

Rastreo de glaucoma basado en detección guiada por imágenes, análisis automático de imágenes y telemedicina

J. Gómez Valverde¹, G. Fatti², A. Antón López²

¹ Biomedical Image Technologies, Universidad Politécnica de Madrid, España, jggvalverde@die.upm.es

² Servicio Oftalmología, Parc Salut del Mar, Barcelona, España

Resumen

Se estima que más del 50% de la población que padece glaucoma no está diagnosticada. En España, esta patología afecta al 2,1% de los mayores de 40 años, aumentando hasta el 3,7% en los mayores de 70 años. El rastreo mediante telemedicina ha demostrado ser un método coste/efectivo seleccionando adecuadamente la población de riesgo y la periodicidad entre campañas. En el presente trabajo presentamos un novedoso enfoque de rastreo aprovechando la teleoftalmología, optimizando los procesos de realización de los estudios a los pacientes y aplicando el análisis automático de imágenes multimodales y algoritmos de aprendizaje automático. Los resultados hasta ahora, han permitido la evaluación de 809 pacientes y el diagnóstico de 124 casos sospechosos de glaucoma. Los tiempos medios de realización de estudios (12-15 minutos) y de diagnóstico por telemedicina (1-3 minutos) se ajustan a las expectativas iniciales. Las siguientes tareas supondrán la implementación de los algoritmos de análisis de imagen y aprendizaje automático, finalizando con un ambicioso estudio de análisis de costes.

1. Introducción

El glaucoma en España afecta al 2,1% entre los mayores de 40 años y su prevalencia aumenta con la edad. Es del 2,2% entre 50 y 59 años, del 2,4% entre 60 y 69 años y de un 3,7% por encima de los 70 años. Además, un 1,7% de la población sufre hipertensión ocular, está por ello predispuesta a desarrollar glaucoma [1]. La mayor parte de los pacientes con glaucoma no sufren síntomas por lo que con frecuencia no se diagnostica hasta fases avanzadas de la enfermedad. Se estima que el porcentaje de casos no diagnosticados supera el 50%. Burr et. al. [2] en una revisión sistemática sobre coste y efectividad de realizar campañas de rastreo, concluyeron que, aunque la información disponible es limitada, el rastreo de glaucoma puede ser coste/efectivo si se dirige a población de riesgo (mayores de 50 años) y se repite en periodos de 2 o más años [2].

El diagnóstico de glaucoma se basa en la medición de la presión (aunque un 30% tienen valores normales de presión) y, sobre todo, en la identificación del daño estructural (fondo de ojo mediante biomicroscopía, retinografías y OCT) y del daño funcional (perimetría). El concepto y el diagnóstico de glaucoma han variado a lo largo de la historia. Hoy en día, se define el glaucoma como una neuropatía óptica progresiva con cambios estructurales típicos en la estructura (papila del nervio óptico y capa de fibras nerviosas (CFN)) y alteraciones características de la función visual (sensibilidad al contraste, visión de colores, detección de movimiento...), cuyo factor de riesgo más importante es la presión

intraocular elevada. Por ello, el diagnóstico de la enfermedad se basa en la identificación de los mencionados cambios estructurales en el nervio óptico, y las alteraciones de la función visual (pruebas psicofísicas), no siendo imprescindible para su diagnóstico la presencia de una presión intraocular elevada. De forma análoga, tampoco una presión intraocular con un valor normal descarta el glaucoma. El estándar de atención en la consulta de oftalmología en un centro especializado consiste en la evaluación oftalmológica completa, la realización de un campo visual y la obtención de una o varias imágenes. Este proceso implica el desplazamiento del paciente a un centro sanitario, la realización de las pruebas y el tiempo del médico especialista.

Para la detección o rastreo del glaucoma se suelen emplear varias pruebas dado que ninguna tiene por sí sola suficiente sensibilidad y especificidad y, además, la Academia Americana de Oftalmología y la Sociedad Europea de Glaucoma recomiendan considerar simultáneamente la evaluación del daño funcional y el daño estructural para el diagnóstico de glaucoma. Las pruebas funcionales, útiles e imprescindibles en diagnóstico y seguimiento del glaucoma, exigen repetidos exámenes en los sujetos sin experiencia y con frecuencia tienen una alta tasa de falsos positivos [3]. Para detectar glaucoma en grandes poblaciones es necesario recurrir a pruebas rápidas, sin aprendizaje por parte del paciente, que puedan ser realizadas por personal no facultativo, y que tengan suficiente sensibilidad y especificidad. Existe por ello una tendencia ascendente hacia el empleo de métodos de imagen, en constante progreso, en la detección de glaucoma en detrimento de las pruebas funcionales.

En este trabajo presentamos algunos resultados preliminares de un estudio que pretende analizar la precisión diagnóstica, el coste y la utilidad de la detección de glaucoma con métodos de aprendizaje automático, análisis de imagen multimodal y telemedicina. Como aspectos innovadores de este proyecto destacamos el empleo simultáneo de retinografías y OCT en la detección de glaucoma, el desarrollo y aplicación de un método automático de análisis de imagen que permita realizar un primer filtro de la imágenes, y la evaluación del coste y la utilidad de este método de detección mediante modelos matemáticos de simulación.

El proyecto se ha dividido en tres fases diferenciadas: en la primera se realizará una campaña de cribado de glaucoma mediante teleoftalmología, a continuación se

procederá al diseño e implementación del análisis automático de retinografías e imágenes de OCT y su incorporación en una herramienta de diagnóstico asistido por ordenador mediante aprendizaje automático. Por último, se aplicarán modelos de simulación de eventos discretos para el análisis de coste-efectividad y coste-utilidad.

A continuación describiremos los aspectos esenciales de las primeras dos fases del estudio describiendo las modalidades de imagen utilizadas. Posteriormente mencionaremos las consideraciones a tener en cuenta en el análisis de imagen y aprendizaje automático en el estudio. Por último, presentaremos el enfoque adoptado en el proyecto para la campaña de cribado mediante teleoftalmología junto con los primeros resultados obtenidos.

2. Métodos

2.1. Tomografía de Coherencia Óptica (OCT)

La OCT es una técnica de imagen relativamente reciente que se basa en la interferometría de baja coherencia. Permite obtener imágenes por secciones o reconstrucciones 3D de tejido semitransparente a través de las medidas del tiempo de retardo y la amplitud de la luz reflejada [4]. Cada sección o corte está formado por múltiples líneas o A-scans, siguiendo la terminología de los ultrasonidos, que representarían las diferentes intensidades de la luz reflejada a diferentes profundidades dentro de la muestra o tejido en estudio. Las primeras variantes utilizadas fueron de dominio temporal y han sido sustituidas en los últimos años por las de fuente de barrido y de dominio espectral. La superior velocidad de escaneado de éstas dos últimas (decenas y cientos de miles de A-scans por segundo) ha permitido generar imágenes 3D de forma más eficiente facilitando su uso en la clínica diaria. Existen múltiples estudios publicados que demuestran la capacidad de clasificar los casos como normales o glaucomatosos, tras comparar distintos parámetros (espesor capa de fibras, espesor de la capa de células ganglionares, índice excavación/papila...) de un sujeto con una base de datos normativa, con una sensibilidad y especificidad en torno al 90%. Concretamente la curva de características operativas obtenida con el espesor medio de la capa de fibras nerviosas oscila 0,88 y 0,95 [5]. Hasta ahora la OCT no se ha empleado para el rastreo por su elevado coste y su falta de portabilidad.

La asociación de dos pruebas de imagen aumenta la información disponible y probablemente la precisión diagnóstica. Existen tres razones fundamentales para emplear dos pruebas distintas de imagen (retinografías y OCT) para la detección de glaucoma. Primera, permiten el rastreo por telemedicina optimizando el tiempo de médico especialista necesario en el proceso. Segunda, aumentan las probabilidades de obtener al menos una imagen de calidad y evaluable. Tercera, la asociación de una retinografía en color de la superficie de la retina con una imagen bi y/o tridimensional de la retina como la OCT permite sumar información complementaria para el diagnóstico. La retinografía ofrece una imagen en color

donde son identificables hemorragias, alteraciones pigmentarias y de color, y la morfología de la papila o los vasos sanguíneos. La OCT permite estudiar cada una de las 10 capas de la retina en un corte pseudo-histológico de la retina, ofrece datos cuantitativos sobre espesor de las distintas capas, y compara las medidas obtenidas con alta resolución y reproducibilidad con bases de datos normales. La suma de ambas técnicas no ha sido evaluada en la detección extra-hospitalaria de glaucoma. Recientemente se han desarrollado cámaras OCT pequeñas, portátiles y menos costosas, como la que se pretende utilizar en este proyecto, que pueden ser de gran ayuda en este entorno.

2.2. Análisis de Imagen y Aprendizaje automático

El diagnóstico manual o por evaluación de un experto de patologías oculares de alta prevalencia exige un gran esfuerzo en el cribado de miles de imágenes. Los sistemas de diagnóstico asistido por ordenador (más conocidos por sus siglas en inglés CAD, Computer-Aided Diagnosis) pueden reducir el coste, tiempo y esfuerzo enormemente. Las nuevas técnicas de análisis y tratamiento de imágenes, junto con los avances en el procesamiento masivo de información son cada vez más relevantes en todas las especialidades médicas, destacando la oftalmología como una de las áreas de mayor interés para realizar sistemas de cribado automático [6]. En los últimos años se ha producido un gran avance en el desarrollo de sistemas de cribado basados en imágenes centrados principalmente en la retinopatía diabética [7], el glaucoma [8], la degeneración macular asociada a la edad y la retinopatía del prematuro [9]. El análisis de imagen puede aplicarse tanto a retinografías como a OCT.

Aunque se han producido grandes avances en los algoritmos de análisis de imagen incluidos en sistemas CAD para cribado oftalmológico todavía quedan retos pendientes por resolver. Uno de ellos es la obtención de una referencia objetiva fiable y robusta (ground-truth) que permita segmentar automáticamente estructuras básicas (disco óptico, venas y la fovea) y lesiones (exudados, microaneurismas y hemorragias). Algunos autores [10] proponen que el uso de bases de datos de imágenes abiertas debería ser un requisito para evaluar cualquier algoritmo de análisis. Otra tendencia en alza es el uso de índices integrados obtenidos en base a características significativas identificadas clínicamente, que a través de unos rangos numéricos establecidos previamente permite clasificar diferentes patologías. Se han desarrollado nuevas técnicas de aprendizaje automático (*machine learning*) que compensan las limitaciones prácticas de no disponer de suficientes imágenes de entrenamiento para el diseño de algoritmos de diagnóstico [11]. Por último, es destacable el uso de varias modalidades de imagen simultáneamente (retinografías y OCT) para optimizar los algoritmos de segmentación respecto al diagnóstico con una única modalidad.

2.3. Teleoftalmología

La teleoftalmología es la rama de la telemedicina que se encarga de proporcionar servicios de diagnóstico y seguimiento de patologías oculares a través del uso de

equipos médicos digitales y tecnologías de telecomunicación [12]. Sus beneficios en costes y mejora en sensibilidad y especificidad han sido resaltados en numerosos proyectos desde hace varios años. Aunque el ámbito de aplicación más extendido sigue siendo la retinopatía diabética, existen experiencias en otras patologías como el glaucoma que avalan su potencial para el diagnóstico y seguimiento [13].

3. Resultados

Para el cálculo del tamaño de la muestra de pacientes que tienen que recibir la evaluación oftalmológica completa se han tenido en cuenta: una significación del 5%, una potencia del 80% y una razón de individuos por grupo de 2 negativos por cada positivo. Para detectar como estadísticamente significativa una diferencia en el área bajo la curva ROC de 8 puntos por encima de 0.84 (es decir, un área bajo la curva de 0.92) son necesarios 222 pacientes, 74 positivos y 148 negativos. El valor de referencia de 0.84 se ha obtenido de la literatura, teniendo en cuenta que los estudios publicados son sobre población seleccionada y el nuestro será sobre población general. Se ha tomado el menor valor publicado. La población de referencia incluye 14.618 hombres y mujeres de 50 a 79 años. De estudios anteriores del grupo se obtuvo un elevado porcentaje de pérdidas debido a causas diversas (censo incompleto o erróneo, imposibilidad de contactar, muertes y, en los contactados, rechazo a participar o no cumplimiento de los criterios de inclusión). Concretamente, de la muestra seleccionada a priori a partir del censo sanitario (RAC) participaron aproximadamente el 25%. Por lo tanto, teniendo en cuenta que sólo un 25% de los pacientes seleccionados aleatoriamente del censo acudieron finalmente a la visita del estudio, es necesario seleccionar 4000 pacientes aleatoriamente (RAC) para conseguir una muestra de 1000 retinografías e imágenes OCT.

El proyecto ha adaptado una herramienta de teleoftalmología que permite realizar la detección y seguimiento de campañas de cribado de patologías de alta prevalencia como la retinopatía diabética, la degeneración macular asociada a la edad y el glaucoma además de otras de menor impacto como las alteraciones vítreo retinianas o la enfermedad vascular obstructiva. La Figura 1 muestra el flujo de tareas utilizado en la fase del proyecto actual.

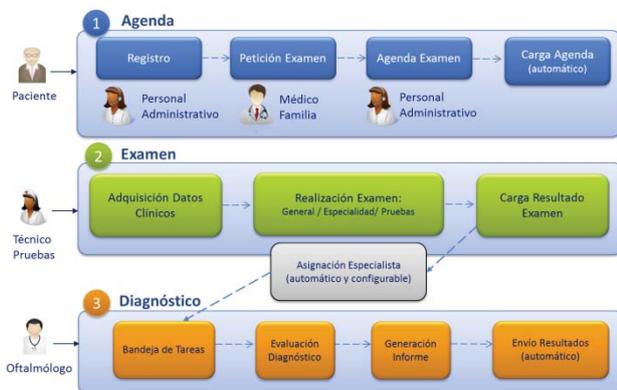


Figura 1. Flujo de actividades campaña de detección de glaucoma a través de herramienta de teleoftalmología.

El personal del Centro de Atención Primaria programa las visitas de las personas incluidas voluntariamente en el estudio. De manera automática se cargan en la agenda junto con los antecedentes de la historia clínica (diabetes y tipo, hipertensión, hiperlipidemia, A.C.V., hábito fumador así como niveles de filtrado glomerular y de hemoglobina glucosilada). Siete profesionales sanitarios (enfermeros y optómetras) se encargan de realizar las pruebas médicas y de cargar los resultados en la herramienta de telemedicina. Las pruebas realizadas consisten en un estudio de agudeza visual, tonometría, retinografías de ambos ojos centradas en mácula y papila y tres informes reportados por el OCT (iVue 100 de Optovue, Inc Fremont, CA, USA), uno de papila de ambos ojos y otros de la mácula de cada ojo.

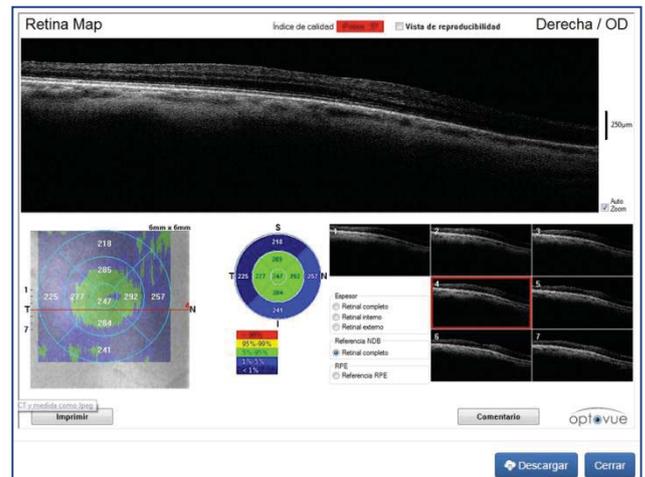


Figura 2. Ejemplo informe del OCT de la Mácula cargado durante el examen

Una vez completado el estudio la herramienta se encarga automáticamente de remitir el estudio a la bandeja de tareas de ocho oftalmólogos. Los especialistas interpretan la información de la historia clínica junto con las pruebas médicas incluidas en cada estudio, para lo cual deben marcar todos los hallazgos identificados en las imágenes disponibles para cada paciente.

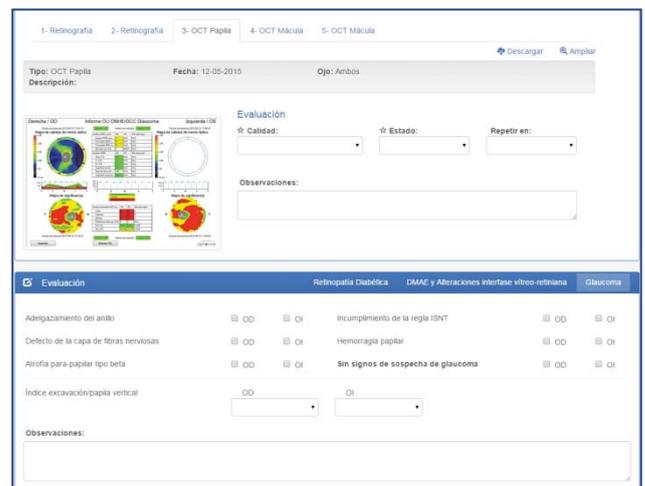


Figura 3. Ventana de identificación de hallazgos clínicos en las pruebas del estudio. Los especialistas deben evaluar todas las imágenes para completar el diagnóstico global.

Una vez completada esta fase la herramienta se encarga automáticamente de clasificar la patología atendiendo a un protocolo adaptado a partir de las recomendaciones de la Sociedad Europea de Glaucoma y que el oftalmólogo puede modificar antes de concluir el diagnóstico. Esta etapa finaliza con la creación de un informe PDF que se remitirá al Centro de Salud para su posterior envío al paciente y con la carga en la agenda del Hospital si se identifica que el paciente tiene un diagnóstico positivo.

Actualmente está finalizando la campaña de cribado, por lo que los resultados no son definitivos. Hasta la fecha se han realizado 809 estudios de los cuales 773 ya han sido diagnosticados por teleoftalmología. El tiempo medio de realizando de las pruebas y carga en la herramienta de telemedicina se ha determinado entre 12 y 15 minutos. El número de pacientes identificados con sospecha de glaucoma han sido 124. La evaluación de los datos e imágenes de cada paciente y la elaboración del informe requiere entre 1 y 3 minutos para el especialista y no se han detectado dificultades significativas en el proceso de evaluación.

Los próximos pasos supondrán la realización de los estudios pendientes hasta llegar a 1000 casos, así como la evaluación en consulta presencial de todos los casos positivos detectados por teleoftalmología, así como 2 casos negativos por cada positivo. En paralelo se comenzará con la siguiente fase de análisis automático multimodal y aprendizaje automático para compararla con las otras dos modalidades de cribado presencial y por teleoftalmología. Respecto al análisis de datos, se calculará la sensibilidad, especificidad y curva de características operativas ROC, se calculará sumando los costes unitarios generados durante el diagnóstico (datos de campo) y el tratamiento (bibliografía disponible) y se definirá el grado de la enfermedad en el momento del diagnóstico. Por último se aplicará un modelo de simulación de eventos discretos basado en la experiencia del grupo en previas campañas de detección y en datos disponibles en la bibliografía y se estimarán los años de calidad de visión ganados (QAVY).

4. Conclusiones

El 2,1% de los mayores de 40 años en España sufren glaucoma. Además, su prevalencia aumenta con la edad. Las campañas de cribado de glaucoma pueden ser coste/efectivas dirigidas a población de riesgo y en periodos de 2 o más años. La teleoftalmología se ha mostrado como un método efectivo para realizar las campañas de rastreo. En el presente artículo se ha presentado el enfoque de un proyecto que busca demostrar que el cribado del glaucoma con teleoftalmología puede ser mejorado a través del uso de una selección adecuada de pruebas, la optimización del proceso de realización de las mismas, el análisis automático de imágenes multimodales y su aplicación en algoritmos de aprendizaje automático. La adaptación de una herramienta de teleoftalmología ha permitido la evaluación de 809 pacientes y el diagnóstico de 124 casos sospechosos de glaucoma hasta el momento. Tras la finalización de la campaña, se iniciará la revisión en

consulta de los pacientes, así como la implementación de los algoritmos de análisis de imagen y aprendizaje automático para poder concluir con un exhaustivo análisis de costes.

Agradecimientos

Este proyecto está financiado por el Instituto de Salud Carlos III (FIS PI15/00412).

Referencias

- [1] A. Antón, M. T. Andrada, V. Mujica, M. A. Calle, J. Portela, and A. Mayo, "Prevalence of primary open-angle glaucoma in a Spanish population: the Segovia study," *Journal of glaucoma*, vol. 13, no. 5, pp. 371-376, 2004.
- [2] J. M. Burr, G. Mowatt, R. A. Hernández, M. A. R. Siddiqui, J. A. Cook, T. Lourenco, C. R. Ramsay, L. D. Vale, C. M. Fraser, and A. Azuara-Blanco, "The clinical effectiveness and cost-effectiveness of screening for open angle glaucoma: a systematic review and economic evaluation," 2007.
- [3] P. De Tarso Ponte Pierre-Filho, R. B. Schimiti, J. P. C. De Vasconcellos, and V. P. Costa, "Sensitivity and specificity of frequency-doubling technology, tendency-oriented perimetry, SITA Standard and SITA Fast perimetry in perimetrically inexperienced individuals," *Acta Ophthalmologica Scandinavica*, vol. 84, no. 3, pp. 345-350, 2006.
- [4] M. Wojtkowski, "High-speed optical coherence tomography: basics and applications," *Applied Optics*, vol. 49, no. 16, pp. D30-D61, 2010.
- [5] G. Li, A. K. Farsi, J.-F. Boivin, L. Joseph, and P. Harasymowycz, "Screening for glaucoma in high-risk populations using optical coherence tomography," *Ophthalmology*, vol. 117, no. 3, pp. 453-461, 2010.
- [6] N. Patton, T. M. Aslam, T. MacGillivray, I. J. Deary, B. Dhillon, R. H. Eikelboom, K. Yogesana, and I. J. Constable, "Retinal image analysis: concepts, applications and potential," *Progress in retinal and eye research*, vol. 25, no. 1, pp. 99-127, 2006.
- [7] M. R. K. Mookiah, U. R. Acharya, C. K. Chua, C. M. Lim, E. Y. K. Ng, and A. Laude, "Computer-aided diagnosis of diabetic retinopathy: A review," *Computers in biology and medicine*, vol. 43, no. 12, pp. 2136-2155, 2013.
- [8] L. Jiang, Z. Zhuo, D. W. K. Wong, X. Yanwu, Y. Fengshou, C. Jun, T. Ngan Meng, K. Chee Keong, X. Dong, T. Yih Chung, A. Tin, and W. Tien Yin, "Automatic glaucoma diagnosis through medical imaging informatics," *Journal of the American Medical Informatics Association*, vol. 20, no. 6, pp. 1021-7, Nov., 2013.
- [9] M. D. Abràmoff, M. K. Garvin, and M. Sonka, "Retinal imaging and image analysis," *Biomedical Engineering, IEEE Reviews in*, vol. 3, pp. 169-208, 2010.
- [10] M. D. Abràmoff, M. Niemeijer, M. S. A. Suttorp-Schulten, M. A. Viergever, S. R. Russell, and B. van Ginneken, "Evaluation of a system for automatic detection of diabetic retinopathy from color fundus photographs in a large population of patients with diabetes," *Diabetes care*, vol. 31, no. 2, pp. 193-198, 2008.
- [11] C. I. Sánchez, M. Niemeijer, M. D. Abràmoff, and B. van Ginneken, "Active learning for an efficient training strategy of computer-aided diagnosis systems: application to diabetic retinopathy screening," *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention—MICCAI 2010*, pp. 603-610: Springer, 2010.
- [12] K. Bahaadinbeigy, and K. Yogesana, "A literature review of teleophthalmology projects from around the globe," *Digital Teleretinal Screening*, pp. 3-10: Springer, 2012.
- [13] S. Kumar, A. Giubilato, W. Morgan, L. Jitskaia, C. Barry, M. Bulsara, I. J. Constable, and K. Yogesana, "Glaucoma screening: analysis of conventional and telemedicine-friendly devices," *Clinical & experimental ophthalmology*, vol. 35, no. 3, pp. 237-243, 2007.
- [14] M. T. Leite, H. L. Rao, L. M. Zangwill, R. N. Weinreb, and F. A. Medeiros, "Comparison of the diagnostic accuracies of the Spectralis, Cirrus, and RTVue optical coherence tomography devices in glaucoma," *Ophthalmology*, vol. 118, no. 7, pp. 1334-1339, 2011.