

1 INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

La Retinopatía Diabética (RD) está considerada como una de las enfermedades más graves y extendidas entre la población activa en todo el mundo. Esta enfermedad se desarrolla como una complicación de la Diabetes *Mellitus* (DM) y se ha comprobado que, estadísticamente, afecta al 17% de los pacientes 5 años después de ser diagnosticados diabéticos y al 97% de éstos 15 años después del diagnóstico (Klein, K., & Moss, 1987).

El primer síntoma fisiológico de la RD es la aparición de microaneurismas (MA) en el árbol vascular de la retina. Estas lesiones no son perceptibles para el paciente hasta que la RD evoluciona y aparecen nuevos síntomas tales como edemas, neovascularización,

desprendimiento de retina, etc. que son irreversibles, llegando a provocar incluso la pérdida total de visión. Normalmente, no es hasta que el paciente empieza a tener algún trastorno o deficiencia visual cuando decide acudir al médico o especialista (Sánchez Uriegas, 2007).

Para realizar un diagnóstico oportuno y eficaz de la RD lo ideal es que todos los pacientes de DM pasen una revisión periódica en la consulta del oftalmólogo. El problema es que esto supone un coste demasiado elevado en cuanto al consumo de tiempo y recursos para poder diagnosticar cada una de las imágenes. Además, en zonas rurales donde solamente existen centros de atención primaria, la falta de especialistas compromete la viabilidad de esta solución (Jelinek, Cree, Worsley, Luckie, & Nixon, 2006).

Por esta razón se presenta en este trabajo un método que pretende realizar de manera automática un diagnóstico precoz y acertado de esta enfermedad. El objetivo que se persigue es la detección automática de MA, ya que estas lesiones son las que aparecen en primer lugar en el desarrollo de la RD, por lo que su detección precoz es de vital importancia para evitar la aparición de nuevos síntomas con carácter irreversible en el paciente.

El tipo de imagen diagnóstica sobre la que se ha desarrollado el sistema es la retinografía. Hasta hace unos años, el método clínico más extendido para realizar el diagnóstico de la RD era la angiografía fluoresceínica (AF). Durante la realización de esta prueba, al paciente se le inyecta una sustancia que actúa como contraste y a continuación se toman imágenes de la retina con un angiógrafo retiniano. A pesar de que la calidad de las imágenes obtenidas a través de este procedimiento es excelente, el método está actualmente en desuso debido a su carácter invasivo que puede llegar a ser perjudicial para el paciente. En su lugar, al paciente se le realiza una retinografía, que no es más que una fotografía en color del fondo del ojo tomada a través de la pupila. Esta técnica, al contrario que la AF, no es invasiva ni perjudicial para el paciente. Sin embargo, la calidad de las imágenes obtenidas es menor, ya que son imágenes de bajo contraste.

Para lograr el diagnóstico asistido por computador (CAD) de la RD se ha desarrollado un método en el que, tras realizar un preprocesado a la imagen con la finalidad de aumentar el contraste y segmentar el árbol vascular junto con el disco óptico, se aplica un algoritmo de predicción lineal en 2D seguido de un criterio de validación basado en la distribución del histograma para seleccionar el conjunto de semillas a partir del cual se realiza un crecimiento de regiones basado en intensidad para obtener el conjunto de candidatos a MA. Por último, estos candidatos son clasificados mediante una red neuronal *Fuzzy ARTMAP* (Carpenter, 1992) según las características morfológicas y de distribución de intensidad de cada uno de ellos.

1.1. Breve historia de la tecnología con aplicaciones médicas

1.1.1. Origen de la tecnología

El ser humano se diferencia del resto de especies por su capacidad de razonar. Decimos de nosotros mismos que somos animales racionales. Esta cualidad nos otorga la capacidad de abstracción, del pensamiento abstracto, mediante el cual podemos plantearnos preguntas acerca de la naturaleza humana, podemos expresarnos a través de la pintura, la escultura y otras muchas formas de arte, así como emplear formalismos matemáticos para describir fenómenos físicos o ser capaces de enfrentarnos y resolver con éxito situaciones o problemas de los que desconocemos la solución. De entre todas las habilidades que adquirimos a través de la razón, una de las que mayor relevancia tiene en términos evolutivos es la capacidad de invención, la imaginación, el ingenio. Esta habilidad nos ha permitido a lo largo de la historia realizar grandes progresos en términos tecnológicos. La historia de la civilización es, en cierto modo, la de la ingeniería: largo y arduo esfuerzo para hacer que las fuerzas de la naturaleza trabajen en bien del hombre.

Pero no debemos olvidarnos de la naturaleza intrínseca del ser humano. Si lo que nos diferencia del resto de especies animales es la capacidad de razonar, lo que nos une no es otra cosa que aquello que denominamos instinto. Según la Real Academia Española (RAE, 2001) la definición de instinto es *“el conjunto de pautas de reacción que, en los animales, contribuyen a la conservación de la vida del individuo y de la especie”*. A lo largo de la evolución, el ser humano ha ido dejando atrás muchas conductas puramente instintivas y las ha ido sustituyendo por otras condicionadas por motivos morales, culturales, etc. Sin embargo, el instinto de conservación no puede ser sustituido por ninguna conducta adquirida, y mucho menos puede ser suprimido. Es este instinto el que, en última instancia, impulsa al ser humano hacia el objetivo del conocimiento científico que le asegure la supervivencia, y el medio para obtenerlo no es otro que el desarrollo de técnicas y procedimientos basados en la observación y el razonamiento.

Una de las técnicas actuales que mayor repercusión y alcance tiene es la informática. Durante la Segunda Guerra Mundial en Estados Unidos se pusieron las bases para el desarrollo de la informática moderna, de forma que los primeros ordenadores de propósito general se empezaron a comercializar en la década de 1950 (Shortliffe & Cimino, 2006). En cualquier caso, el debate sobre la fiabilidad y aplicabilidad de las máquinas viene de mucho tiempo atrás. Ya en la Edad Media los ilustrados se planteaban la cuestión de si el razonamiento humano podría explicarse en términos de procesos algorítmicos o formales. G. W. Leibniz, filósofo y

matemático alemán del siglo XVII, trató de desarrollar un método de cálculo que le permitiera simular el razonamiento humano. A mediados del siglo XIX Charles Babbage diseñó y parcialmente implementó una máquina a vapor, de diferencias mecánicas, para calcular tablas de números. También diseñó, pero nunca construyó, una máquina analítica para ejecutar programas de tabulación o computación, por lo que es considerado el “El Padre de la Computación”.

1.1.2. Tecnología y medicina

La primera aplicación práctica de un cálculo automático relacionado con algún campo de la medicina la llevó a cabo Herman Hollerith en 1890 mediante el diseño y desarrollo de una máquina de tarjetas perforadas para realizar el censo de la población estadounidense. Con esa máquina se tardaron “sólo” 3 años en realizar el censo, mientras que a mano se tardaba entre 10 y 12 años. Los métodos utilizados por Hollerith para el cálculo del censo fueron rápidamente adaptados a estudios sobre la sanidad pública, dando comienzo a la era de la tecnología de procesamiento electromecánico de datos mediante el uso de tarjetas perforadas. En 1896 fundó la empresa *Tabulating Machine Company* con el fin de explotar comercialmente su invento. Tras varias fusiones con otras industrias en 1929 crea la *International Business Machines Corporation* (IBM), empresa que posteriormente fue pionera en el desarrollo de la informática moderna y ordenadores personales.

Uno de los primeros objetivos perseguido por el cálculo biomédico fue, y sigue siendo, la implementación de sistemas que ayuden al médico en la toma de decisiones durante el proceso diagnóstico. Las primeras publicaciones al respecto aparecen a finales de la década de 1950 (Ledley & Lusted, 1959) y los primeros prototipos experimentales aparecen a los pocos años (Warner et al., 1964). En cualquier caso, la introducción de estos sistemas en el ámbito médico vino acompañada de múltiples obstáculos, desde las limitaciones de base científica hasta las dificultades logísticas con las que se encontraban los desarrolladores a la hora de alentar a los médicos a utilizar y aceptar unos sistemas que no estaban integrados en absoluto en la práctica común de su trabajo.

1.1.3. Historia y evolución de las técnicas oftalmológicas

Para finalizar esta introducción haremos un repaso al desarrollo de las técnicas médicas relacionadas con la oftalmología. El primer texto que menciona la praxis oftalmológica

es el código de Hammurabi (anterior al año 2000 A. C.), donde se establece que *“para una operación exitosa en la que se salve el ojo del paciente, los honorarios serán de diez shéquels¹ si el paciente es un hombre bien posicionado, pero si es un hombre pobre o un esclavo se cobrarán cinco y dos shéquels respectivamente. Si el paciente es un hombre libre y perdiera el ojo o muriera, el cirujano será castigado con la amputación de ambas manos, pero si el paciente es un esclavo, el cirujano deberá reemplazarlo por otro esclavo sano”*. La técnica quirúrgica utilizada consistía en la depresión de las cataratas a través de la pupila.

El primer avance significativo referente al diagnóstico oftalmológico viene descrito en el papiro de Ebers (alrededor del año 1550 A. C.) donde se crea una distinción entre diferentes afecciones oculares y se mencionan, entre otras, blefaritis, triquiasis, quemosis, estafiloma, cataratas, hifema, oftalmoplejia, chalazión, entropión, ectropión, pingüecula, pterigión, leucoma, estafiloma, iritis y dacriocistitis. En este papiro se menciona la depilación de las pestañas como tratamiento quirúrgico. A pesar de tener un relativamente vasto conocimiento de las enfermedades que afectan al ojo, se sigue culpando a espíritus y demonios del origen de las mismas, lo que impide el desarrollo de técnicas de prevención.

No es hasta la aparición de Hipócrates (460 A. C. – 370 A. C.) y su escuela cuando se dejan de lado en su mayor parte las supersticiones, lo que permite que se realicen progresos en el conocimiento de la anatomía ocular, así como en el tratamiento de algunas enfermedades oculares que sentaron las bases para el tratamiento moderno.

La primera recopilación sobre técnicas de cirugía ocular se encuentra en la obra del enciclopedista Aulo Cornelio Celso (25 A. C. – 50 D. C.) titulada *“Tratado de Medicina”* donde, entre otros procedimientos, se hace una descripción detallada de la depresión de cataratas, así como de las operaciones a realizar en los casos de la anquilobléfaron, dacriocistitis, triquiasis, lagofthalmía y ectropión.

Desde entonces hasta los siglos XVI y XVII no se encuentran avances significativos en los campos de la anatomía, diagnóstico y cirugía ocular. Es durante el Renacimiento cuando se lleva a cabo un análisis exhaustivo de la anatomía del ojo lo que, a la postre, proporcionará la base científica para el progreso patológico y clínico en el siglo XVIII que traerá la extracción de cataratas y la aparición en el siglo XIX del tratamiento efectivo para el glaucoma y del oftalmoscopio, herramienta que abrirá las puertas de la oftalmología actual (Chua, 2000).

¹ shéquel o siclo: Del hebreo *séquel*. Antigua unidad monetaria y de peso utilizada en Oriente Próximo y Mesopotamia. Comúnmente se utilizaban shéquels de oro o plata de 11, 14 y 17 gramos.

Actualmente, la oftalmología se desarrolla a un ritmo vertiginoso. La cirugía ocular se ha perfeccionado en todos los campos, y la mayor parte se realiza en régimen ambulatorio sin ingreso en clínica. Entre las técnicas diagnósticas más modernas se encuentra la tomografía de coherencia óptica (TCO), la biomicroscopia ultrasónica (UBM) y la microscopia endotelial, aunque son de uso común las retinografías y, ya en desuso, las angiografías fluoresceínicas. Los tratamientos quirúrgicos hacen uso de varios tipos de luz láser específicos para cada enfermedad como por ejemplo el uso del láser de argón para tratar la retinopatía diabética, glaucoma y desgarros retinianos, el láser de excímero para la cirugía refractiva o el láser de diodo para cirugía en vías lacrimales, aunque también se realizan avances en técnicas alternativas como pueden ser la cirugía de cataratas mediante ultrasonidos, el uso de lentes intraoculares, cirugía del vítreo, incisiones limbares, incisiones relajantes y los anillos intraestromales.

1.2. Diabetes Mellitus

1.2.1. Introducción a la Diabetes Mellitus

La *Diabetes Mellitus* (DM) o simplemente diabetes es una enfermedad que se manifiesta como un conjunto de trastornos metabólicos que afectan a diferentes órganos y tejidos. Esta enfermedad es de carácter crónico y está caracterizada por el aumento de los niveles de glucosa en sangre (hiperglucemia). La DM se origina debido a diferentes alteraciones, tales como una baja producción de la hormona insulina secretada por las células β del páncreas o debido a un uso inadecuado de la misma por parte del cuerpo humano, lo que repercute en el proceso metabólico de carbohidratos, lípidos y proteínas.

Los síntomas principales de la DM son la emisión excesiva de orina (poliuria), aumento anormal de la necesidad de comer (polifagia), incremento de la sensación de sed (polidipsia) y pérdida de peso sin razón aparente (México, 2000). La Organización Mundial de la Salud (OMS) reconoce 3 formas de DM: tipo 1, tipo 2 y diabetes gestacional (cuya ocurrencia se da entre mujeres embarazadas), cada una con diferentes causas y distinta incidencia. Varios procesos patológicos están involucrados en el desarrollo de la DM, unos le confieren un carácter autoinmune como en el caso de la DM de tipo 1 de carácter hereditario, mientras que otros provocan la resistencia del cuerpo a la acción de la insulina como es el caso de la DM de tipo 2.

- **Diabetes tipo 1:** Generalmente se diagnostica en la infancia, pero muchos pacientes son diagnosticados cuando tienen más de 20 años. En esta enfermedad, el cuerpo no

produce o produce poca insulina y se necesitan inyecciones diarias de esta hormona. La causa exacta se desconoce, pero la genética, los virus y los problemas autoinmunitarios pueden jugar un papel importante en su aparición.

- **Diabetes tipo 2:** Es, de lejos, más común que el tipo 1 y corresponde a la mayoría de todos los casos de diabetes. Generalmente se presenta en la edad adulta, aunque se está diagnosticando cada vez más en personas jóvenes. El páncreas no produce suficiente insulina para mantener los niveles de glucemia normales, debido a que el cuerpo no responde bien a la insulina. Muchas personas con este tipo de diabetes ni siquiera saben que la tienen a pesar de ser una enfermedad grave. Este tipo se está volviendo más común debido a la creciente obesidad y a la falta de ejercicio.
- **Diabetes gestacional:** Consiste en la presencia de altos niveles de glucemia que se presenta en cualquier momento durante el embarazo en una mujer que no tiene diabetes. Las mujeres que padecen este tipo de diabetes están en alto riesgo de padecer diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular posteriormente.

Los principales factores de riesgo de la diabetes tipo 2 son: tener una edad superior a 45 años, algún progenitor o hermano diabético, diabetes gestacional o parto de un bebé con un peso superior a 4 kg, alguna cardiopatía, un nivel alto de colesterol en sangre, no hacer suficiente ejercicio, obesidad, poliquistosis ovárica (en mujeres), deterioro previo de la tolerancia a la glucosa y la pertenencia a alguna etnia específica (afroamericanos, nativos americanos, asiáticos, isleños del pacífico e hispanoamericanos) (MedlinePlus, 2009).

Existen dos grupos de complicaciones que acompañan a esta enfermedad. Por un lado están las complicaciones de emergencia como el coma diabético hiperosmolar hiperglucémico y la cetoacidosis diabética, mientras que las complicaciones a largo plazo son la aterosclerosis, arteriopatía coronaria, nefropatía diabética, retinopatía diabética, problemas de erección, hiperlipidemia, hipertensión, enfermedad vascular periférica y los accidentes cerebrovasculares (MedlinePlus, 2009).

1.2.2. Estadísticas de la Diabetes Mellitus

Según un estudio de la *International Diabetes Federation* (IDF) “la mayor parte de los diabéticos viven en regiones poco desarrolladas económicamente del planeta, incluso en la región de menor prevalencia (África) se estima que alrededor de 330.000 muertes serán atribuibles a la diabetes en 2010. Además, los enfermos de estas regiones reciben menos del

20% del gasto global dedicado a la diabetes, lo que refleja la gran disparidad existente entre regiones y países.”

En cuanto a la prevalencia de la enfermedad en cada región a nivel mundial, el informe arroja los siguientes datos: la región del Pacífico Occidental encabezará la lista con 77 millones de diabéticos, mientras que la región africana será, con unos 12 millones, la que menor número de diabéticos tendrá en 2010. En cualquier caso, la región con mayor índice de prevalencia comparativa (calculada asumiendo que cada país o región tiene el mismo perfil de edad para poder realizar comparaciones) será la del Caribe y Norteamérica, con un 10.2% en edades comprendidas entre 20 y 79 años, seguida por la región de Oriente Medio y África del Norte con un ratio del 9.3%.

En la Tabla 1 podemos observar el estudio comparativo entre las distintas regiones y la prevalencia comparativa asociada en los años 2010 y 2030, así como el tanto por ciento de incremento de diabéticos comprendido entre ambos años. Las siglas de las regiones se corresponden con Caribe y Norteamérica (NAC), Oriente Medio y África del Norte (MENA), Sudeste Asiático (SEA), Europa (EUR), Sudamérica y América Central (SACA), Pacífico Occidental (WP) y África (AFR).

Región	2010			2030			2010/2030
	Población [20-79 años] [Millones]	Diabéticos [Millones]	Prevalencia comparativa %	Población [20-79 años] [Millones]	Diabéticos [Millones]	Prevalencia comparativa %	Incremento de diabéticos %
NAC	320	37,4	10,2	390	53,2	12,1	42,4
MENA	344	26,6	9,3	533	51,7	10,8	93,9
SEA	838	58,7	7,6	1200	101	9,1	72,1
EUR	646	55,2	6,9	659	66,2	8,1	20
SACA	287	18	6,6	382	29,6	7,8	65,1
WP	1531	76,7	4,7	1772	112,8	5,7	47
AFR	379	12,1	3,8	653	23,9	4,7	98,1
Total	4345	284,7	6,4	5589	438,4	7,7	54

Tabla 1: Estimaciones regionales de diabetes en personas de 20 a 79 años para los años 2010 y 2030.

La diabetes es una de las principales causas de enfermedad y muerte prematura en la mayoría de los países. Los problemas cardiovasculares resultantes del debilitamiento de las paredes de los vasos sanguíneos principales es la causa de la muerte de alrededor del 50% de los diabéticos, mientras que la debilitación de los vasos sanguíneos pequeños pueden afectar a una gran cantidad de órganos y tejidos del cuerpo. Debido a los diferentes métodos utilizados para evaluar la presencia de estas complicaciones se hace difícil realizar comparaciones entre diferentes poblaciones. En cualquier caso, lo que está claro es que las complicaciones asociadas a la DM son muy habituales, presentándose al menos una en una gran proporción de enfermos en el momento de ser diagnosticados. En la Ilustración 1 (International Diabetes Federation, 2006) podemos observar un resumen del rango de prevalencia de las

complicaciones encontradas en diversos estudios expresadas en tanto por ciento para cada región del planeta.

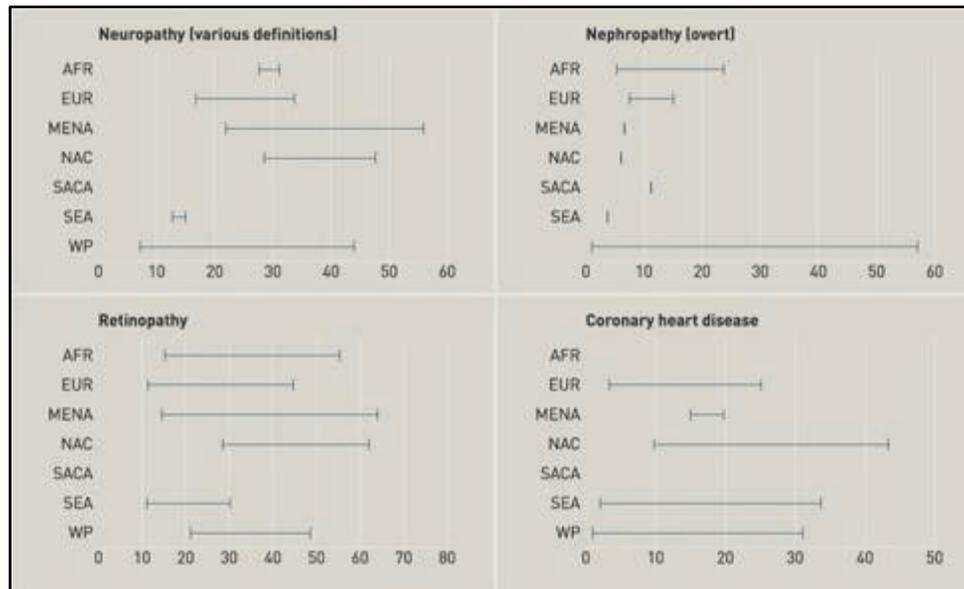


Ilustración 1: Rango de Prevalencia (%) de las complicaciones asociadas a la diabetes.

Las complicaciones se presentan como consecuencias crónicas y de carácter agudo que afectan considerablemente la salud del paciente, de forma que son la primera causa de muerte entre los diabéticos. Entre éstas se cuentan la retinopatía, nefropatía, neuropatía, afectación al sistema cardiovascular y ulceraciones en extremidades inferiores que pueden desembocar en amputaciones.

Realizar una estimación del peso que tiene la diabetes en la tasa de mortalidad de una población es muy complicado debido a que la tercera parte de los países del mundo no poseen ningún dato de mortalidad asociada a la diabetes y además el sistema utilizado para la creación de estadísticas relacionadas con la salud subestima en gran medida las muertes causadas por la diabetes, atribuyéndolas a otras causas relacionadas. Para poder estimar el número de muertes asociadas a la diabetes en el año 2010 se emplea un método de modelado.

Cerca de cuatro millones de muertes en individuos con edades comprendidas entre 20 y 79 años pueden ser atribuidas a la diabetes. Eso supone un 6.8% del total de muertes prematuras en ese rango de edad, que es una cantidad comparable al número de muertes prematuras provocadas por varias enfermedades infecciosas. Evidentemente, el mayor número de muertes relacionadas con la diabetes se dará en aquellas regiones con mayor número de enfermos como son la India, China, EEUU y Rusia. Además, la mortalidad es

superior en las mujeres que en los hombres hasta el punto de que la muerte prematura de la cuarta parte de las mujeres de mediana edad es debida a la diabetes en algunas regiones. En la Ilustración 2 podemos observar el porcentaje de muertes atribuibles a la diabetes en las edades comprendidas entre 20 y 79 años por cada región.

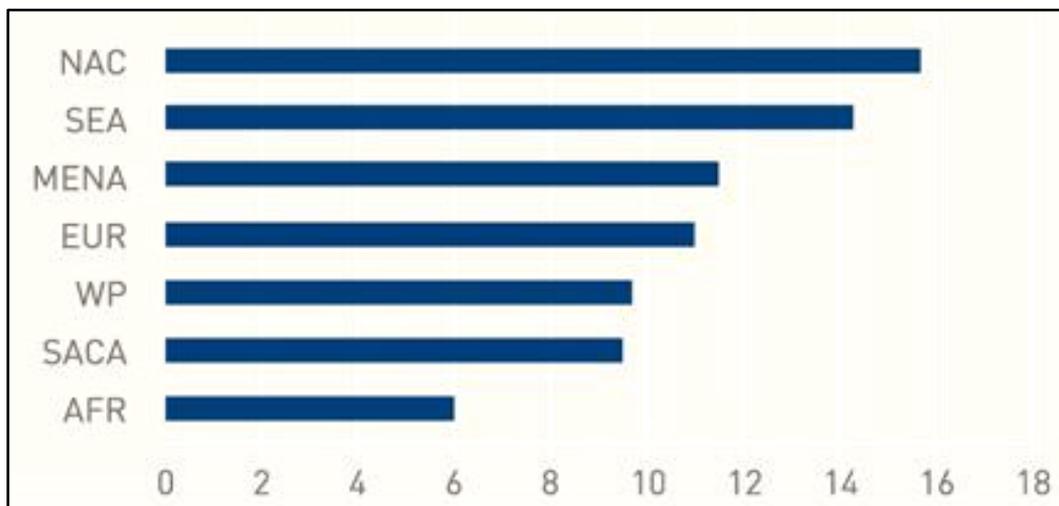


Ilustración 2: Muertes (%) entre 20 y 79 años relacionadas con la diabetes según región.

El número de muertes que se atribuyen a la diabetes en el año 2010 es un 5.5% superior al número de muertes estimado en el año 2007 (International Diabetes Federation, 2006). Este aumento se debe en gran medida a los incrementos relativos del 29% en la región NAC, 12% en la región SEA y del 11% en la región WP. Estos aumentos se deben a la mayor prevalencia de la enfermedad en las zonas muy pobladas de estas regiones, sobre todo entre las mujeres. En la Ilustración 3 (International Diabetes Federation, 2006) se puede ver un mapa del mundo donde se refleja el número total de muertes atribuibles a la diabetes en el año 2010 por país en el rango de edad comprendido entre 20 y 79 años. Los países más poblados son los que mayor número de muertes relacionadas con la diabetes poseen.

Respecto al impacto económico de la enfermedad, es un hecho que la diabetes supone una gran carga económica tanto para el paciente como para los sistemas sanitarios de cada país y, por tanto, sobre la economía global. Se estima que los gastos relacionados con la diabetes supondrán alrededor del 11.6% del gasto sanitario a nivel mundial en el año 2010. Cerca del 80% de los países que han formado parte del estudio (International Diabetes Federation, 2006) se gastarán entre el 5% y el 13% del presupuesto de sanidad en temas relacionados con la diabetes. Se predice que el gasto sanitario dedicado a prevenir y tratar la diabetes y sus complicaciones supondrá al menos 376 billones de dólares USD en el año 2010. Las previsiones para el año 2030 son superiores a los 490 billones USD. A nivel global, esto supondrá un gasto por persona de 703 USD en el 2010. Hay que tener en cuenta que este

gasto no estará distribuido de forma homogénea entre la población enferma. Más del 75% de este gasto irá dirigido a personas con edades comprendidas entre 50 y 80 años, siendo las mujeres las más beneficiadas en el reparto.

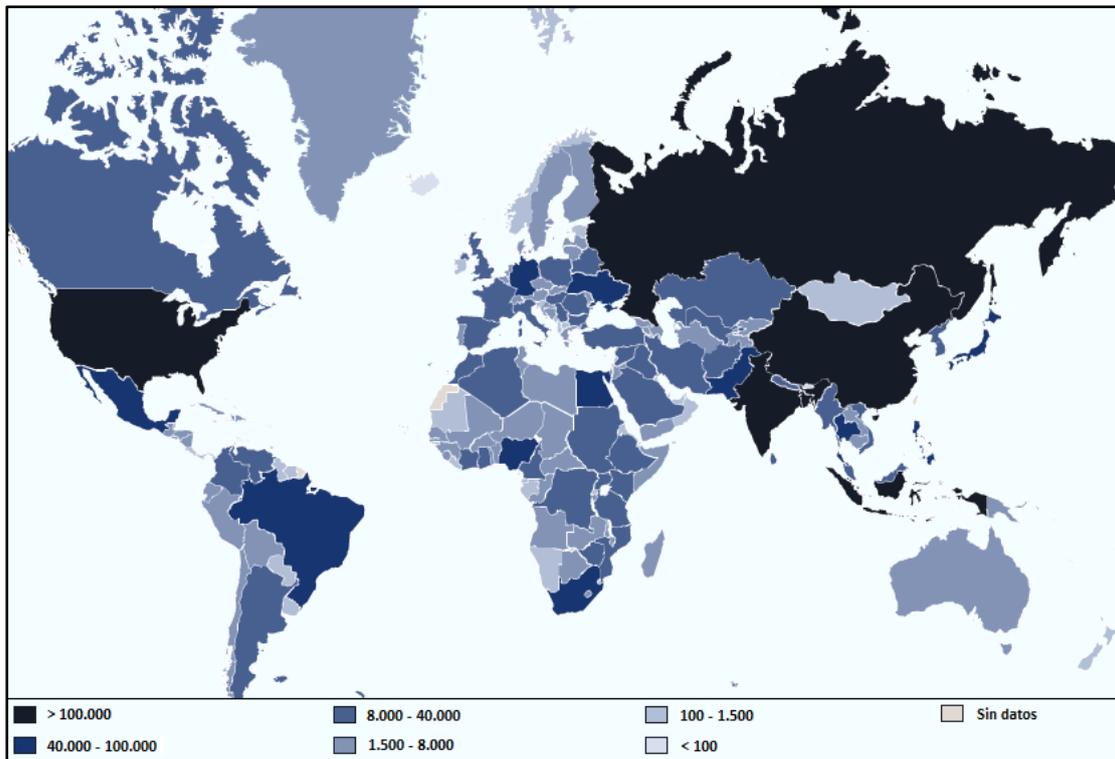


Ilustración 3: Número total de muertes atribuibles a la diabetes [20-79 años] en 2010.

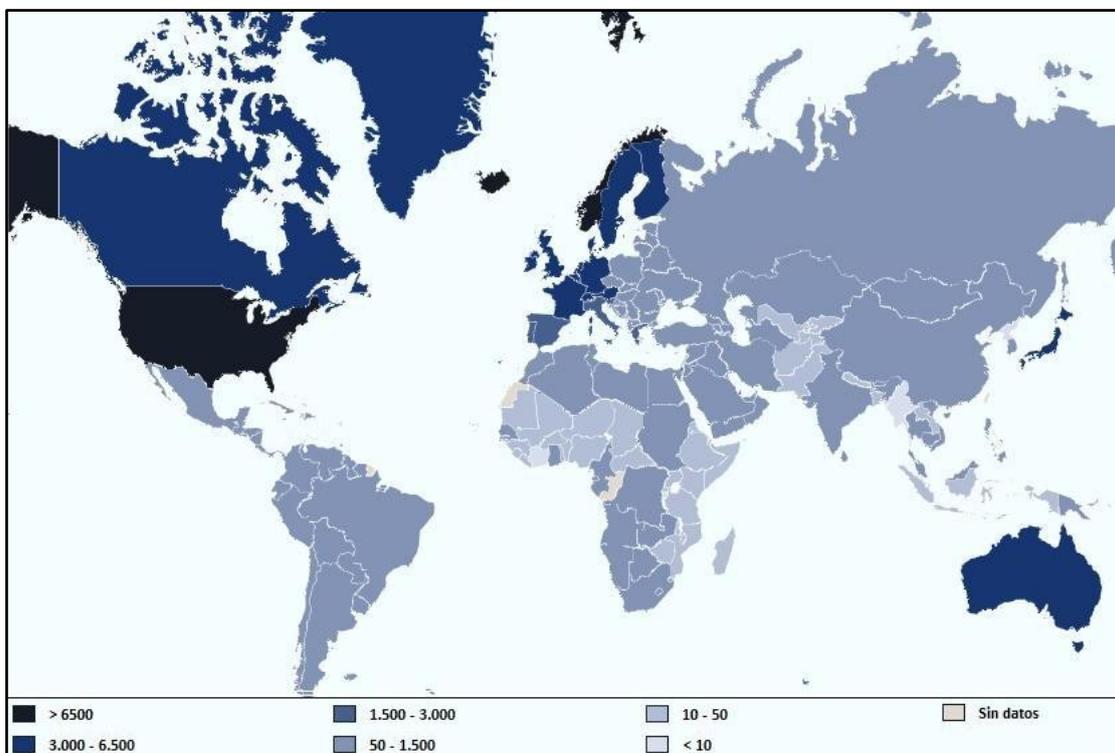


Ilustración 4: Gasto sanitario medio (USD) por enfermo de diabetes en cada país en 2010.

Existe una gran disparidad en el gasto sanitario dedicado a la diabetes entre diferentes países y regiones. Más del 80% de este gasto se realiza en los países más desarrollados económicamente, mientras que en los países con economías más débiles, que acogen al 70% de los diabéticos, el gasto que se pueden permitir es mucho menor. Como ejemplo, EEUU dedicará en 2010 unos 198 billones de USD (52.7% del gasto mundial) para esta enfermedad, mientras que la India, que es el país con mayor número de enfermos de diabetes, gastará alrededor de 2.8 billones de USD (menos del 1% del gasto mundial). En la Ilustración 4 (International Diabetes Federation, 2006) podemos observar el gasto medio en USD que cada país dedicará a cada paciente de diabetes en el año 2010. Así vemos como en EEUU se estima que dicho gasto será de unos 7383 USD por paciente, mientras que en países como Burundi o Costa de Marfil no supera los 10 USD por paciente.

La carga financiera soportada por los enfermos y sus familias depende del nivel vida de éstas y de las políticas sanitarias del país al que pertenecen. Los enfermos residentes en países de renta baja pagan una mayor parte de los gastos debido a un sistema sanitario deficiente y/o falta de servicios médicos públicos. En América Latina, por ejemplo, las familias con diabéticos a su cargo pagan entre el 40% y el 60% de los gastos médicos de su propio bolsillo. En los países más pobres, los diabéticos y sus familias deben pagar casi todo el gasto médico derivado de la diabetes mientras puedan permitírselo.

Además de los gastos sanitarios, la diabetes también supone una gran carga económica global debido a la pérdida de productividad de los enfermos y su repercusión en el crecimiento económico. La Asociación Americana de Diabetes (ADA) estimó que la economía de los EEUU dejó de ganar 58 billones de USD, equivalente a la cuarta parte del gasto producido por la diabetes en 2007, como resultado de las pérdidas debidas a días perdidos en el trabajo, días con actividad restringida, disminución de la productividad laboral, mortalidad y discapacidades crónicas directamente relacionadas con la diabetes. Estas pérdidas son incluso mayores en países menos desarrollados debido a que la muerte prematura producida por la diabetes llega a edades más tempranas. La OMS ha predicho unas pérdidas netas en los ingresos nacionales de 557.7 billones de ID² en China, 303.2 billones de ID en Rusia, 336.6 billones de ID en la India, 49.2 billones de ID en Brasil y 2.5 billones de ID en Tanzania (ID referido al año 2005) entre los años 2005 y 2015.

² *International Dollar* (ID): Unidad hipotética monetaria referida al poder adquisitivo de 1 USD en un momento concreto del tiempo. Utilizada para realizar comparaciones fiables a lo largo del tiempo.

Por lo tanto, la mayor carga económica es la que viene asociada a la discapacidad y pérdida de vidas como resultado de la propia enfermedad y sus complicaciones.

1.3. Retinopatía Diabética

1.3.1. Introducción a la Retinopatía Diabética

La RD está considerada como una de las enfermedades más graves y extendidas entre la población activa en todo el mundo. Esta enfermedad se desarrolla como una complicación de la DM y se ha comprobado que, estadísticamente, afecta al 17% de los pacientes 5 años después de ser diagnosticados diabéticos y al 97% de éstos 15 años después del diagnóstico (Klein, K., & Moss, 1987).

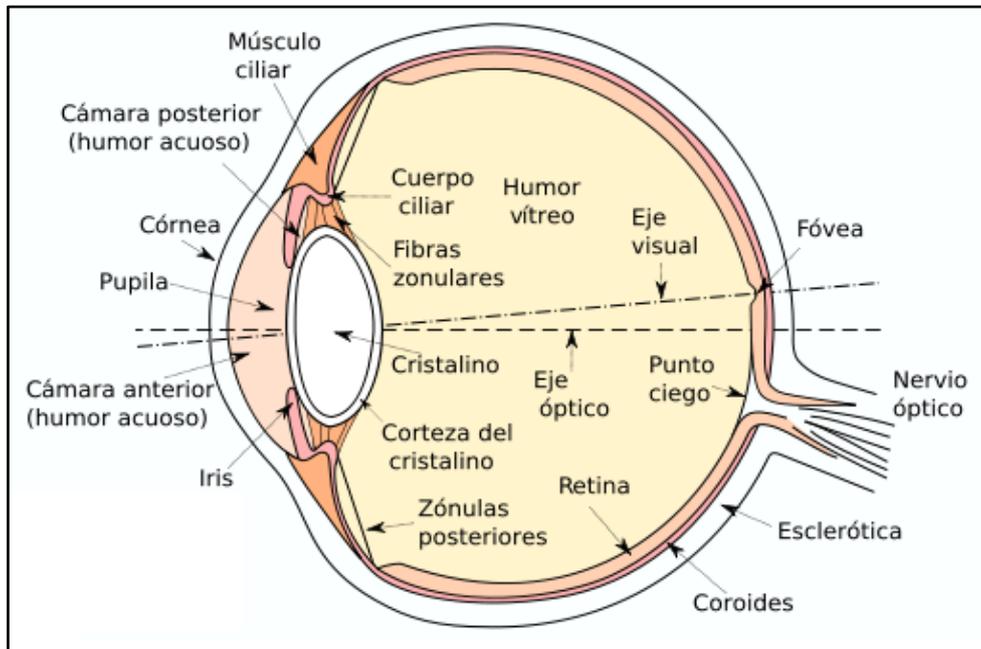


Ilustración 5: Sección del ojo humano.

A medida que la DM se va desarrollando, los niveles anormalmente elevados de azúcar en sangre van lesionando los vasos sanguíneos, terminaciones nerviosas y otras estructuras. Ciertas sustancias derivadas del azúcar se van acumulando en las paredes de los pequeños vasos sanguíneos, provocando oclusiones y engrosamientos en los mismos. Conforme la enfermedad avanza, las oclusiones pueden provocar que haya zonas en la retina que no estén irrigadas adecuadamente, por lo que se producen isquemias que, a su vez, ocasionan la aparición de tejido fibroso y nuevos vasos sanguíneos como un intento desesperado de conseguir el aporte de oxígeno necesario. Por otra parte, los vasos que han sufrido dilataciones o microaneurismas pueden llegar a romperse produciéndose una hemorragia en

el interior del ojo, lo que se traduce en una hinchazón en la retina o edema retiniano. Cuando el edema es reabsorbido, los lípidos y proteínas que acompañaban a la hemorragia quedan atrapados en la retina y son denominados exudados.

En la Ilustración 6 podemos observar la diferencia entre un retina sana y otra que padece RD. Tanto el proceso de neovascularización como la aparición de edemas y exudados provocan que la imagen que la retina envía al cerebro sea borrosa. En última instancia, se produce un desprendimiento de retina debido a la tracción del tejido fibroso, provocando la ceguera del paciente.

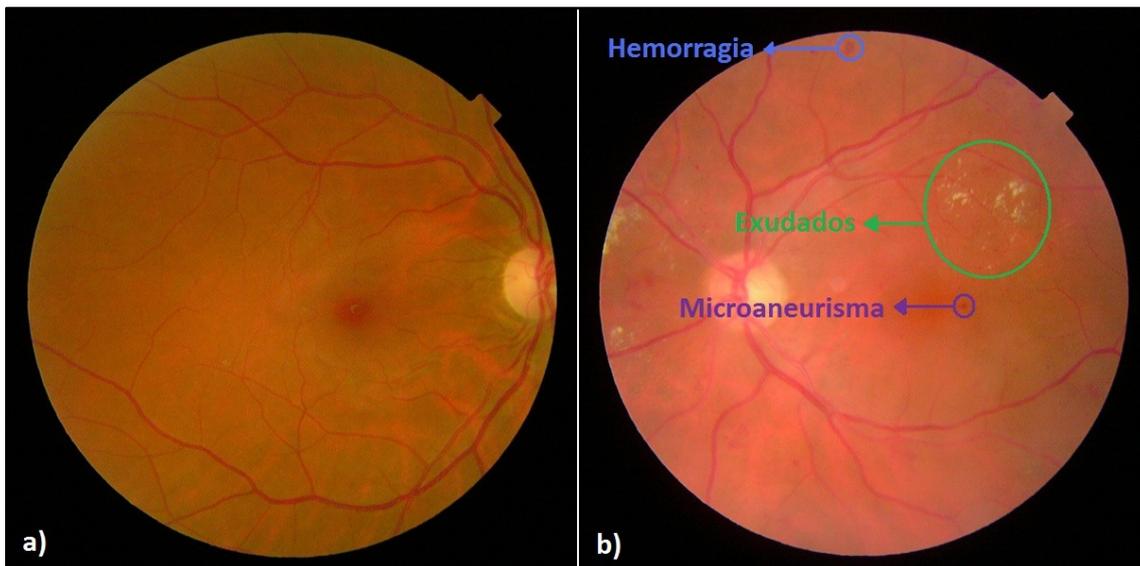


Ilustración 6: a) Retinografía de ojo sano. b) Retinografía de ojo con retinopatía diabética donde se aprecian hemorragias, exudados y microaneurismas.

Existen dos tipos o etapas de la RD, a saber:

- **RD no proliferativa:** Es la primera fase de la enfermedad. El primer síntoma es la aparición de MA y, posteriormente, se producen las hemorragias, los edemas retinianos y la aparición de exudados. En gran parte de los casos la afectación de la RD no produce una pérdida acusada de la visión. Sin embargo, en algunos pacientes los exudados pueden acumularse en la zona central de la retina (mácula) y sí que pueden afectar seriamente la capacidad visual. Hay ocasiones en las que la RD no degenera en proliferativa y permanece estable en esta etapa.
- **RD proliferativa:** En esta etapa de la RD aparece un fenómeno de isquemia que da lugar a la formación de nuevos capilares en la retina. Estos capilares son muy frágiles y se rompen con facilidad, provocando nuevas complicaciones y degenerando en tejido fibroso. Este tejido fibroso puede estirar y retraer la retina desprendiéndola del fondo

del ojo. Los vasos sanguíneos pueden formarse en el iris y causar un aumento de la presión ocular, dando lugar a severas pérdidas de visión.

Por otro lado, también deben tenerse en cuenta las previsiones de crecimiento de esta enfermedad a corto plazo. La OMS estima que para el año 2030 habrá alrededor de 366 millones de diabéticos en todo el mundo, mientras que en Europa se producirá un aumento en la prevalencia de la enfermedad del 50%. Si a esto le añadimos el hecho de que el coste medio por paciente de diabetes es de 76.328,54 € (Carnero, 2008), y que dicho coste está directamente relacionado con las complicaciones que acompañan a esta enfermedad, se hace imprescindible realizar un diagnóstico precoz de la RD para poder tratarla con mayor efectividad, suponiendo un aumento en la calidad de vida del paciente a la vez que se disminuye el coste del tratamiento de la enfermedad.

1.3.2. Técnicas diagnósticas para la Retinopatía Diabética

Dado que los signos y los síntomas de la RD habitualmente no se manifiestan durante la primera etapa, en general la enfermedad puede no diagnosticarse hasta que ya hayan ocurrido daños en la visión. Esta situación puede prevenirse con exámenes oculares anuales, que incluyen: prueba de agudeza visual, dilatación de pupilas o midriasis, oftalmoscopia y tonometría. Además de estas pruebas, el diagnóstico puede completarse mediante otras técnicas de captación de imágenes del fondo del ojo como la angiografía fluoresceínica, la retinografía o la tomografía de coherencia óptica. Como la principal causa de la RD son los niveles no controlados de azúcar en la sangre, los pacientes con diabetes tipo I o II deben asegurarse de que un oftalmólogo les realice pruebas de visión regularmente.

A continuación haremos una somera descripción de cada una de éstas pruebas:

- **Prueba de agudeza visual:** La prueba de agudeza visual es una de las primeras evaluaciones que el especialista en cuidados oculares realizará para el diagnóstico de la RD. Esta prueba mide la capacidad de visión a diferentes distancias mediante la realización de una o varias pruebas con una tabla optométrica u optotipo estándar. La puntuación de una prueba de agudeza visual se expresa como una fracción, en la que el número superior se refiere a la distancia desde la tabla, y el número inferior a la distancia a la que una persona con vista normal puede leer la misma línea que el paciente leyó correctamente. Se considera que una puntuación de 20/20 es normal, mientras que una puntuación de 20/60 indica que el paciente puede leer a 20 pies lo

que una persona con visión normal puede leer a 60 pies. En la Ilustración 7(a,b) podemos ver dos ejemplos de optotipos. Entre las diferentes pruebas, la más popular es el test de Snellen, que consiste en una tabla optométrica formada por filas de letras que van disminuyendo de tamaño conforme bajamos la mirada. Otra prueba similar es el test de Landolt, donde en lugar de filas de letras tendremos filas de circunferencias con un trazado no continuo, en las que el paciente tendrá que identificar la discontinuidad.

- **Dilatación de las pupilas o midriasis:** En esta prueba, primero se administra al paciente un colirio midriático compuesto por atropina. Este colirio estimula la pupila y hace que se agrande, lo que permite que el oftalmólogo examine la retina. Tras el examen, la pupila permanecerá dilatada durante un tiempo, y el paciente deberá usar gafas de sol protectoras para evitar la sobreexposición a la luz solar. Un ejemplo de pupila midriática lo podemos encontrar en la Ilustración 7(c).
- **Oftalmoscopia:** La oftalmoscopia es un paso muy importante del diagnóstico de la retinopatía diabética, dado que permite que el oftalmólogo vea la totalidad de la parte posterior del globo ocular, que incluye el disco óptico, el corioide, la retina y los vasos sanguíneos. Esta prueba es una parte habitual de los exámenes oculares de rutina y sólo tarda unos minutos. Durante la prueba, el médico dirige un haz de luz brillante que puede ser regulado en forma y/o intensidad a través de la pupila mediante un oftalmoscopio (ver Ilustración 7(d)), que posee una serie de lentes rotativas de diferentes dioptrías para ver la parte posterior del ojo. Debido a que el ojo humano es una lupa natural, el oftalmólogo puede ver fácilmente la retina y otras partes del globo ocular.



Ilustración 7: a) Optotipo de Landolt. b) Optotipo de Snellen. c) Pupila midriática. d) Oftalmoscopio.

- **Tonometría:** El término tonometría se refiere por lo general al procedimiento consistente en medir la tensión de un líquido que se encuentra alojado en una cavidad. Generalmente se utiliza para la determinación de la presión intraocular (PIO), que es la presión a la que se encuentra el humor acuoso, que es el líquido ubicado en el interior del ojo. Gracias a este procedimiento se pueden detectar enfermedades como el glaucoma o la iritis. Existen tres métodos tonométricos, a saber:
 - Tonometría de aplanación: También se conoce como tonometría de Goldmann. Se puede decir que es el método que mayor precisión ofrece en la determinación de la presión intraocular. Esta técnica utiliza un aparato especial denominado lámpara de hendidura que sirve para aplanar parte de la córnea. Puesto que el aparato toma contacto con el ojo, es necesario suministrar unas gotas de salbutamol al paciente.
 - Tonometría de no-contacto: Se basa en la utilización de un chorro de aire para aplanar la córnea. Este tipo de tonometría es la que proporciona menos precisión. A menudo se usa por su facilidad para detectar rápidamente casos de presión intraocular alta, y es la manera más fácil de realizar la prueba a niños pequeños.
 - Tonometría de indentación: Se usaba antiguamente para determinar la presión intraocular. Este método hace uso de un peso conocido, de manera que se indenta la córnea con una graduación que es proporcional a la presión intraocular. Para realizar esta prueba se requiere utilizar el tonómetro de Schiötz. La principal desventaja es que tiene mayor posibilidad de producir una lesión iatrogénica, y además tiene menor precisión que el tonómetro de aplanación.

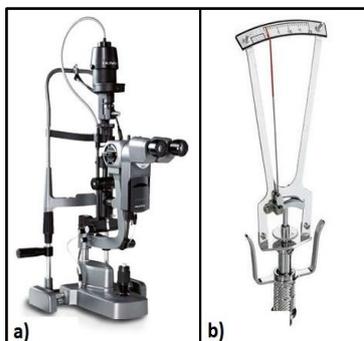


Ilustración 8: a) Lámpara de hendidura.
b) Tonómetro de Schiötz.

- **Angiografía Fluoresceínica (AF):** La AF, también llamada angiofluoresceinografía, es una técnica diagnóstica que se utiliza en medicina para el estudio de los vasos sanguíneos de la retina. Consiste en la administración intravenosa de una sustancia que actúa como contraste llamada fluoresceína. Este colorante circula por el torrente sanguíneo y llega a los vasos de la retina, donde emite una fosforescencia característica que se puede captar mediante unas cámaras especiales. Las imágenes así obtenidas permiten observar los vasos sanguíneos retinianos y comprobar si existen anomalías, como hemorragias, trombosis o embolias. Esta técnica puede utilizarla el oftalmólogo para el diagnóstico y valoración de múltiples enfermedades, como la RD, la degeneración macular asociada a la edad, el desprendimiento de retina, la retinosis pigmentaria o la oclusión de los vasos retinianos, como ocurre en la embolia de la arteria central de la retina y en la trombosis de la vena central de la retina. El uso de este tipo de imágenes para el desarrollo de algoritmos de detección automática de MA está ampliamente extendido en la comunidad científica. La elección en primera instancia de imágenes AF no es arbitraria. En estas imágenes, las lesiones aparecen como pequeñas zonas circulares y aisladas de alrededor de $50\ \mu$ de diámetro con un alto contraste respecto al fondo (ver Ilustración 9), por lo que la detección automática puede resultar relativamente sencilla. En cambio, como se ha comentado anteriormente, para realizar esta prueba diagnóstica, es necesaria la inoculación por vía intravenosa de una sustancia que actúe como contraste (fluoresceína o verde de indiocianina) que produce efectos secundarios en el paciente que pueden ser de carácter leve: náuseas, vómitos, cefaleas, mareos, etc. (1:20 estudios), de carácter moderado: urticaria, erupción en la piel, tromboflebitis, necrosis en la zona de inyección, parálisis nerviosas, taquicardia, etc. (3:200), de carácter severo: broncoespasmo, edema laríngeo, shock circulatorio, infarto de miocardio, paro cardíaco o crisis de convulsiones (1:2000) y, en raras ocasiones (1:220.000), puede ocasionar la muerte del paciente (Yanuzzi, Rohrer, & Tindel, 1986).

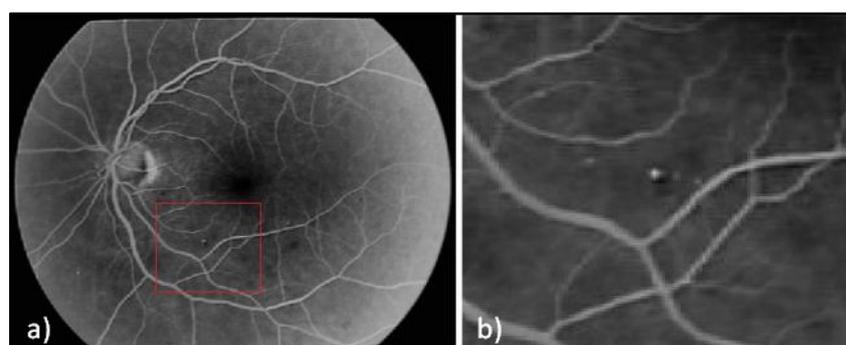


Ilustración 9: a) AF de retina. b) Región ampliada de la AF con MA.

- **Retinografía:** La retinografía es una imagen digital en color del fondo del ojo obtenida mediante una cámara especial llamada retinógrafo (ver Ilustración 10). Se utiliza como técnica diagnóstica no invasiva ya que, al contrario de lo que ocurre con la AF, no es necesaria la administración al paciente de ningún tipo de sustancia para su realización. Su utilidad diagnóstica engloba a la mayor parte de las enfermedades que afectan a la retina, como puede ser la RD, la retinopatía hipertensiva, la retinopatía circinada, la retinopatía pigmentaria primaria y algunos tipos de retinitis.



Ilustración 10: Ejemplo de retinografía.

- **Tomografía de Coherencia Óptica (OCT):** La OCT es una técnica de diagnóstico por imagen de no contacto que precisa de una mínima colaboración por parte del paciente. Para obtener imágenes tomográficas de calidad es necesaria una pupila mayor de 3 mm y que no exista opacidad de medios. De un modo sencillo podría considerarse la OCT como una ecografía con luz, teniendo en cuenta que la elevada velocidad de la luz nos va a proporcionar una resolución de 10 μ . La OCT se fundamenta en la interferometría de baja coherencia para obtener sus imágenes y mediciones. El sistema emite unos pulsos lumínicos de corta duración hacia un espejo reflectante que bifurca esos pulsos hacia el ojo y hacia un espejo de referencia (interferómetro de Michelson). La reflectividad recibida desde el ojo es comparada con la emitida desde el espejo de referencia y procesada por un detector que emite su información al monitor del ordenador que nos mostrará la imagen final. Las imágenes obtenidas son el resultado de la realización de 200 medidas de promedio en diferentes puntos de un eje transversal. Cada medida muestra el comportamiento de un tejido frente a la luz que recibe y se expresa en función de la reflectividad presente. La alta

reflectividad se representa con colores en el espectro blanco-rojo y expresa el bloqueo total o parcial al paso de la luz, mientras que la poca o nula resistencia de los tejidos al paso de la luz se representa con colores negro-azul (Martin & Cintrano, 2004). La utilidad diagnóstica de esta técnica está ampliamente demostrada para las patologías que afectan tanto al segmento posterior (la retina y sus estructuras y el nervio óptico), como al segmento anterior (imágenes del espesor corneal y sus estructuras, imágenes del ángulo iridocorneal, cara anterior del cristalino, etc.) ofreciendo una gran precisión diagnóstica gracias a su enorme resolución.

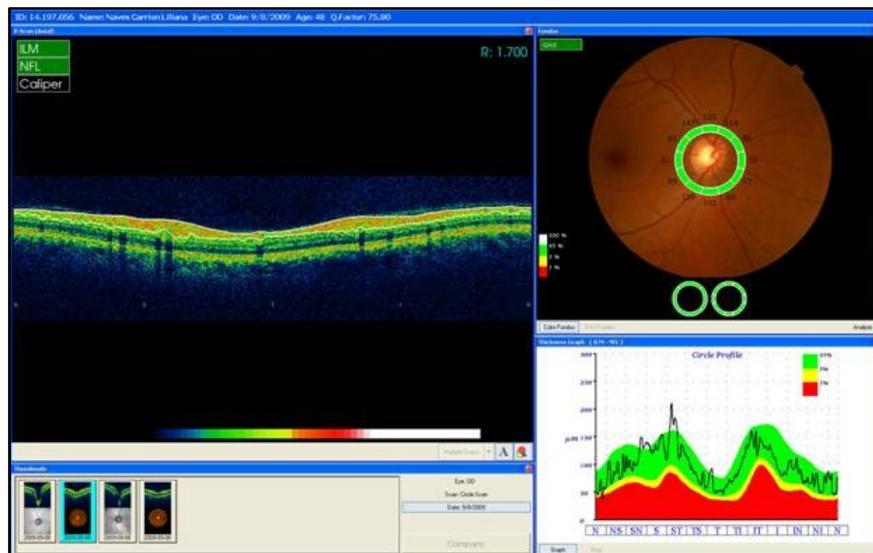


Ilustración 11: Imagen OCT de la retina.

1.4. Estado del Arte

La detección de MA es crítica para realizar un diagnóstico de la RD en su fase inicial. Como ya hemos comentado, la RD es una complicación de la DM, enfermedad que afecta a gran parte de la población mundial, y por esto es motivo de numerosas investigaciones encaminadas hacia el objetivo de la detección automática que permitan realizar un cribado de imágenes antes de llegar a las manos del especialista. La mayoría de publicaciones sobre el tema tratan la detección automática de MA sobre AF, aunque en los últimos años se está realizando una intensa labor de investigación a cargo de la comunidad científica para alcanzar buenos resultados utilizando retinografías en color.

Como se ha descrito en el apartado anterior, la retinografía es una prueba diagnóstica que evita los riesgos de la AF. Consiste en tomar una imagen en color del fondo del ojo a través de la pupila dilatada. Esta técnica no es invasiva, por lo que no existe ningún riesgo para la

salud del paciente, y el diagnóstico se realiza por exploración del canal verde negado de la imagen, donde los MA aparecen como zonas brillantes aisladas con forma circular, pero con mucho menos contraste que en las AF (ver Ilustración 12). Esto dificulta en gran medida la labor de detección automática, por lo que hasta la fecha no se ha publicado (o no tenemos conocimiento de ello) ningún trabajo que arroje resultados completamente satisfactorios.

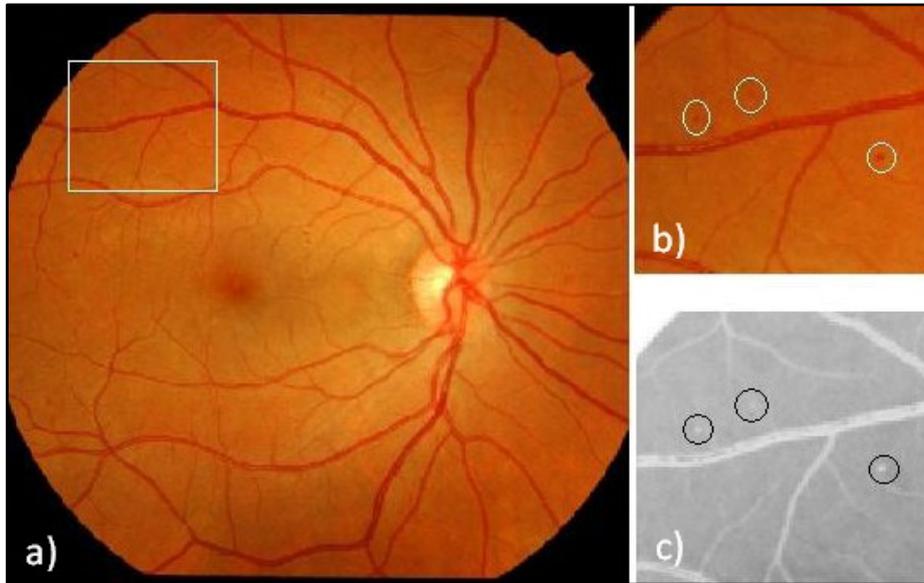


Ilustración 12: a) Retinografía. b) Región ampliada con MA. c) Canal verde negado de b).

El primer artículo que trata la detección de MA en retinografías en color data del año 1995 (Øien & Osnes, 1995). Todo lo publicado anteriormente está basado en AF. En este trabajo, los autores hacen uso de un filtro de media para dar uniformidad al fondo del canal verde de la imagen. Posteriormente obtienen dos imágenes binarias mediante una umbralización en función del tanto por ciento de los píxeles segmentados de la imagen filtrada. La primera imagen binaria, que cuenta con el 10% de los píxeles, es utilizada para la detección de MA mediante la técnica de acierto y fallo haciendo uso de elementos estructurales circulares de diferentes tamaños con los que se realiza una operación de erosión, mientras que la segunda imagen binaria (que cuenta con el 15% de los píxeles) es utilizada para segmentar la vasculatura mediante el uso de 16 elementos estructurales lineales (correspondientes a 16 ángulos) para realizar de nuevo la erosión de la imagen binaria. Este método arroja unos resultados con una sensibilidad cercana al 70%, aunque aproximadamente el 60% de las regiones detectadas son falsos positivos. En lo concerniente a la detección automática, ya sea en AF o en retinografías, gran parte de las investigaciones se han desarrollado a partir de algoritmos de detección de candidatos basados en transformaciones morfológicas como la *top-hat*, propuesta por Laÿ para imágenes AF (Laÿ, 1983), o mediante el uso de la transformada *watershed* para la segmentación de elementos estructurales de la

retina como el disco óptico como paso previo a la detección de MA (Walter, 2001). Uno año después de la publicación del primer trabajo sobre la detección automática de MA en retinografías, Spencer y otros (Spencer, Olson, McHardy, Sharp, & Forrester, 1996) propusieron hacer uso de un clasificador (incluido en un crecimiento de regiones) para discriminar, entre los candidatos detectados, los verdaderos MA de los falsos. En este trabajo, basado en imágenes AF, tras preprocesar la imagen, se hace uso de una transformación *top-hat* bilineal junto a un proceso de *matched filtering* para realizar una primera segmentación de la imagen. Tras umbralizar se obtiene una imagen binaria que contiene los candidatos a MA. Posteriormente se aplica un proceso de crecimiento de regiones donde se incluyen restricciones de tamaño, forma y energía para los candidatos, de forma que los candidatos aceptados por el crecimiento de regiones son los MA detectados. Este método fue comparado con las evaluaciones realizadas por cinco especialistas, obteniendo unas prestaciones similares a ellos. A raíz de esto, varios autores han buscado mejorar los resultados realizando cambios en el preprocesado, en la elección de características y en el método de clasificación. En 1998, Frame publica un estudio sobre tres tipos de clasificadores diferentes para resolver el problema de la clasificación automática de los candidatos a MA en imágenes AF basándose en un conjunto de características de cada candidato (Frame, y otros, 1998). En este artículo son sometidos a comparación los siguientes clasificadores: un sistema basado en reglas obtenidas empíricamente, un sistema de análisis discriminante lineal (LDA) y una red neuronal artificial basada en *Learning Vector Quantization* (LVQ). El estudio concluye que el sistema basado en reglas obtenidas empíricamente es el que mejor prestaciones obtiene aunque requiere un tiempo de ejecución mucho mayor que los demás métodos. Un año más tarde, Mendonça y otros (Mendonça, Campilho, & Nunes, 1999) aportan dos nuevos criterios de clasificación basados en relaciones entre intensidad local, contraste y forma del candidato. En el año 2002, el grupo de Imágenes Médicas perteneciente a la Escuela Superior de Ingenieros de la Universidad de Sevilla presenta el primer trabajo sobre la detección automática de MA en imágenes AF en el XX Congreso de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica titulado "Detección Automática de Microaneurismas en Angiogramas de Retina" (Cordero, Serrano, & Acha, 2002). Esta comunicación es aceptada al año siguiente en el *XVII Computer Assisted Radiology and Surgery (CARS 2003)* bajo el nombre de "Automatic Detection of Microaneurysms in Retinal Angiograms" (Acha & Serrano, 2003), y en el año 2004 se presenta en el *SPIE International Symposium on Medical Imaging* de San Diego (California) una nueva versión titulada "2D Adaptive Filtering and Region Growing Algorithm for the Detection of Microaneurysms in Retinal Angiograms" (Serrano, Acha, & Revuelto, 2004). En este trabajo se utilizan algunas características morfológicas y cromáticas de los candidatos para discriminar

entre verdaderos y falsos MA, siguiendo unos criterios de inclusión o exclusión establecidos gracias al conocimiento *a priori* de estas lesiones. Entre los artículos publicados recientemente, cabe destacar el trabajo de Walter y otros (Walter, Massin, Erginay, Ordonez, Jeulin, & Klein, 2007) en el que, tras haber realizado un preprocesado con el objetivo de mejorar el contraste del canal verde de la retinografía, seleccionaron los candidatos basándose en la operación morfológica de cierre por diámetro, de forma que son segmentados todos los objetos oscuros de la imagen cuyo diámetro es menor que el diámetro máximo admisible para un MA. Tras calcular 15 características morfológicas y cromáticas a cada candidato, los clasificaron en verdaderos o falsos MA siguiendo una regla de minimización del riesgo Bayesiana. La efectividad del método se evaluó sobre un grupo de 94 imágenes retinográficas diagnosticadas por tres oftalmólogos diferentes del que se eliminaron aquellas imágenes que contenían más de 20 MA al observarse una pérdida notoria de la sensibilidad del sistema al procesar dichas imágenes. Finalmente, el sistema arroja una sensibilidad del 88.47% sobre el grupo de candidatos segmentados, con un promedio de 2.13 falsos positivos (FP) por imagen. En 2009 Mizutani y otros (Mizutani, Muramatsu, Hatanaka, Suemori, Hara, & Fujita, 2009) tras preprocesar el canal verde de la retinografía con un filtro de promediado, la selección de candidatos a MA fue llevada a cabo utilizando un filtrado de doble anillo que compara el valor de intensidad del píxel bajo estudio con las intensidades de los píxeles vecinos. Por último, para clasificar los candidatos, se empleó una red neuronal artificial, obteniendo una sensibilidad del 64.8% para el conjunto de MA declarados como visibles por 2 coautores, y del 44.9% para el total de los MA, con un promedio de 27.04 falsos positivos (FP) por imagen.

Este trabajo se presenta como la continuación de anteriores investigaciones en el campo de la detección automática de MA, introduciendo un nuevo enfoque para la selección de candidatos a semillas mediante un algoritmo basado en el error de predicción lineal en 2D, seguido de una segmentación por crecimiento de regiones en función de la intensidad del píxel bajo estudio y, posteriormente, se hace uso de un clasificador basado en red neuronal artificial del tipo *Fuzzy ARTMAP*, que detallaremos en el siguiente capítulo.

Por último, en el año 2009, como resultado de la investigación llevada a cabo durante la realización del presente proyecto, se publica el trabajo “Detección Automática de Microaneurismas en Retinografías para Diagnóstico Precoz de Retinopatía Diabética” (Núñez, Serrano, Acha, Fondón, Jiménez, & Alemany, 2009) en el XXVII Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica celebrado en Cádiz (España). Hay que resaltar que éste es el primer trabajo desarrollado sobre imágenes retinográficas en color, y que la principal dificultad ha consistido en la adaptación o modificación de los algoritmos existentes para su aplicación

sobre este tipo de imágenes, así como el desarrollo de nuevos algoritmos cuando la adaptación de los existentes no era viable.

La principal novedad que aporta este proyecto al problema de la detección automática de MA en retinografías es la inclusión de un algoritmo de selección de candidatos a semillas basado en el error de predicción lineal en 2D de la intensidad del píxel bajo estudio. Este método introduce el concepto de la predicción del valor de intensidad que debe tener un determinado píxel basándose en los valores de intensidad de los píxeles vecinos, de tal forma que si el valor real del píxel difiere lo suficiente del valor predicho entonces se etiqueta dicho píxel como semilla. Este concepto será abordado con mayor detalle en el siguiente capítulo.