, vol. 87, no. 1040, p. 20130832, 2014. doi:10.1259/bjr.20130832
- [86]. M. D. Fischer *et al.*, "In vivo assessment of retinal vascular wall dimensions," *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, vol. 51, no. 10, p. 5254, 2010. doi:10.1167/iovs.09-5139
- [87]. U. T. Nguyen *et al.*, "An automated method for retinal arteriovenous nicking quantification from color fundus images," *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 60, no. 11, pp. 3194–3203, 2013. doi:10.1109/tbme.2013.2271035

- [88]. H. Hu *et al.*, “Characterization of the retinal vasculature in fundus photos using the panoptic iExaminer system,” *Eye and Vision*, vol. 7, no. 1, 2020. doi:10.1186/s40662-020-00211-5
- [89]. S. Davoudi *et al.*, “Optical coherence tomography characteristics of macular edema and hard exudates and their association with lipid serum levels in type 2 diabetes,” *Retina*, vol. 36, no. 9, pp. 1622–1629, 2016. doi:10.1097/iae.0000000000001022
- [90]. “The COMS grading scheme: Graded features,” Hard exudates. COMS Grading, <https://webeye.ophth.uiowa.edu/dept/coms/grading/hard-exudates.htm>.
- [91]. M. Zubair *et al.* “Automated Segmentation of Hard Exudates Using Dynamic Thresholding to Detect Diabetic Retinopathy in Retinal Photographs”, Conference: *International Conference on Innovative Computing*. Recuperado de: <https://www.researchgate.net/publication/307907112>
- [92]. A. Mahdjoubi *et al.*, “Features of cotton wool spots in diabetic retinopathy: A spectral-domain optical coherence tomography angiography study,” *International Ophthalmology*, vol. 40, no. 7, pp. 1625–1640, 2020. doi:10.1007/s10792-020-013307
- [93]. Ioannides, Elaraoud, Georgakarakos, and Andreou, “Isolated cotton-wool spots of unknown etiology: Management and Sequential Spectral Domain Optical Coherence Tomography documentation,” *Clinical Ophthalmology*, vol. 5, no. 2011, pp. 1431–1433, Oct. 2011. doi:10.2147/opth.s16272
- [94]. P. Velusami, M. Doherty, y L. Gnanaraj, “A case of occult giant cell arteritis presenting with bilateral cotton wool spots,” *Eye*, vol. 20, no. 7, pp. 863–864, 2005. doi:10.1038/sj.eye.6702038
- [95]. E. Ezra, E. Keinan, Y. Mandel, M. E. Boulton, and Y. Nahmias, “Non-dimensional analysis of retinal microaneurysms: Critical threshold for treatment,” *Integrative Biology*, vol. 5, no. 3, p. 474, Apr. 2013. doi:10.1039/c3ib20259c
- [96]. S. Long *et al.*, “Microaneurysms detection in color fundus images using machine learning based on directional local contrast,” *BioMedical Engineering OnLine*, vol. 19, no. 1, 2020. doi:10.1186/s12938-020-00766-3
- [97]. A. Mizutani *et al.*, “Automated microaneurysm detection method based on double ring filter in retinal fundus images,” *Medical Imaging 2009: Computer-Aided Diagnosis*, 2009. doi:10.1117/12.813468

- [98]. V. M. Kanukollu and S. S. Ahmad, "Retinal hemorrhage - StatPearls - NCBI bookshelf," Retinal Hemorrhage, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560777/>
- [99]. "The COMS grading scheme: Graded features," Retinal Hemorrhage. COMS Grading, <https://webeye.ophth.uiowa.edu/dept/coms/grading/retinal-hemorrhage.htm>
- [100]. B. Turgut, "Pearls for correct assessment of optic disc at glaucoma diagnosis," *US Ophthalmic Review*, vol. 10, no. 02, p. 104, Nov. 2017. doi:10.17925/usor.2017.10.02.104
- [101]. C. Yang, M. Lu, Y. Duan, and B. Liu, "An efficient optic cup segmentation method decreasing the influences of blood vessels," *BioMedical Engineering OnLine*, vol. 17, no. 1, 2018. doi:10.1186/s12938-018-0560-y
- [102]. R. S. Dwivedi, "Digital Image Processing," *Remote Sensing of Soils*, pp. 117–165, Aug. 2017. doi:10.1007/978-3-662-53740-4_3
- [103]. R. C. Gonzalez and R. E. Woods, *Digital Image Processing*. Uttar Pradesh, India: Pearson, 2018.
- [104]. S. Abdulateef and M. Salman, "A comprehensive review of image segmentation techniques," *Iraqi Journal for Electrical and Electronic Engineering*, vol. 17, no. 2, pp. 166–175, 2021. doi:10.37917/ijeee.17.2.18
- [105]. Y. Tin, GPU-based parallel implementation of swarm intelligence algorithms, 2016. doi:10.1016/c2015-0-02468-6
- [106]. S. J. Russell, P. Norvig, C. R. J. Manuel, and J. L. Aguilar, *Inteligencia Artificial: Un Enfoque Moderno*. Madrid: Pearson Educación, 2011.
- [107]. T. M. Mitchell, *Machine Learning*. New York: McGraw-Hill, 1997.
- [108]. J. Delua, "Supervised vs. unsupervised learning: What's the difference?" IBM, <https://www.ibm.com/cloud/blog/supervised-vs-unsupervised-learning>
- [109]. D. Soni, "Supervised vs. unsupervised learning," Medium, <https://towardsdatascience.com/supervised-vs-unsupervised-learning-14f68e32ea8d>
- [110]. "Descubre El Algoritmo Knn : Un Algoritmo de Aprendizaje Supervisado," *Formation Data Science | DataScientest.com*, <https://datascientest.com/es/que-es-el-algoritmo-knn>
- [111]. Y.-S. Park and S. Lek, "Artificial Neural Networks," *Developments in Environmental Modelling*, pp. 123–140, 2016. doi:10.1016/b978-0-444-63623-2.00007-4
- [112]. Z. Meng, Y. Hu, and C. Ancey, "Using a data driven approach to predict waves generated by gravity driven mass flows," *Water*, vol. 12, no. 2, p. 600, 2020. doi:10.3390/w12020600

- [113]. C. Shorten and T. M. Khoshgoftaar, "A survey on image data augmentation for Deep Learning," *Journal of Big Data*, vol. 6, no. 1, 2019. doi:10.1186/s40537-019-0197-0
- [114]. S. Sharma, S. Sharma, and A. Athaiya, "Activation functions in neural networks," *International Journal of Engineering Applied Sciences and Technology*, vol. 04, no. 12, pp. 310–316, 2020. doi:10.33564/ijeast.2020.v04i12.054
- [115]. "What is learning rate in machine learning," Deepchecks, <https://deepchecks.com/glossary/learning-rate-in-machine-learning/>
- [116]. J. Brownlee, "Difference between a batch and an epoch in a neural network," MachineLearningMastery.com, <https://machinelearningmastery.com/difference-between-a-batch-and-an-epoch/>
- [117]. S. Doshi, "Various optimization algorithms for training neural network," Medium, <https://towardsdatascience.com/optimizers-for-training-neural-network-59450d71caf6>
- [118]. V. Yathish, "Loss functions and their use in neural networks," Medium, <https://towardsdatascience.com/loss-functions-and-their-use-in-neural-networks-a470e703f1e9#:~:text=A%20loss%20function%20is%20a,the%20predicted%20and%20target%20outputs>
- [119]. I. Goodfellow, Y. Bengio, and A. Courville, *Deep Learning*. Cambridge, Massachusetts: MIT Press Ltd, 2017.
- [120]. A. Hidaka and T. Kurita, "Consecutive dimensionality reduction by canonical correlation analysis for visualization of Convolutional Neural Networks," *Proceedings of the ISCIE International Symposium on Stochastic Systems Theory and its Applications*, vol. 2017, no. 0, pp. 160–167, May 2017. doi:10.5687/sss.2017.160
- [121]. J. Moolayil, "A layman's guide to deep convolutional Neural Networks," Medium, <https://towardsdatascience.com/a-laymans-guide-to-deep-convolutional-neural-networks-7e937628605f>
- [122]. R. Kadam, "Kernels (filters) in Convolutional Neural Network (CNN), let's talk about them.," Medium, <https://medium.com/codex/kernels-filters-in-convolutional-neural-network-cnn-lets-talk-about-them-ee4e94f3319>
- [123]. M. Mishra, "Convolutional Neural Networks, explained," Medium, <https://towardsdatascience.com/convolutional-neural-networks-explained-9cc5188c4939>.
- [124]. D. J. J. Farnell et al., "Enhancement of blood vessels in digital fundus photographs via the application of Multiscale Line Operators," *Journal of the*

- Franklin Institute, vol. 345, no. 7, pp. 748–765, 2008.
doi:10.1016/j.jfranklin.2008.04.009
- [125]. T. Kauppi et al., “DIARETDB0: Evaluation Database and Methodology for Diabetic Retinopathy Algorithms,” Technical Report, 2006.
- [126]. T. Kauppi et al., “The diaretdb1 diabetic retinopathy database and evaluation protocol,” *Proceedings of the British Machine Vision Conference 2007*, 2007.
doi:10.5244/c.21.15
- [127]. E. J. Carmona, M. Rincón, J. García-Feijoó, and J. M. Martínez-de-la-Casa, “Identification of the optic nerve head with genetic algorithms,” *Artificial Intelligence in Medicine*, vol. 43, no. 3, pp. 243–259, 2008.
doi:10.1016/j.artmed.2008.04.005
- [128]. J. Staal, M. D. Abramoff, M. Niemeijer, M. A. Viergever, and B. van Ginneken, “Ridge-based vessel segmentation in color images of the retina,” *IEEE Transactions on Medical Imaging*, vol. 23, no. 4, pp. 501–509, 2004.
doi:10.1109/tmi.2004.825627
- [129]. “Odir-2019 - Grand Challenge,” grand, <https://odir2019.grand-challenge.org>
- [130]. Q. Hu, M. D. Abramoff, and M. K. Garvin, “Automated separation of binary overlapping trees in low-contrast color retinal images,” *Advanced Information Systems Engineering*, pp. 436–443, 2013. doi:10.1007/978-3-642-40763-5_54
- [131]. J. Ding, Z. Zhang, J. Tang, and F. Guo, “A multichannel deep neural network for Retina vessel segmentation via a fusion mechanism,” *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, vol. 9, 2021. doi:10.3389/fbioe.2021.697915
- [132]. K. He, X. Zhang, S. Ren, and J. Sun, “Deep residual learning for image recognition,” *2016 IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR)*, 2016. doi:10.1109/cvpr.2016.90
- [133]. O. Ronneberger, P. Fischer, and T. Brox, “U-Net: Convolutional Networks for Biomedical Image Segmentation,” *MICCAI*, 2015.
doi:10.48550/arXiv.1505.04597
- [134]. K. Simonyan and A. Zisserman, “Very deep convolutional networks for large-scale image recognition,” *arXiv.org*, <https://arxiv.org/abs/1409.1556>
- [135]. A. Tulsani, P. Kumar, and S. Pathan, “Automated segmentation of optic disc and optic cup for glaucoma assessment using improved U-NET++ architecture,” *Biocybernetics and Biomedical Engineering*, vol. 41, no. 2, pp. 819–832, 2021.
doi:10.1016/j.bbe.2021.05.011
- [136]. C. Wan *et al.*, “EAD-Net: A novel lesion segmentation method in diabetic retinopathy using neural networks,” *Disease Markers*, vol. 2021, pp. 1–13, 2021.
doi:10.1155/2021/6482665