



UNIVERSITAT  
POLITÈCNICA  
DE VALÈNCIA



ESCUELA TÉCNICA  
SUPERIOR INGENIEROS  
INDUSTRIALES VALENCIA

**TRABAJO FIN DE GRADO EN INGENIERÍA BIOMÉDICA**

# **DISEÑO Y DESARROLLO DE UN SISTEMA DE DETECCIÓN AUTOMÁTICA DE GLAUCOMA A PARTIR DE LA SEGMENTACIÓN Y ESTUDIO DE LAS CAPAS DE LA RETINA EN IMÁGENES OCT CIRCUMPAPILARES**

AUTORA: SANDRA MORENO PERAMO

TUTORA: VALERY NARANJO ORNEDO

COTUTOR: JOSÉ GABRIEL GARCÍA PARDO

**Curso Académico: 2018-19**



## **AGRADECIMIENTOS**

*A Valery y Gabri, por enseñarme e introducirme en el mundo de la inteligencia artificial y las imágenes biomédicas y por su disposición a ayudarme en todo momento.*

*A mi familia y amigos, por apoyarme de forma incondicional durante mi etapa académica, sobre todo estos últimos meses.*

*A María y a Pablo, por batallar juntos este último cuatrimestre y encontrar en ellos un hogar.*



## RESUMEN

El glaucoma representa una de las patologías que producen mayor pérdida de visión e incluso ceguera en la población. Una de las limitaciones que presenta esta enfermedad en la práctica clínica es la detección y el diagnóstico precoz antes de llegar a estadios avanzados y producirse gran pérdida del campo visual. En este sentido, el presente TFG pretende abordar el desarrollo de un sistema de clasificación automático, a partir de imágenes de Tomografía por Coherencia Óptica centradas en el nervio óptico (circumpapilares), que sea capaz de discriminar entre sujetos sanos y glaucomatosos. Estos sistemas de ayuda al diagnóstico permiten reducir el nivel de subjetividad entre los médicos especialistas en oftalmología a la hora de diagnosticar un posible caso de glaucoma, así como detectar dicha enfermedad de forma temprana.

Para la creación de modelos, se recurre a técnicas de inteligencia artificial basadas en *machine learning*. En primer lugar, se lleva a cabo una extracción de características de grosor y de texturas de la capa RNFL de la retina presente en estas imágenes. Las características extraídas se someten a un profundo análisis estadístico para seleccionar aquellas que realmente son relevantes para este estudio. A partir de las 376 muestras disponibles (199 de sujetos sanos y 177 de enfermos), se realiza una estrategia de partición de los datos para garantizar la robustez y fiabilidad de los modelos; y posteriormente, se aborda el problema de clasificación con la implementación de clasificadores no lineales (*Support Vector Machine*, Perceptrón Multicapa y *K-Nearest Neighbor*). Finalmente, los resultados obtenidos a partir de estos modelos se comparan con los de la literatura con el fin de aportar nueva información y observar posibles mejoras o descubrir nuevas líneas de investigación.

**Palabras clave:** glaucoma, imagen OCT, circumpapilar, capa RNFL, extracción de características, selección de características, clasificación, *machine learning*, SVM, perceptrón multicapa, KNN.

## RESUM

El glaucoma representa una de les patologies que produeix major pèrdua de visió i, fins i tot, ceguera a la població. Una de les limitacions que presenta aquesta malaltia en la pràctica clínica és la detecció i el diagnòstic previ abans d'arribar a estadis avançats i produir una gran pèrdua del camp visual. En aquest sentit, el present TFG pretén abordar el desenvolupament d'un sistema de classificació automàtic, a partir d'imatges de Tomografia per Coherència Óptica centrades en el nervi òptic (circumpapilares), capaç de discriminar entre subjectes sans i glaucomatosos. Aquests sistemes d'ajuda al diagnòstic permeten reduir el nivell de subjectivitat entre els metges especialistes en oftalmologia a l'hora de diagnosticar un possible cas de glaucoma, de manera que es detecta una malaltia de forma temporal.

Per a la creació de models, es pot recuperar tècniques d'intel·ligència artificial basades en *machine learning*. En primer lloc, es du a terme una extracció de característiques de gruix i textures de la capa RNFL de la retina de les imatges, així com de característiques demogràfiques. Les característiques extretes se sotmeten a una profunda anàlisi estadística per a seleccionar aquelles que realment són rellevants per a l'estudi. A partir de les 376 mostres disponibles (199 de subjectes sans i 177 de malalts), es realitzarà una estratègia de partició de les dades per garantir la robustesa i la fiabilitat dels models; i posteriorment, s'abordarà el problema de classificació amb la implementació de classificadors no lineals (*Support Vector Machine*, Perceptró Multicapa i *K-Nearest-Neighbor*). Finalment, els resultats obtinguts a partir d'estos models es comparen amb els de la literatura a fi d'aportar nova informació i observar possibles millores o descobrir noves línies d'investigació.

**Paraules clau:** glaucoma, imatge OCT, circumpapilar, capa RNFL, extracció de característiques, selecció de característiques, classificació, *machine learning*, SVM, Perceptró Multicapa, KNN.

## ABSTRACT

Glaucoma represents one of the pathologies that produce the greatest loss of vision and even blindness among the population. One of the limitations of this disease in clinical practice is the early detection and diagnosis before reaching advanced stages and great loss of the visual field. In this sense, this TFG aims to address the development of an automatic classification system, based on Optical Coherence Tomography images focused on the optic nerve (circumpapillary), capable of discriminating between healthy and glaucomatous subjects. These computer aid-systems make it possible to reduce the level of subjectivity among ophthalmologists when diagnosing a possible case of glaucoma, as well as detecting the disease at an early stage.

Artificial intelligence techniques based on machine learning are used to create models. First of all, it has been carried out a thickness and texture characteristics extraction from the RNFL layer of the retina, which is showed in these images. The extracted characteristics are subjected to a deep statistical analysis in order to select those that are really relevant for this study. From the 376 available samples (199 from healthy subjects and 177 from patients), a data partitioning strategy is carried out to guarantee the robustness and reliability of the models; and later, the problem of classification is addressed with the implementation of non-linear classifiers (*Support Vector Machine*, Multilayer Perceptron and *K-Nearest Neighbor*). Finally, the results obtained from these models are compared with those from the literature in order to provide new information and observe possible improvements or discover new lines of research.

**Key words:** glaucoma, OCT image, circumpapillary, capa RNFL, characteristics extraction, characteristics selection, clasification, machine learning, SVM, multilayer perceptron, KNN.



# ÍNDICE GENERAL

- I. Memoria
- II. Presupuesto



# I. Memoria

## Índice de la memoria

<b>1. INTRODUCCIÓN</b>	<b>1</b>
<b>1.1. DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA</b>	<b>2</b>
<b>1.2. MOTIVACIÓN</b>	<b>3</b>
<b>1.3. OBJETIVOS</b>	<b>4</b>
<b>1.4. GUÍA DE LA MEMORIA</b>	<b>5</b>
<b>2. MARCO TEÓRICO</b>	<b>7</b>
<b>2.1. CARACTERÍSTICAS DEL OJO HUMANO</b>	<b>8</b>
2.1.1. Anatomía y fisiología del ojo humano	8
2.1.2. La retina y sus capas	9
<b>2.2. LA ENFERMEDAD DEL GLAUCOMA</b>	<b>12</b>
2.2.1. Diagnóstico	13
<b>2.3. TOMOGRAFIA POR COHERENCIA ÓPTICA</b>	<b>14</b>
2.3.1. Funcionamiento y bases	15
2.3.2. Técnicas de oct actuales	17
2.3.3. Imágenes de OCT	19
<b>3. MATERIAL Y MÉTODOS</b>	<b>21</b>
<b>3.1. MATERIAL</b>	<b>22</b>
3.1.1. Base de datos de imágenes oct de la retina	22
3.1.2. Hardware	25
3.1.3. Software	25
<b>3.2. METODOLOGÍA</b>	<b>26</b>
3.2.1. Preparación de la base de datos original	27
3.2.2. Extracción de características	28
3.2.2.1. Variables demográficas	29
3.2.2.2. Grosor RNFL	30
3.2.2.3. Descriptores de textura	31
3.2.3. Selección de características	36
3.2.4. Partición de los datos	40
3.2.5. Creación de modelos predictivos	41
<b>4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN</b>	<b>49</b>
<b>4.1. MÉTRICAS EMPLEADAS</b>	<b>50</b>

4.2.	VALIDACIÓN EN LA ETAPA DE ENTRENAMIENTO	51
4.3.	RESULTADOS EN LA ETAPA DE TEST	54
4.4.	COMPARACIÓN CON EL ESTADO DEL ARTE	55
5.	<i>CONCLUSIÓN Y LINEAS FUTURAS</i>	59
5.1.	CONCLUSIONES	60
5.2.	LIMITACIONES Y LÍNEAS FUTURAS	61

# CAPÍTULO 1

## 1. INTRODUCCIÓN

### ÍNDICE DE CONTENIDOS

<b>1. INTRODUCCIÓN</b>	<b>1</b>
1.1. DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA	2
1.2. MOTIVACIÓN	3
1.3. OBJETIVOS	4
1.4. GUÍA DE LA MEMORIA	5

## 1.1. DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA

La ingeniería biomédica es una de las ramas más comprometidas con la innovación, la mejora y la solución de problemas en el campo de la medicina, con el fin de mejorar la calidad de vida de las personas. Esta ciencia comprende el área de tratamiento y el análisis de imágenes basado en la creación de nuevos métodos y algoritmos de procesamiento de imagen, así como en la aplicación de herramientas disponibles en nuevos campos médicos para acelerar procesos de diagnóstico y prevención de enfermedades.

En el presente proyecto, las imágenes médicas utilizadas y las herramientas dedicadas para su análisis se centran en el campo de la oftalmología, más concretamente, en el control y seguimiento de la enfermedad oftalmológica del glaucoma. Esta neuropatía óptica es progresiva y provoca cambios estructurales y alteraciones de la función visual debido mayoritariamente a la presión intraocular elevada [1]. En este sentido, resulta esencial la detección temprana de esta enfermedad para limitar la discapacidad visual y prevenir su progresión hacia una discapacidad visual severa o la ceguera.

Para el estudio de enfermedades como el glaucoma, resulta útil el procesado de imagen con el objetivo de crear sistemas de diagnóstico asistido por ordenador (CAD, *computer-aided diagnosis*), o simplemente mejorar los existentes. Estos sistemas de enfoque automático proporcionan al médico ayuda en la interpretación de las imágenes médicas, para un diagnóstico óptimo y lo más objetivo posible. Algunos tipos de imagen médica que se analizan con estos sistemas son rayos X, resonancia magnética o, como en este estudio, Tomografía por Coherencia Óptica (OCT) e imagen de fondo de ojo.

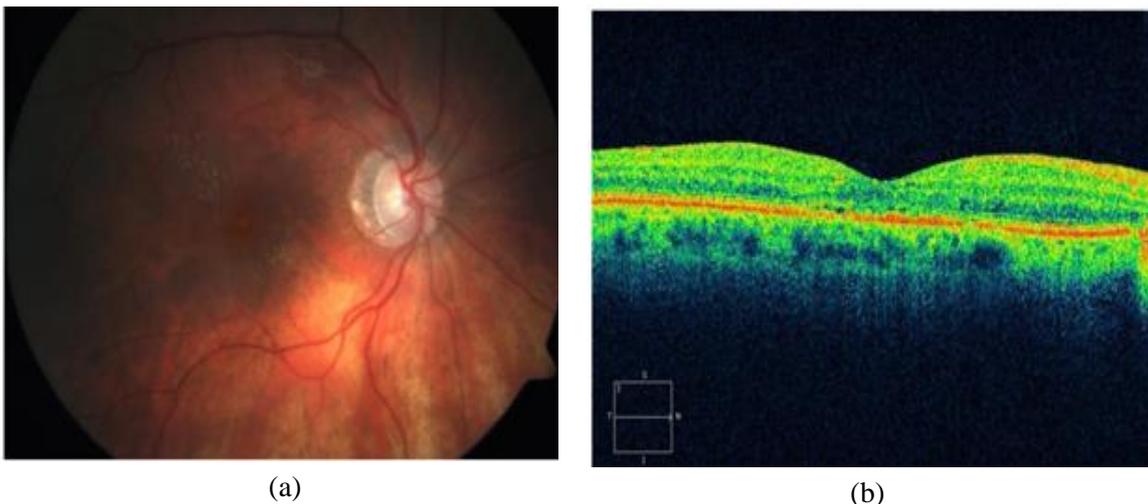


Figura 1.1. Ejemplo de las dos imágenes médicas usadas en este trabajo. (a) Imagen de fondo de ojo y (b) imagen de Tomografía por Coherencia Óptica.

Este trabajo final de carrera se enmarca dentro del proyecto europeo Glaucoma Advanced, Label free High resolution Automated OCT Diagnostics (GALAHAD),

implantado dentro del Horizonte 2020, en el cual distintas instituciones, universidades y empresas como *Gooch & Housego*, *DTU Fotonik*, *Gloucestershire Hospitals NHS Foundation Trust* o la *Universitat Politècnica de València*, trabajan en el desarrollo de un nuevo sistema de Tomografía por Coherencia Óptica de bajo coste y, alta resolución para la detección de glaucoma [2]. La principal motivación de GALAHAD, para la mejora de los dispositivos OCT y los servicios que estos ofrecen para el diagnóstico del glaucoma, es el análisis del daño lento y progresivo de diversas estructuras oculares que provoca esta enfermedad. Cabe destacar que esta enfermedad no manifiesta ningún tipo de síntoma notorio hasta etapas muy avanzadas, cuando se origina una gran pérdida de la visión.

En este contexto, mediante el estudio de las imágenes obtenidas con equipos de OCT, se pueden extraer datos cuantitativos de alta fiabilidad y reproducibilidad que permiten una detección precoz del glaucoma con un número reducido de falsos positivos y negativos. En este trabajo se pretende aplicar, sobre imágenes circumpapilares (exploraciones OCT centradas en el nervio óptico), algoritmos que permitan realizar un estudio exhaustivo a partir de la segmentación semiautomática de las distintas capas de la retina. Además, una vez segmentadas las capas de interés de la retina, se pretende llevar a cabo un proceso de extracción y selección de características que permita la creación de robustos modelos de clasificación capaces de predecir la evidencia del glaucoma en nuevas muestras [3].

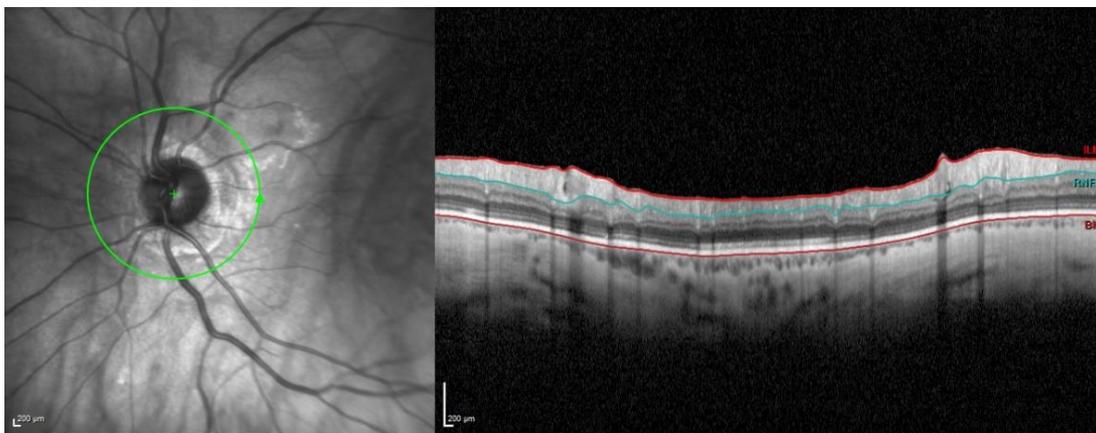


Figura 1.2. Ejemplo de una imagen de fondo de ojo (a la izquierda) sobre la que se realiza una exploración circumpapilar, dando lugar a una imagen OCT circumpapilar (parte derecha de la figura), en la que se aprecian las distintas capas de la retina, entre ellas la capa de fibras nerviosas (RNFL).

## 1.2. MOTIVACIÓN

La motivación de este proyecto reside en la posibilidad de alcanzar un diagnóstico y un tratamiento precoz de la enfermedad del glaucoma, ya que son las únicas medidas eficaces para su control debido a la gravedad de las lesiones y a la pérdida de visión irreversible. También cabe destacar que el glaucoma supone la segunda causa más común de ceguera en los países desarrollados y se prevé el aumento del número de casos en el

próximo año, por ello, resulta tan importante contar con métodos seguros y fiables de detección. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que, de las 60 millones de personas que padecen ceguera hoy en día, aproximadamente un 15% son a causa de la enfermedad del glaucoma. Esta cifra se prevé que aumente en 20 millones para 2020 [4]. Estos datos se traducen en más de 10 millones de visitas a médicos todos los años por motivos de tratamiento y seguimiento relacionados con esta enfermedad, costo que en países como los EE. UU. supera los 1.500 millones de dólares anuales. A este hecho se le suma que los gastos en atención médica para el control y el seguimiento del glaucoma aumentan con el empeoramiento de la enfermedad. Por consiguiente, la detección temprana del glaucoma es de vital importancia de cara a evitar, o retrasar en la medida de lo posible, la progresión de dicha enfermedad [5].

La tomografía por coherencia óptica, OCT, se ha extendido en los últimos años como una herramienta casi imprescindible para el diagnóstico de diversas patologías oftalmológicas como el glaucoma, ya que dan lugar a una mejora en la detección precoz de dichas patologías. Las imágenes que se obtienen mediante OCT permiten el análisis de las diferentes capas de la retina y la extracción de datos cuantitativos. Estos parámetros resultan relevantes porque estudios como [6] entre otros, han demostrado que el espesor de la capa RNFL (Retinal Nerve Fiber Layer) está íntimamente relacionado con la evidencia de glaucoma. Por ello, este trabajo se alza sobre la idea de un diagnóstico precoz y preciso a través del análisis de parámetros tales como el grosor de esta capa, el cual se postula como el más fiable y empleado. Por otra parte, se trabaja bajo la hipótesis de que el diagnóstico automático reporta mejores resultados en términos de falsos positivos y negativos cuando, además del grosor de la capa RNFL, se tienen en cuenta otros parámetros relacionados con la textura de la imagen.

### **1.3. OBJETIVOS**

El objetivo fundamental de este trabajo es proporcionar un sistema automático para la detección del glaucoma, que pueda ser usado por los especialistas en la práctica clínica, a fin de facilitar y mejorar el trabajo que desempeñan en el diagnóstico de esta enfermedad. Lo que se pretende conseguir es un cribado entre enfermos y sanos mediante un diagnóstico automático que no presente altas tasas de falsos positivos y/o falsos negativos, ya que, al tratarse un aspecto ligado al ámbito de la salud, cualquier error en el diagnóstico podría acarrear grandes consecuencias, principalmente para el paciente, pero también para el especialista. Para subsanar este tipo de circunstancias, el análisis en profundidad del daño producido en la cabeza del nervio óptico es el mejor parámetro de estudio, y la OCT, la mejor herramienta para su análisis [7].

Para alcanzar este objetivo primordial es necesario plantear una serie de objetivos específicos, que se detallan brevemente a continuación:

1. Estudio de la anatomía y fisiología ocular, sobre todo la relacionada con el glaucoma. Para ello, se plantea una exhaustiva revisión de la literatura sobre las

líneas de investigación actuales para el diagnóstico de la enfermedad oftalmológica del glaucoma. También se pretende estudiar el funcionamiento y las bases de los dispositivos OCT, así como la interpretación de sus imágenes.

2. Generación de una base de datos de imágenes gracias a la plataforma OCT SPRECTRALIS de Heidelberg (detallada con mayor profundidad en la sección de materiales). La finalidad en este punto es hacer uso de dicha plataforma para llevar a cabo la segmentación de las imágenes y su conversión a un formato adecuado para la extracción de ciertas características de los sujetos. Dicha base de datos contiene el "groundtruth" de cada una de las muestras, es decir, la etiqueta que permite determinar la clase (enfermo o control) de un determinado paciente. El objetivo es utilizar dicha información para entrenar y evaluar los modelos de clasificación.
3. Extracción exhaustiva de parámetros o características a partir de las imágenes OCT segmentadas con el fin de encontrar patrones que permitan una buena clasificación entre sujetos enfermos y sanos.
4. Selección de las características más discriminantes mediante un análisis estadístico, capaz de eliminar cualquier dependencia o elemento de redundancia entre clases y variables.
5. Implementación de una partición de los datos, en entrenamiento, validación y test, haciendo uso de técnicas de *cross validation* tanto externas como internas, a fin de elaborar modelos de clasificación robustos frente a la aleatoriedad de los datos.
6. Clasificación de los datos haciendo uso de diferentes clasificadores supervisados en el campo del *Machine Learning*. A través de los algoritmos asociados a las diferentes técnicas se pretende establecer una correspondencia entre los datos de entrada y los de salida.
7. Elaboración de un análisis exhaustivo de los resultados obtenidos con los métodos propuestos comparando, con diferentes métricas, los valores alcanzados en función del clasificador empleado. Además, también se pretende llevar a cabo una comparación lo más objetiva posible con los resultados publicados por otros estudios del estado del arte.
8. Identificar y determinar las dificultades y restricciones que se presentan a lo largo del trabajo para poder plantear mejoras y líneas de investigación futuras.

## 1.4. GUÍA DE LA MEMORIA

En el siguiente capítulo se realiza una revisión bibliográfica de todos los aspectos que conciernen a este proyecto. Se explica desde la anatomía y la fisiología normales del ojo humano, hasta los distintos tipos de glaucoma y los parámetros óptimos para su diagnóstico, así como, la técnica más novedosa y fiable para su detección: la Tomografía por Coherencia Óptica.

En el capítulo 3 se detallan los materiales utilizados y la metodología empleada para llevar a cabo la preparación de la base de datos y las tareas de segmentación y de clasificación.

En el capítulo 4 se exponen y se discuten los resultados obtenidos después de la aplicación de la metodología explicada con anterioridad. Además, se comparan los resultados conseguidos con los diferentes clasificadores implementados y se cotejan con los publicados por otros autores en el estado del arte.

En el último capítulo se ponen de manifiesto las conclusiones extraídas durante la realización del proyecto, se explican las dificultades e inconvenientes encontrados, con el fin de proponer posibles líneas futuras de investigación dentro del marco de la OCT y del análisis de las imágenes que proporciona en el entorno de ciertas enfermedades oculares como el glaucoma.

# CAPÍTULO 2

## 2. MARCO TEÓRICO

### ÍNDICE DE CONTENIDOS

<b>2. MARCO TEÓRICO</b>	<b>7</b>
<b>2.1. CARACTERÍSTICAS DEL OJO HUMANO</b>	<b>8</b>
2.1.1. Anatomía y fisiología del ojo humano	8
2.1.2. La retina y sus capas	9
<b>2.2. LA ENFERMEDAD DEL GLAUCOMA</b>	<b>12</b>
2.2.1. Diagnóstico	13
<b>2.3. TOMOGRAFIA POR COHERENCIA ÓPTICA</b>	<b>14</b>
2.3.1. Funcionamiento y bases	15
2.3.2. Técnicas de oct actuales	17
2.3.3. Imágenes de OCT	19

En este capítulo se recogen los conceptos y aspectos más relevantes del presente trabajo. Las características del ojo humano, la enfermedad del glaucoma y el equipo OCT son las partes principales que comprende.

## 2.1. CARACTERÍSTICAS DEL OJO HUMANO

El ojo humano es un órgano muy complejo cuya función principal es recibir información en forma lumínica, analizarla y, posteriormente, transportarla al cerebro en forma de energía eléctrica a través de la vía óptica, donde se procesa dicha información y se produce finalmente el fenómeno de la visión [8].

### 2.1.1. Anatomía y fisiología del ojo humano

Conocer la anatomía básica del globo ocular y su funcionamiento es fundamental para el posterior desarrollo y entendimiento de las diferentes partes del proyecto. De esta manera, se realiza un repaso de las regiones de mayor importancia: las capas del globo ocular y el contenido del globo ocular.

En [9] se demuestra que existen tres capas concéntricas que conforman el globo ocular: la capa externa, la capa media o vascular y la capa interna, tal como se observa en la figura 2.1. En primer lugar, la capa externa está formada por la córnea, una estructura que transmite la luz al interior y que protege el ojo contra infecciones y daños estructurales; y la esclerótica, una cubierta rígida y blanca que defiende el ojo y que mantiene su forma. La capa media o vascular consta del iris, el cuerpo ciliar y la coroides, tres estructuras que en su conjunto forman la denominada úvea. El iris es una membrana con color que controla la cantidad de luz que llega a la retina; el cuerpo ciliar se encarga de la secreción de humor acuoso y de la acomodación para poder enfocar los objetos, y, por último, la coroides es una capa vascular que proporciona oxígeno y nutrientes a las capas externas de la retina. La capa más interna del globo ocular está constituida únicamente por la retina, la parte más importante del ojo en el presente proyecto. Es una estructura de tejido nervioso compleja y dividida en capas, que captura y procesa la luz.

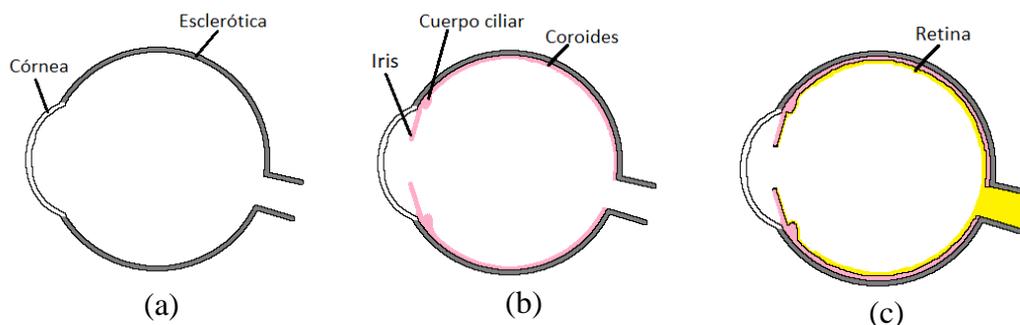


Figura 2.1. Capas concéntricas del globo ocular y partes de las que consta cada una. (a) Capa externa, (b) Capa media o vascular, (c) capa interna.

Además, existen diferentes líquidos delimitados por las capas expuestas anteriormente que conforman la cámara anterior, la cámara posterior y la cámara vítrea. La cámara anterior es la zona comprendida entre la córnea y el iris, y la cámara posterior entre el iris y el cristalino; ambas cavidades están rellenas de humor acuoso, un líquido transparente que nutre y oxigena estructuras que no tienen aporte sanguíneo. Por otro lado, la cámara vítrea es el espacio entre el cristalino y la retina y está llena de humor vítreo, un gel transparente y avascular [10].

En el globo ocular también se pueden encontrar elementos imprescindibles para el proceso de la visión, tales como el cristalino, que es una lente transparente cuya función principal es la acomodación, o el nervio óptico encargado de transmitir la información visual desde la retina al cerebro. En la figura 2.2 se ponen de manifiesto las estructuras más relevantes de ojo humano.

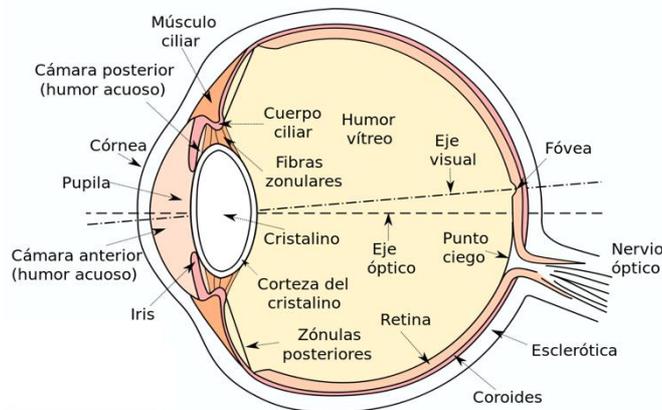


Figura 2.2. Esquema de la anatomía del ojo humano. Imagen adaptada de [11].

### 2.1.2. La retina y sus capas

La retina es una capa delgada de tejido transparente sensible a la luz, situada en la superficie interna del ojo, en contacto con la cara interior de la coroides y rodeando la cavidad vítrea. Este tejido forma parte del sistema nervioso central y está compuesto por fotorreceptores sobre los cuales descansan una serie de capas de neuronas: células interneuronas compuestas por células bipolares, horizontales y amacrinas; células ganglionares y; por último, células gliales. Por debajo de los fotorreceptores se halla una monocapa de células epiteliales (RPE, retinal pigment epithelium) que presenta diversas funciones esenciales para la visión como el suministro de nutrientes a los fotorreceptores y el mantenimiento de la integridad estructural de la retina.

Según se explica en [9], los seres humanos presentan dos tipos de fotorreceptores: conos y bastones. Estos son los responsables de la fototransducción, es decir, la conversión de los fotones que inciden sobre ellos en una señal nerviosa. Los bastones actúan con niveles de luz bajos y no están involucrados en la visión del color, únicamente proporcionan a la imagen una escala de grises, por lo tanto, son los responsables de dar forma a los objetos; mientras que los conos son responsables de la coloración de la información. En los seres humanos, el 50% de los conos se encuentran aproximadamente

en la zona de la mácula lútea, el área central de la retina donde se produce la mayor parte de la fotorrecepción. En el centro de la mácula se encuentra también una pequeña depresión denominada fovea, encargada de la visión central aguda, ya que contiene la mayor concentración de conos en el ojo. Por otro lado, existen zonas de la retina que no presentan fotorreceptores, tales como el disco óptico y la cabeza del nervio óptico, por donde los axones de las células ganglionares salen del ojo para formar el nervio óptico (véase figura 2.3).

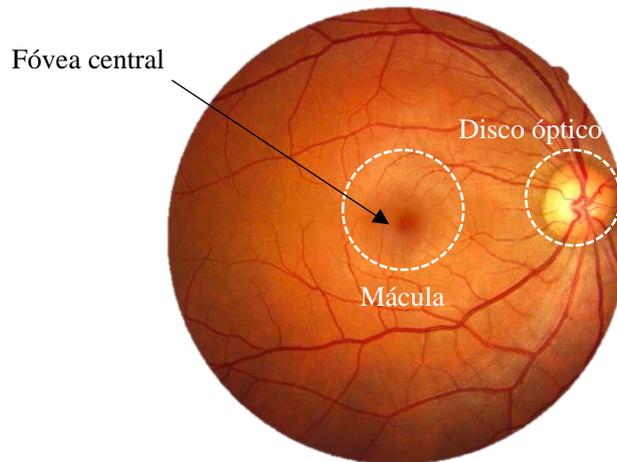


Figura 2.3. Fondo de ojo humano derecho. Imagen adaptada de [12].

Las células que se encuentran sobre los fotorreceptores, es decir, células bipolares, células horizontales, células amacrinas, células ganglionares y células gliales, están dispuestas histológicamente en diez capas paralelas, adaptadas para satisfacer las necesidades funcionales de cada región de la retina. En [13] se divide la retina en las siguientes capas:

- **Membrana de Bruch (BM).** Consiste en una fina lámina elástica que separa la coroides del epitelio pigmentario de la retina. Su grosor varía entre 2 y 4 mm y con la edad se vuelve más gruesa, pudiendo interferir en el intercambio correcto de moléculas y nutrientes.
- **Epitelio pigmentario de la retina (RPE).** Es una monocapa epitelial continua, en la que los fuertes complejos de unión entre las células separan los coriocapilares de los fotorreceptores creando una barrera hematorretiniana selectiva.
- **Capa de fotorreceptores (PR).** Los segmentos más externos de los conos y bastones están apilados en este estrato, haciendo de esta capa la única parte sensible a la luz de la neurorretina y el lugar donde se realiza la fototransducción.
- **Membrana limitante externa (ELM).** No se trata de una membrana como tal, sino de una fina lámina formada por complejos de unión entre las células adyacentes de Müller y con perforaciones a través de las cuales penetran las fibras de los conos y bastones. Es por tanto la zona donde contactan los fotorreceptores y las células de Müller.

- **Capa nuclear externa (ONL).** Contiene los núcleos de las células fotorreceptoras y presenta su mayor grosor a nivel de la fovea con presencia únicamente de conos.
- **Capa plexiforme externa (OPL).** En ella, los axones de las células fotorreceptoras de la capa nuclear externa forman conexiones sinápticas con las células bipolares y horizontales de las capas nucleares internas, produciendo así el primer paso de procesamiento en la retina.
- **Capa nuclear interna (INL).** Esta capa contiene los núcleos de cuatro tipos diferentes de células: horizontales, bipolares, amacrinas y de Müller. Las células horizontales se localizan en la parte externa de esta capa, mientras que las amacrinas están en el límite interno. El resto, toman posiciones intermedias en la capa.
- **Capa plexiforme interna (IPL).** Se trata de la segunda capa de procesamiento retiniano, donde las células portadoras de información vertical, es decir, las células bipolares, se conectan sinápticamente a las células ganglionares. Además, las células amacrinas interactúan en otras redes para ayudar a la integración de la señal de las células ganglionares [14].
- **Capa de células ganglionares (GCL).** Esta capa contiene alrededor de 1,2 millones de células ganglionares, así como de células amacrinas desplazadas. Estas reciben información visual de fotorreceptores a través de las células intermediarias, bipolares y amacrinas, y proyectan dicha información mediante sus axones en distintas regiones del tálamo, hipotálamo y mesencéfalo. Es la primera neurona de la vía visual, cuyos axones, no mielinizados a nivel de la retina, constituyen las fibras del nervio óptico.
- **Capa de fibras nerviosas de la retina (RNFL).** Queda determinada por los axones de las células ganglionares, los cuales forman una capa de fibras carentes de mielina que viajan hacia la cabeza del nervio óptico. Esta capa se caracteriza por ser delgada y difícil de discernir en la periferia, pero más gruesa a medida que se acerca al disco óptico como resultado de la convergencia de todas las fibras de axones ganglionares de la retina.

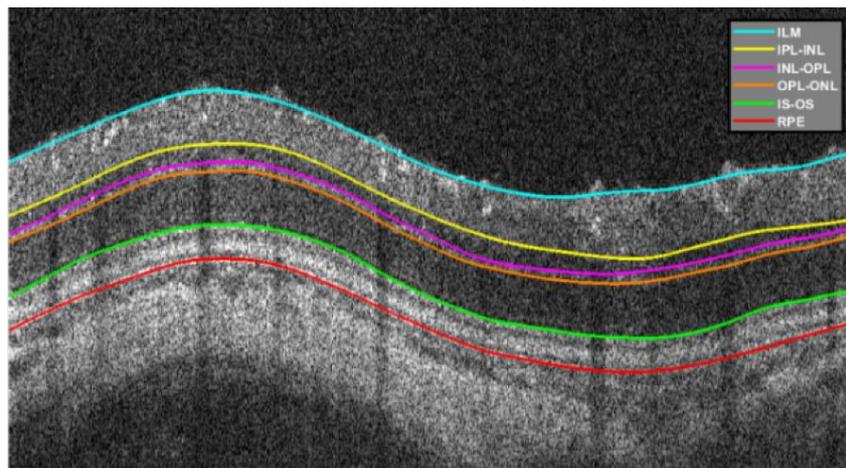


Figura 2.4. Imagen de OCT con las distintas capas de la retina segmentadas de forma manual.

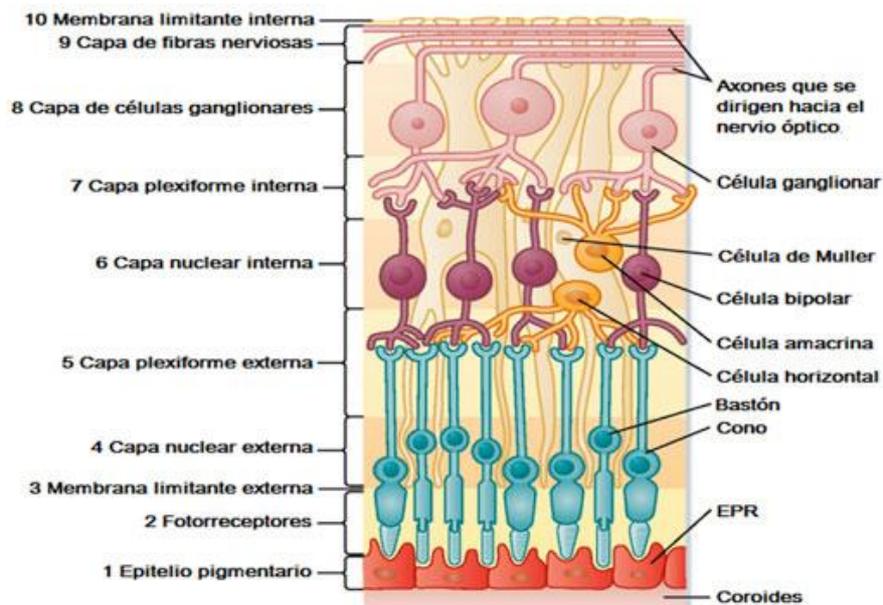


Figura 2.5. Estructura biológica de las 10 capas diferenciadas de la retina, junto con las células pertenecientes a cada capa. Imagen adaptada de [15].

## 2.2. LA ENFERMEDAD DEL GLAUCOMA

El glaucoma es considerado como uno de los casos más comunes de ceguera, después únicamente de las cataratas; provocando una pérdida de visión irreversible en el paciente glaucomatoso. En la actualidad, la Organización Mundial de la Salud señala que el glaucoma afectará aproximadamente a 80 millones de personas en 2020, cifra que se prevé que continúe aumentando con el paso de los años [16].

Esta enfermedad consiste en una neuropatía crónica y progresiva que produce la degeneración gradual del nervio óptico y la muerte de las células ganglionares de la retina, causando de forma simultánea cambios estructurales en el disco óptico por donde los axones de dichas células salen del ojo hacia el cerebro [17]. En la mayoría de los casos, el glaucoma se manifiesta inicialmente con pocos o ningún síntoma, causando la destrucción de células ganglionares de forma inadvertida. Por ello, se requiere un diagnóstico temprano a fin de disminuir la progresión de la enfermedad hacia la pérdida completa de la visión, ya que actualmente el 50% de los pacientes afectados viven sin ser diagnosticados hasta un estadio avanzada [18].

En condiciones normales, el humor acuoso es producido por los procesos ciliares del cuerpo ciliar, que se encuentran en la cámara posterior. A través de la pupila, el humor acuoso fluye hasta la cámara anterior donde, gracias a la malla trabecular, la mayoría de este líquido se introduce en el canal de Schlemm que drena en el plexo episcleral, un conjunto de vasos sanguíneos. Tanto en el glaucoma de ángulo abierto como en el de ángulo cerrado (véase figura 2.6), el factor de riesgo principal está asociado con una disminución en el drenaje de humor acuoso debido a la obstrucción de alguna de las

salidas del mismo, produciendo así un aumento de la presión intraocular hasta valores perjudiciales para las células ganglionares de la retina [19].

El glaucoma de ángulo abierto (GAA) prevalece en personas de ascendencia europea y africana. Está causado por una obstrucción lenta de los canales de drenaje de humor acuoso, ya que, a pesar de que la córnea y el iris forman un ángulo abierto, se produce una resistencia al flujo de humor acuoso, resultando en un incremento de la presión ocular. Se desarrolla lentamente, sin apreciación del aumento de presión y, a menudo, sin pérdida de visión notable durante años [20]. Por otro lado, en China y otros países asiáticos, predomina el glaucoma de ángulo cerrado (GAC). En este tipo de glaucoma el aumento de la presión ocular se produce de forma repentina, debido a la obstrucción del sistema de drenaje que permite el paso del humor acuoso a la cámara anterior, como consecuencia del estrechamiento del ángulo que forman el iris y la córnea. Suele ir acompañado de síntomas y daños notorios, como dolor ocular repentino, disminución súbita de la visión, presión intraocular excesivamente alta, etc. [18].

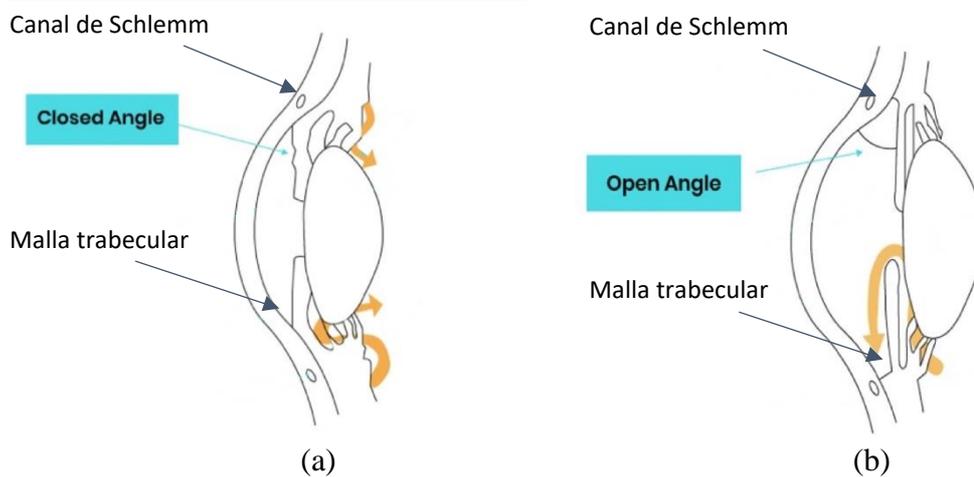


Figura 2.6. Esquema del mecanismo de obstrucción del drenaje de humor acuoso para los principales tipos de glaucoma. (a) Mecanismo de obstrucción para el glaucoma de ángulo cerrado. (b) Mecanismo de obstrucción para el glaucoma de ángulo abierto. Imagen adaptada de [21].

### 2.2.1. Diagnóstico

Muchas formas clínicas de glaucoma están causadas por un aumento de la presión ocular, sin embargo, su diagnóstico no está relacionado de forma directa con este hecho, ya que se pueden presentar casos de pacientes con tensión elevada que no padecen glaucoma, y viceversa. Por lo tanto, el diagnóstico de esta enfermedad se basa en la detección de cambios característicos estructurales de la cabeza del nervio óptico (ONH, - del inglés *Optical Nerve Head*) y de la capa RNFL mediante exámenes del daño estructural del nervio óptico combinado con mediciones del campo visual [20].

Durante años, para el diagnóstico y el seguimiento del glaucoma la única técnica disponible había sido el examen clínico y la observación de cambios en las imágenes del ONH, lo cual era insuficiente debido a la gran subjetividad, que en muchas ocasiones

conllevar a la variabilidad en el diagnóstico inter e intraprofesional. Es por ello, que, en la última década, los estudios se han centrado en la búsqueda de métodos objetivos para la ayuda en el diagnóstico precoz, ya que un daño significativo en el ONH y en la capa RNFL suele preceder a la pérdida de campo visual. Con este fin, se descubrieron diversos métodos de imagen digital como la polimetría con láser de barrido, la oftalmoscopia con láser de barrido confocal y la tomografía por coherencia óptica que permiten la evaluación cuantitativa y objetiva del ONH y de la capa RNFL, además de servir como complemento a la evaluación clínica subjetiva.

Sin duda alguna, en los últimos años, la tecnología OCT ha sustituido a los demás sistemas de diagnóstico por imagen mencionados anteriormente, suponiendo una revolución en la detección y en la monitorización del glaucoma por su gran capacidad de identificar el daño estructural que precede al daño funcional. La OCT ofrece una gran resolución de las estructuras oculares (capa RNFL, células ganglionares de la mácula y cabeza del nervio óptico), así como la capacidad de visualización directa y en tiempo real de la patología retiniana, y una cuantificación objetiva del grosor y los cambios de los tejidos con alta reproducibilidad y fiabilidad. Lo que hace pionera a esta tecnología, además, es la capacidad de poder detectar el daño glaucomatoso mediante imágenes de corte transversal no invasivas in vivo cuya obtención no incomoda al paciente, y no presenta efectos secundarios. Con anterioridad al uso de esta tecnología, era inimaginable obtener medidas cuantitativas de parámetros oculares sin contacto directo con el ojo, como pasaba por ejemplo con la angiografía con fluoresceína, que necesita de la inyección de un colorante por vía intravenosa.

En resumen, la asociación mundial del glaucoma estableció que los mejores parámetros para el diagnóstico de la enfermedad glaucomatosa son el adelgazamiento gradual de la capa RNFL y del anillo neuroretiniano, un tejido que se halla en el disco óptico. También señaló que la detección de anomalías o déficits en el campo visual no es imprescindible para el diagnóstico de la enfermedad y que la OCT es, con diferencia, la mejor tecnología de imagen digital existente para la localización de daños estructurales tempranos en el glaucoma; pudiendo identificar el daño hasta 5 años antes de la aparición de los primeros defectos en el campo visual [22].

### **2.3. TOMOGRAFIA POR COHERENCIA ÓPTICA**

La tomografía por coherencia óptica (OCT) es uno de los progresos más significativos en el área de la oftalmología en los últimos 20 años. Hoy en día, para los especialistas de la retina, la OCT se ha convertido en un instrumento imprescindible en el diagnóstico y en el control de las enfermedades maculares. Por lo tanto, la tecnología OCT es empleada por oftalmólogos en todo el mundo diariamente para la detección de la enfermedad del glaucoma. El problema, es que la interpretación de los resultados que ofrece esta tecnología para el estudio del glaucoma precisa de conocimiento acerca del funcionamiento del dispositivo y de la interpretación de las imágenes que proporciona.

En este apartado se explican las bases de la tomografía y la información que se puede extraer de ella.

### 2.3.1. Funcionamiento y bases

Según [22], la Tomografía por Coherencia Óptica es una tecnología que se basa en la reflectometría óptica para la obtención de imágenes in vivo de alta resolución de tejidos transparentes o semitransparentes. De forma análoga a lo que ocurre con el ultrasonido en las ecografías, en la OCT se crea una imagen debido a las variaciones en la reflectividad o retrodispersión de un haz de luz infrarroja de baja coherencia en las distintas estructuras oculares. El hecho de usar luz, en lugar de sonido, aumenta notablemente la resolución de la imagen, aunque disminuye el nivel de inclusión en el tejido a unos pocos milímetros. Las imágenes in vivo, no invasivas y de sección transversal de la retina se obtienen gracias a las mediciones de la intensidad y del tiempo de retardo del eco de luz retrodispersado por los tejidos.

El objetivo fundamental en estos sistemas de imágenes biológicas es medir las distancias en profundidad de las que proceden las reflexiones de la luz infrarroja que incide sobre los tejidos de interés, para poder detectar las propiedades de estos tejidos, el tipo de tejido que es y su posición relativa, que en conjunto formarán la imagen final. Este principio que rige los dispositivos de OCT tiene diversas aplicaciones aparte de la formación de imágenes OCT de la retina, como se explica en este trabajo. Por ejemplo, existen investigaciones sobre el papel de la OCT en el ámbito dermatológico, con la finalidad de detectar anomalías en la piel que pudieran derivar en melanoma [23]. En la retina, los diferentes tejidos biológicos presentan distintos coeficientes de reflexión, y, por tanto, diferentes propiedades de reflexión de la luz, lo que da lugar a distintas magnitudes de eco. Las diferencias relativas en estas medidas posibilitan que la OCT diferencie las capas de la retina. Para reproducir la configuración de los tejidos, el sistema debe determinar las posiciones relativas de las diferentes capas entre sí en función del tiempo de retardo del eco (a mayor distancia recorrida, más tiempo tarda en regresar la luz al detector). Debido a la gran velocidad de propagación de la luz, es muy difícil medir retardos tan pequeños, por lo que se requieren técnicas de interferometría.

Para presentar el concepto de interferometría, es necesario introducir las diferentes partes de las que consta un interferómetro. Por ejemplo, el interferómetro de Michelson, que es el usado en OCT, está formado por cuatro brazos: un láser o fuente de luz, un divisor del haz, un espejo de referencia móvil, otro espejo de muestra fijo y un detector o pantalla.

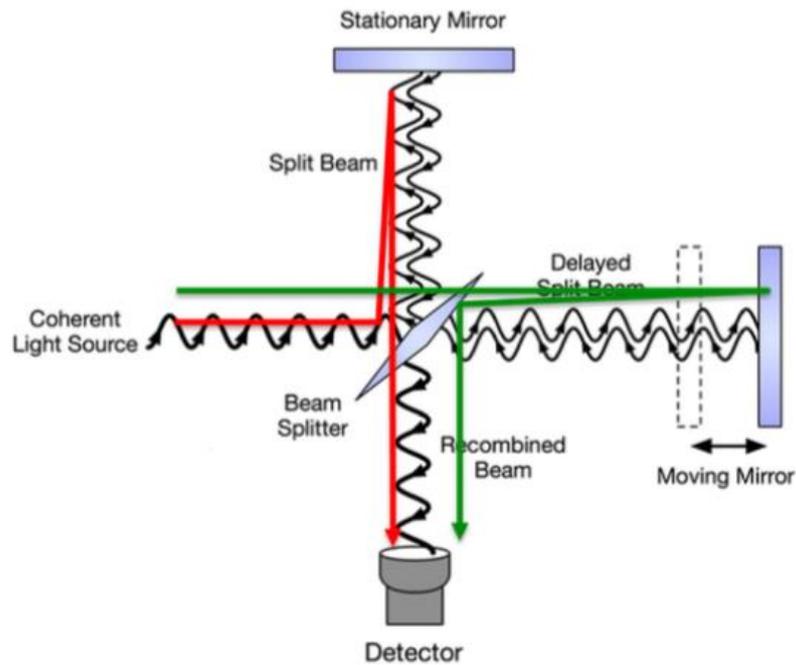


Figura 2.7. Esquema del funcionamiento del interferómetro de Michelson.

En primer lugar, la luz procedente de la fuente es dividida en dos haces por el divisor de haz, que suele ser un espejo semirreflector. Una parte del haz es reflejada y se dirige hacia el espejo de muestra, mientras que la otra parte del haz atraviesa el divisor y se refleja en el espejo de referencia. Las trayectorias de ambos rayos reflejados por cada espejo se encuentran nuevamente en el espejo semirreflector, donde se recombinan e inciden directamente en el detector. Por consiguiente, al detector llegan dos haces con diferente fase en función de la diferencia de distancia recorrida por cada haz. Cuando el recorrido de ambos haces es idéntico en distancia, sus fases son iguales y, por tanto, también sus amplitudes máximas (ya que se suman). Esto es lo que permite conocer la distancia a la que se encuentra la muestra (en este caso la capa del ojo en cuestión), pues, en ese instante los espejos se encuentran a la misma longitud, y conociendo la distancia a la que está el de referencia, se determina a qué distancia se encuentra la muestra.

En el caso práctico de la retina del ojo humano, el sistema funciona de forma similar. Cuando el haz original se divide en dos haces, uno va dirigido hacia la referencia, y el otro hacia la retina. Gracias al fenómeno de la interferencia, se puede determinar la distancia a la que se encuentra cada estructura de la retina que genera un reflejo coincidente en fase con el reflejo proveniente del espejo de referencia. Así, se va realizando una gráfica con las distintas distancias en las que se produce dicho fenómeno y se construye la imagen en modo axial, denominada A-scan. El resultado de un registro de muchos A-scans contiguos es una imagen bidimensional de la retina, imagen OCT o B-scan. El conjunto de varios B-scans se puede emplear para la construcción de un volumen 3D [24].

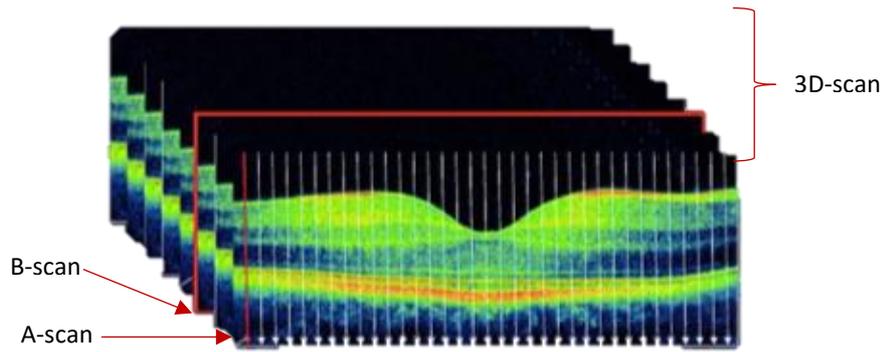


Figura 2.8. Representación de los tres tipos de imágenes OCT, A-scan, B-scan y 3D-scan. Imagen adaptada de [25].

### 2.3.2. Técnicas de oct actuales

En la actualidad existen dos técnicas principales para detectar y comparar la luz reflejada por los tejidos biológicos: la primera basada en el análisis en el dominio del tiempo (TD-OCT), y la segunda, en el dominio de Fourier. Esta última, a su vez, presenta dos subtipos: el dominio espectral (SD-OCT) y la fuente barrida (SS-OCT) [22].

#### - *Time Domain OCT*

TD-OCT fue la primera técnica utilizada en los inicios de la investigación OCT, y en 1997 se comercializó el primer dispositivo TD-OCT de uso oftalmológico denominado OCT1, por Carl Zeiss Meditec. Esta técnica es análoga a la imagen por ultrasonido, pero usando el fenómeno mencionado anteriormente de la interferometría, que requiere el movimiento mecánico del brazo de referencia para poder estimar la profundidad del tejido. Con esto, se puede crear una imagen en función de las diferencias de la reflectividad de los distintos tejidos o capas, tal como se aprecia en la figura 2.9. Una desventaja de este tipo de OCT es que la necesidad de movimientos constantes del espejo de referencia limita la adquisición de A-scans a un máximo de 400 por segundo, lo que se traduce también en una limitación de la resolución axial de los sistemas de dominio temporal a unos 10  $\mu\text{m}$ .

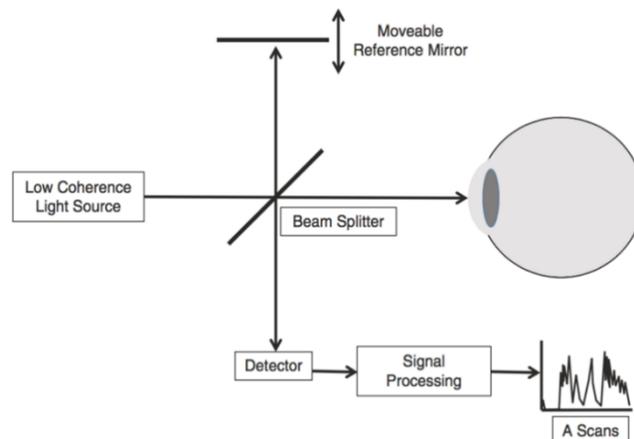


Figura 2.9. Principio básico de la OCT de dominio temporal. Imagen adaptada de [22].

## - *Spectral Domain OCT*

El dominio espectral OCT se basa en la obtención de información en términos de profundidad a partir de las distintas estructuras de forma espectral mediante la transformada de Fourier. Una de las ventajas de la SD-OCT es que no necesita un espejo de referencia móvil, lo cual permite un aumento de la velocidad de adquisición de las imágenes exponencialmente. Esto se demuestra en los sistemas actuales de SD-OCT disponibles en el mercado, los cuales llegan a tener velocidades de escaneo de 18.000 a 70.000 A-scans por segundo a diferencia de los 400 A-scans por segundo que ofrecen los dispositivos TD-OCT.

Esta tecnología usa una fuente de luz de ancho de banda amplio, un espejo fijo y un espectrómetro (véase figura 2.10). La forma de analizar la profundidad de la muestra se realiza mediante un espectrómetro, en lugar de mover el brazo de referencia del sistema. De esta manera, los patrones de interferencia espectral entre los haces del espejo de referencia fijo y los haces de la muestra son evaluados por un espectrómetro que mide todos los ecos de la luz simultáneamente y convierte inmediatamente los espectros adquiridos en los datos de profundidad que conforman un A-scan. Otras de las ventajas que ofrece SD-OCT es la reducción de los artefactos<sup>1</sup> ocasionados por movimientos oculares y por el aumento de la resolución hasta 5  $\mu\text{m}$ , gracias al incremento de la velocidad de escaneo. Rápidamente, la SD-OCT sustituyó a la TD-OCT, convirtiéndose en el estándar para los fabricantes de OCT.

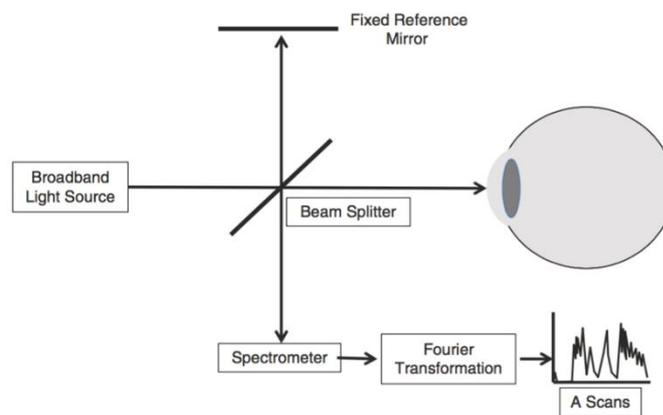


Figura 2.10. Principio básico de la OCT de dominio espectral. Imagen adaptada de [22].

## - *Swept-Source OCT*

La OCT de fuente de barrido (SS-OCT) también basa sus principios en la transformada de Fourier, pero combina el dominio espectral con algunas ventajas que presenta la TD-OCT, es decir, reúne características de ambos tipos.

---

<sup>1</sup> Artefacto. Distorsión o error en una imagen causado por algún instrumento de la medición o de la observación que puede provocar una mala interpretación de la información.

A diferencia de la SD-OCT, esta técnica usa una fuente de luz con un ancho de banda estrecho y una longitud de onda sintonizable, de forma que puede barrer una banda estrecha de longitudes de onda diferentes en el tiempo. Esta variación de la frecuencia con el tiempo permite codificar diferentes tiempos de retardo de eco en el haz de luz.

En esta técnica, la fuente de luz es un láser de fuente barrida, es decir, ya está dividida en un espectro; por lo tanto, ya no se necesita el espectrómetro. En su lugar, se hace uso de un detector de alta velocidad, un fotodiodo, que detecta la señal de interferometría y etiqueta los componentes espectrales en el tiempo. Después se usa la transformada de Fourier para obtener las medidas de los tiempos de retardo del eco y las magnitudes del eco.

Los SS-OCT pueden alcanzar velocidades de escaneo de hasta 100.000 A-scans/segundo. También mejoran la relación señal/ruido y permiten observar detalles adicionales y penetrar más fácilmente en los tejidos.

### 2.3.3. Imágenes de OCT

Las imágenes de la retina que se obtienen por Tomografía por Coherencia Óptica (OCT) representan la composición de las capas de la retina en profundidad, a diferencia de las imágenes de fondo de ojo en las que se visualizan estructuras anatómicas como vasos sanguíneos, mácula, disco óptico, entre otras, tal y como se observa en la figura 2.11.

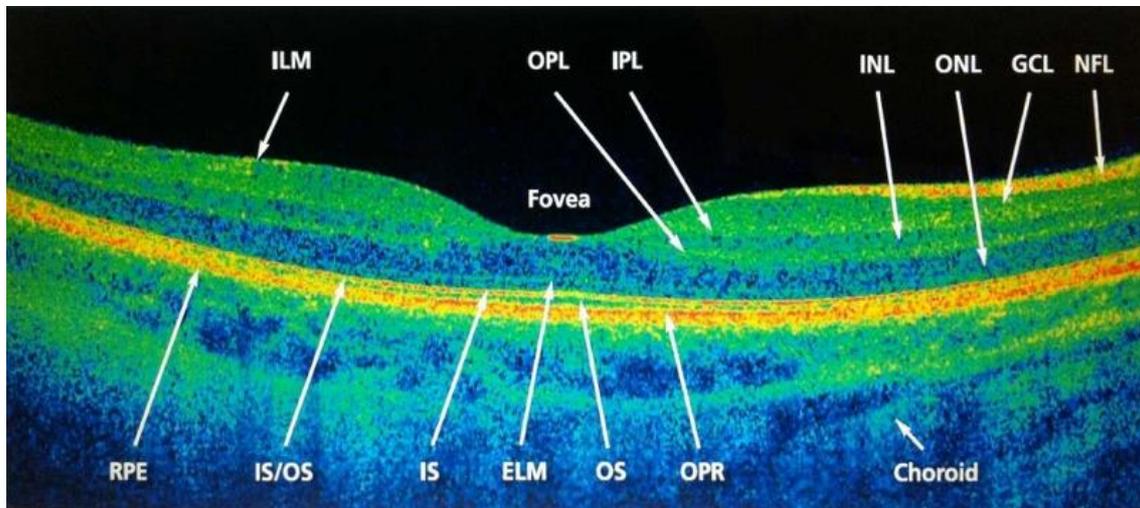


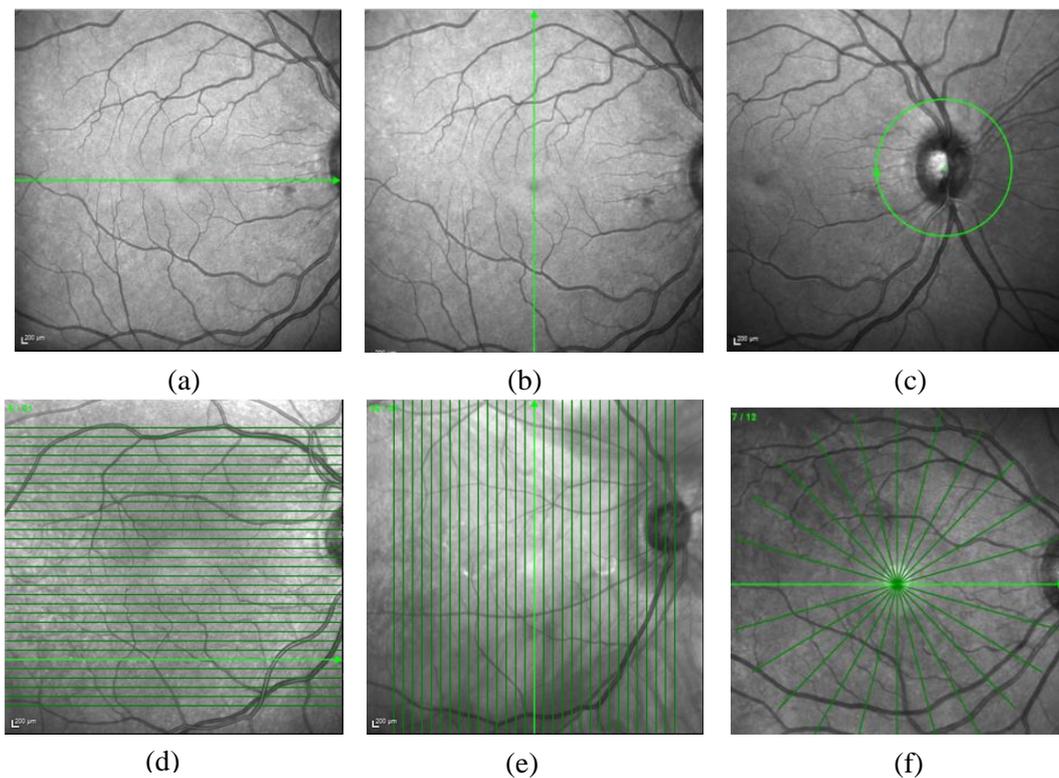
Figura 2.11. Información reflectiva de las distintas capas de la retina en un B-scan de OCT en color. Imagen adaptada de [26].

Las capas en la imagen tomográfica tienen una estructura que viene definida por la capacidad de reflectividad que tiene dicha capa. Esto es, cuando el haz luminoso del dispositivo OCT llega a la retina, las capas absorben y dispersan parte del haz, de forma que la imagen OCT de la retina es el resultado de la reflectividad conjunta del tejido. Este parámetro característico es el que permite la distinción de cada uno de los tejidos de la retina. Los tejidos de alta reflectividad, como las zonas fibróticas, los vasos sanguíneos, etc. presentan colores rojos (blancos en la escala de grises) e indican que el tejido tiene

una gran capacidad de reflexión, impidiendo el paso de la luz hacia estructuras que se encuentran por debajo de él. Por otro lado, la baja reflectividad se asocia a los colores azules (negro en la escala de grises) que son característicos de los tejidos que muestran muy poca reflexión a la luz, como las zonas del humor vítreo. Por último, existe una banda intermedia de reflectividad que se representa con los colores verde y amarillo.

En los B-scans de OCT que se encuentran en la zona próxima al nervio óptico, se observa una banda de alta reflectividad (roja o blanca) en la parte superficial, esta corresponde a la capa de fibras nerviosas RNFL en la que la alta reflectividad está causada por la disposición perpendicular entre los axones de las células ganglionares y el haz de luz [27].

Otra característica a tener en cuenta sobre las imágenes de OCT es que se pueden obtener mediante diferentes patrones de escaneo en función de la región de la retina que se quiere examinar. La forma de exploración de cada tomografía en la retina está marcada en la imagen del fondo de ojo correspondiente a esa tomografía [28]. Las más comunes son el escaneo radial, circular y seccionado, tal como se muestran en la figura 2.12.



*Figura 2.12. Presentación de algunos tipos de escaneo más comunes en la obtención de imágenes OCT. (a) escaneo seccional horizontal, (b) escaneo seccional vertical, (c) escaneo circular, (d) escaneo volumétrico horizontal, (e) escaneo volumétrico vertical y (f) escaneo radial.*

# CAPÍTULO 3

## 3. MATERIAL Y MÉTODOS

### ÍNDICE DE CONTENIDOS

<b>3. MATERIAL Y MÉTODOS</b>	<b>21</b>
<b>3.1. MATERIAL</b>	<b>22</b>
3.1.1. Base de datos de imágenes oct de la retina	22
3.1.2. Hardware	25
3.1.3. Software	25
<b>3.2. METODOLOGÍA</b>	<b>26</b>
3.2.1. Preparación de la base de datos original	27
3.2.2. Extracción de características	28
3.2.2.1. Variables demográficas	29
3.2.2.2. Grosor RNFL	30
3.2.2.3. Descriptores de textura	31
3.2.3. Selección de características	36
3.2.4. Partición de los datos	40
3.2.5. Creación de modelos predictivos	41

## 3.1. MATERIAL

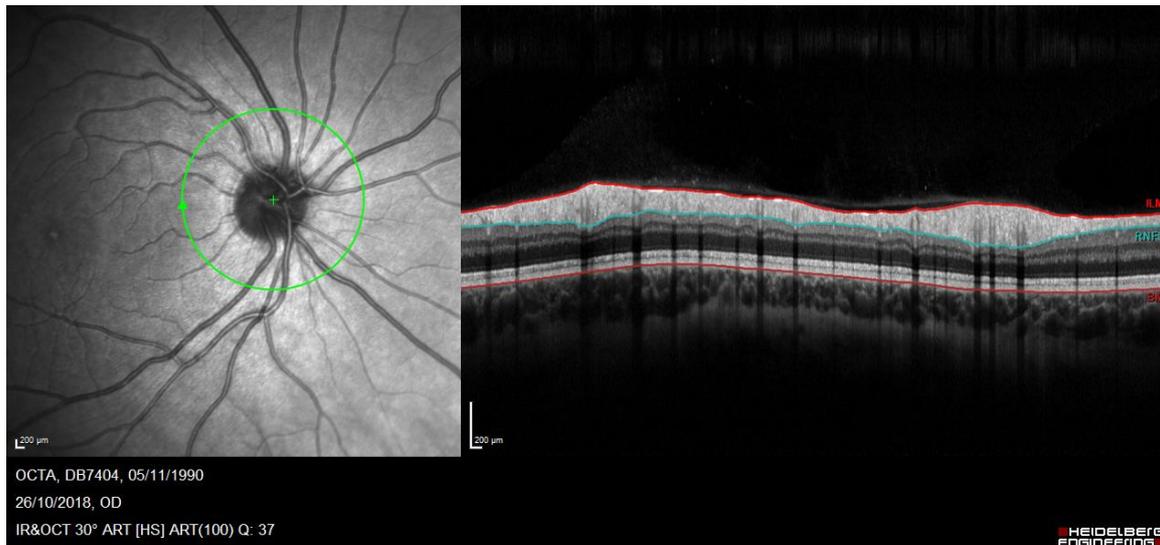
### 3.1.1. Base de datos de imágenes oct de la retina

El material inicial de este proyecto consta de una base de datos formada por archivos de imágenes OCT en formato digital, correspondientes a diversos cortes transversales en la zona de la mácula y del disco óptico. Esta base de datos es proporcionada en el entorno del proyecto GALAHAD, el cual tiene como objetivo principal el desarrollo de un sistema OCT de diagnóstico de alta resolución que resulte sencillo de operar. En este sentido, una parte del proyecto consiste en la implementación de algoritmos automatizados para la detección del glaucoma mediante técnicas de *Machine Learning*, de forma que usuarios no expertos puedan realizar un diagnóstico seguro de esta enfermedad. Con el fin de conseguir este objetivo, dicha base de datos se pone al alcance del grupo de investigación CVB Lab del Instituto de Innovación e Investigación en Bioingeniería (I3B).

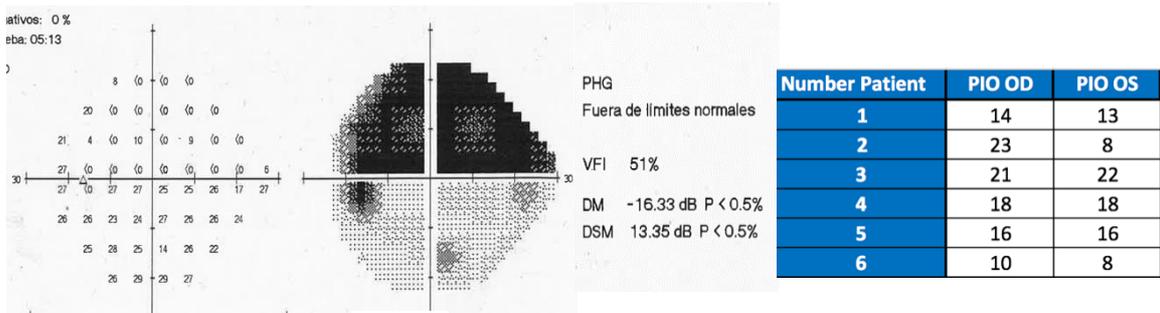
Las imágenes son tomadas directamente sobre pacientes enfermos de glaucoma y sanos en la clínica oftalmológica *Oftalvist*, y llegan etiquetados al laboratorio, es decir, la clínica entrega los sujetos que son sanos etiquetados como *controles*, y, por otro lado, los pacientes con glaucoma etiquetados como *enfermos*. Los ficheros también sufren un proceso de anonimización de los datos, de tal manera que al grupo CVB Lab llegan de forma totalmente anónima, para no poder establecer nexos entre un dato y el sujeto al que se refiere. Los pacientes firman un consentimiento informado, en el cual se garantiza que el paciente voluntariamente participará en la investigación. Esta privacidad que ofrece la base de datos asegura la confidencialidad, la preservación del bienestar y la protección de sus derechos y seguridad.

Los datos para este análisis fueron adquiridos durante el año anterior, 2018, cuando 103 sujetos con glaucoma y 105 sujetos sanos se sometieron a mediciones SD-OCT con el dispositivo *Spectralis OCT*, usando el módulo de glaucoma que ofrece la plataforma *Spectralis Heidelberg Engineering*. Además, se recopilaron otros parámetros como son la edad, el sexo, la presión intraocular y la evaluación del campo visual de los pacientes glaucomatosos. Originalmente, los ficheros fueron proporcionados con una extensión *\*.e2e*, esto requiere una tarea inicial de descompresión y conversión de los mismos para obtener el formato deseado, ya que cualquier extensión de este tipo, normalmente, requiere de un software específico para poder acceder a su contenido y poder trabajar con dicho material. En este caso, el grupo I3B cuenta con el software *Spectralis Heidelberg Engineering*, desde el cual se cargan los archivos *\*.e2e* y se visualizan las imágenes como la que se muestra en el ejemplo de la Figura 3.1 (a). Dichas imágenes pueden ser convertidas a formato *\*.tiff* y a *\*.xml* gracias a esta plataforma, con el fin de extraer características y poder trabajar con ellas. Por otro lado, la información referente a la presión intraocular (PIO) y el campo visual es proporcionada a parte, en un archivo con

extensión \*.pdf, ya que se trata de estudios completamente dispares al de la obtención de las imágenes SD-OCT (véase la Figura 3.1).



(a)



(b)

(c)

Figura 3.1. (a) Ejemplo de un estudio circular de un paciente de control de la base de datos, donde se muestra, en la parte izquierda, la imagen de fondo de ojo con la sección circular en la que se va a obtener el corte transversal para visualizar las capas de la retina, es decir, la imagen OCT de la derecha. En la parte inferior izquierda se proporcionan los datos: ID del sujeto, fecha de nacimiento, fecha del estudio, ojo (derecho o izquierdo), ángulo de medición y resolución. (b) Ejemplo del estudio de pérdida de campo visual de un paciente glaucomatoso de la base de datos, se puede observar en este caso que los límites están fuera de lo normal, es decir, que este sujeto ha perdido mucho campo visual. (c) Ejemplo de la información proporcionada de la presión intraocular, tanto del ojo derecho como del izquierdo.

Hay que tener en cuenta que las imágenes SD-OCT de cortes transversales con las que se trabaja en este proyecto, van acompañadas normalmente de una imagen de fondo de ojo, en la cual se especifica el tipo de corte o exploración que se ha realizado para ese scan (véase en la figura 3.1.a). La imagen de fondo de ojo tiene unas dimensiones de 768x768 píxeles, y el B-scan tiene un tamaño de 496x768 píxeles y una alta resolución, lo que se traduce en un espacio de almacenamiento que puede ocupar desde 2.3 MB a 3.6 MB. El análisis de ambas imágenes clínicas permite a los médicos identificar las estructuras que corresponden a los puntos de referencia clínicos comunes.

Cada sujeto que conforma la base de datos puede haber sido sometido a diferentes estudios, incluso en diferentes días, obteniendo distintas imágenes según el protocolo de

adquisición (tipo de barrido en profundidad) que se haya utilizado, por lo tanto el conjunto de todas las imágenes OCT de cada sujeto son muy diversas. Esto es, cada sujeto puede tener varios estudios diferentes de uno o de ambos ojos, o varios estudios que se han realizado en diferentes días; y a su vez, cada estudio puede estar realizado siguiendo un patrón de escaneo diferente, sección horizontal o vertical, volumen, OCT circular o OCT radial. Además, la información de la PIO y el campo visual no está presente en todos los sujetos, etc. Por ese motivo, se realiza un análisis exhaustivo de la base de datos aunando toda la información en un archivo \*.xlsx para visualizar de forma global todos los datos y poder emplear criterios de exclusión debido una ausencia de datos, una anomalía en los mismos o una alta variabilidad en la expresión de dichos datos (véase un ejemplo en la tabla 1).

ID Patient	Number Patient	Age	Sex M/F	Laterality R/L	PIO	Visual Field	Number of study	Circump apillary	Volume Horizontal slides	Volume Vertical slides	Radial shape (Slides)	Number of segmented layers
OCTA DB734 0_1964 1219	21	54	M	R	18	Out of normal limits	1	-	1	-	-	9
							2	-	-	1	-	9
							3	1	-	-	-	2
				L	19	Out of normal limits	4	1	-	-	-	2
							5	-	1	-	-	9
							6	-	-	1	-	9

Tabla 1. Ejemplo de la información reunida para un sujeto glaucomatoso en el archivo '\*.xlsx'

Cada fila de la tabla está formada por un paciente y sus estudios. Los datos que se extraen del paciente son: ID (que se obtiene en el proceso de anonimización), el número de paciente del total de pacientes proporcionados para cada clase, la edad, el sexo, la lateralidad del ojo, la PIO de cada ojo, el diagnóstico del campo visual, el número de estudios de dicho sujeto, el protocolo de escaneo de cada estudio y el número de capas segmentadas que proporciona el Spectralis.

Con esta visión global de la base de datos, se concluye que en este trabajo resulta interesante centrarse únicamente en las imágenes realizadas mediante exploraciones circulares, ya que posteriormente se verá que para evaluar el grosor de la RNFL (uno de los parámetros más interesantes en el diagnóstico del glaucoma), es el tipo de scan que reproduce con mayor fiabilidad este parámetro. El primer método de exclusión pues, es descartar de cada paciente los estudios que no pertenecen a exploraciones circulares, para centrarse en extraer parámetros de este tipo de scans. Por tanto, ahora cada paciente tendrá únicamente 2 estudios circulares, uno para cada ojo, derecho e izquierdo. Por otro lado, los parámetros de PIO y de pérdida de campo visual no son útiles debido a que dicha información solo está disponible para sujetos enfermos, no para sanos y, por tanto, no se puede determinar la evidencia de esos parámetros a la hora de diagnosticar un paciente como sano o glaucomatoso. Asimismo, los estudios que el software *Spectralis* es capaz de segmentar correctamente por diferentes motivos (mala adquisición de la imagen, ruido, artefactos, etc.) también son descartados de la base de datos final que se usará para llevar a cabo el proyecto.

En conclusión, las imágenes de partida de este proyecto se corresponden con los cortes en profundidad de la retina (imágenes SD-OCT) de las zonas marcadas en las imágenes de fondo de ojo que llevan asociadas. Esta base de datos necesita una preparación, ya que no se puede trabajar con dichas imágenes directamente por motivos de incompatibilidad de formatos o de datos faltantes. Además, debido a la variabilidad de protocolos de escaneo, es necesario un análisis exhaustivo de la base de datos, con la finalidad de que se puedan extraer parámetros capaces de determinar si un determinado paciente es sano o si, por el contrario, sufre glaucoma.

### 3.1.2. Hardware

El presente proyecto ha sido desarrollado y ejecutado en un equipo portátil MacBook Pro que cuenta con un procesador Intel Core i5 @ 2,7 GHz. La memoria RAM del equipo es de 8 GB del tipo DDR3, con una velocidad de 1867 MHz. Además, cuenta con una tarjeta gráfica integrada Intel Iris Graphics 6100 1536 MB. Por último, el sistema operativo se trata de un OS X El Capitán, versión 10.11.6.

Debido a la complejidad computacional y a la necesidad de plataformas específicas como es el software *Spectralis Heidelberg Engineering*, el grupo de investigación CVBLab cuenta con ordenadores de gran potencia de cálculo. Para llevar a cabo la etapa de preparación de la base de datos y la segmentación de los casos, el grupo de investigación compró dicha plataforma, para disponer de ella y poder segmentar semiautomáticamente los estudios de cada paciente. Este proceso se realizó mediante conexión remota a uno de los equipos del grupo de investigación. Dicho equipo cuenta con un procesador intel® Core™ i7-4790K @4 GHz, una memoria RAM de 16 GB (dos DDR3 de 8 GB cada una) y una tarjeta gráfica NVIDIA GeForce GTX760 de 2 GB. El sistema operativo disponible es Windows 10 Pro de 64 bits.

El laboratorio también cuenta con un servidor, Synology DS416, de 16 TB de capacidad, en el que se guardan documentos y archivos de interés de todos los proyectos desarrollados por el grupo de investigación. En este servidor se alojan también los datos referentes a este proyecto en cuestión, al que se puede acceder también de forma remota mediante la conexión VPN de la Universitat Politècnica de València.

En trabajos de este calibre, es fundamental conocer perfectamente las características internas de los equipos en los que se compilan y ejecutan los distintos algoritmos, ya que determinarán en todo momento el rendimiento que se puede conseguir en términos de coste-efectividad, sobre todo.

### 3.1.3. Software

*Heidelberg Engineering (Heidelberg Engineering Inc., Heidelberg, Alemania)* fabrica equipos OCT *Spectralis* modulares, es decir, con diferentes módulos según la aplicación para la que se requiera. De esta forma, permite a los médicos configurar cada *Spectralis* para un diagnóstico específico en la práctica clínica. En este caso, se elegirá el módulo de glaucoma, que incluye el software de análisis de la capa RNFL. Todos los

dispositivos *Heidelber Engineering* operan sobre la plataforma *Heidelberg Eye Explorer (HEYEX<sup>TM</sup>)*. Esta plataforma gestiona la información de imágenes oftálmicas, permite su intercambio, almacenamiento y revisión de cara a determinar el diagnóstico. Además, este programa descomprime los ficheros proporcionados por la clínica *Oftalvist*, y ofrece muchas otras herramientas como la visualización y la segmentación de las capas de la retina.

En cuanto a la ejecución de los distintos algoritmos necesarios para el aprendizaje automático de patrones en las imágenes OCT y la obtención de resultados, ha sido necesario el programa *MATLAB<sup>®</sup> v.R2018a*, de *The MathsWorks, Inc.* (Natick, Massachusetts, EE.UU.). *MATLAB*, que proviene del término *MATrix LABoratory*, es una plataforma de cómputo numérico para la resolución de problemas, en este caso ingenieriles. Cuenta con un entorno de desarrollo integrado y tiene su propio lenguaje de programación. Gracias a este software, se ha podido trabajar con las extensas matrices de datos de las imágenes OCT. Además, ofrece la posibilidad de representación y visualización de datos, el desarrollo e implementación de algoritmos y funciones, el desarrollo de interfaces de usuario GUI y de tareas de modelado y simulación.

### 3.2. METODOLOGÍA

Con el fin de abordar esta etapa de forma clara y concisa, se presenta el siguiente diagrama de flujo, en el que se esquematiza el proceso que se lleva a cabo para la preparación y creación de los modelos de detección automática de patrones en las imágenes de tomografía por coherencia óptica.

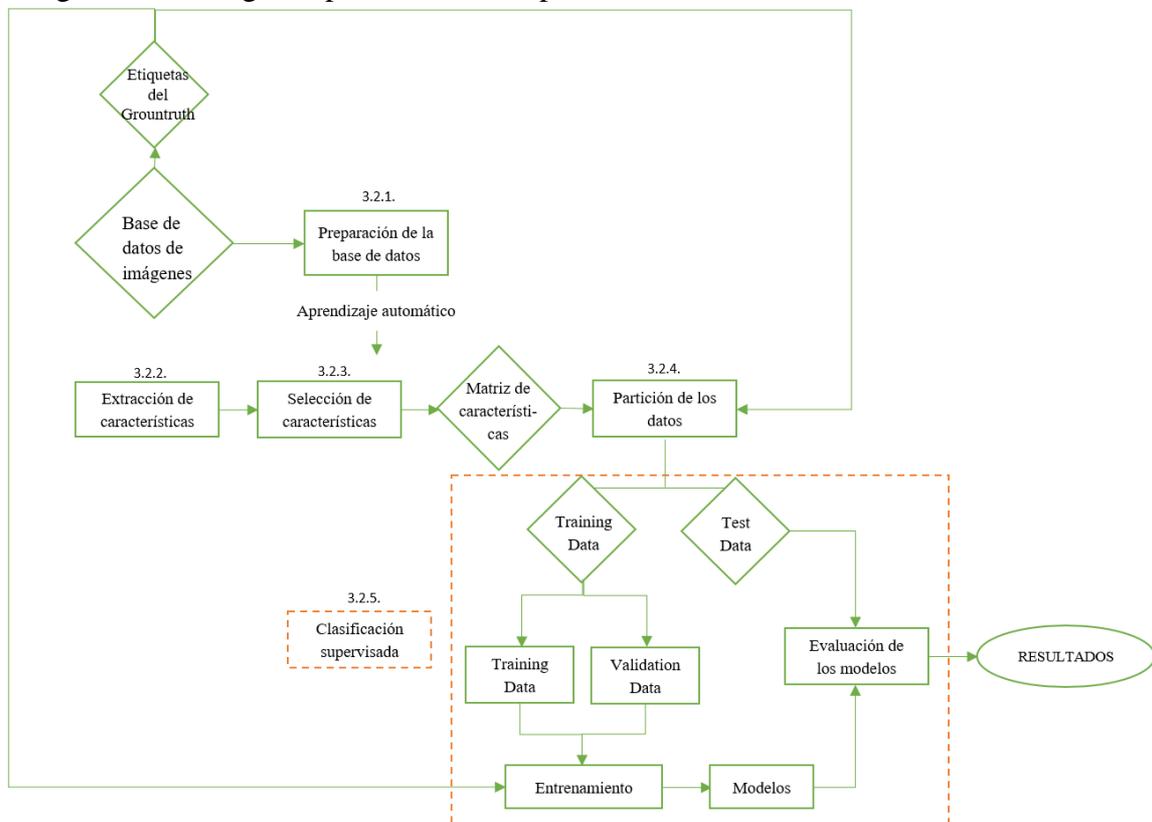


Figura 3.2. Procedimiento para la obtención de los modelos de clasificación.

La construcción de dichos modelos de clasificación hace posible la posterior predicción de nuevas muestras de imágenes OCT, esta sería la aplicación que este tipo de estudios presentan en la práctica clínica real. El diagrama de flujo en este caso sería el siguiente:

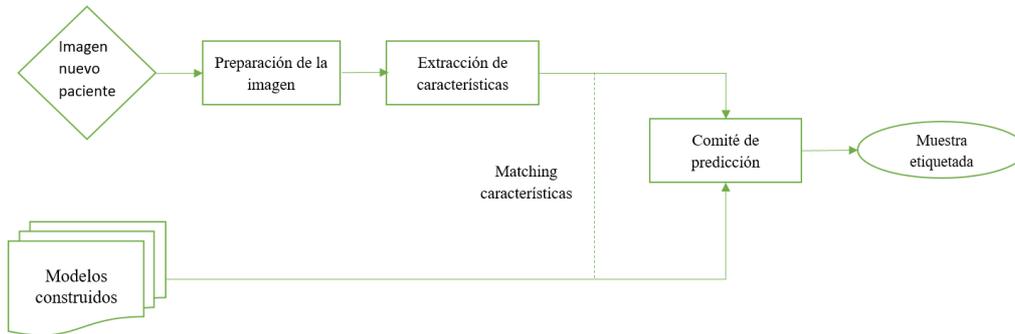


Figura 3.3. Procedimiento para la predicción de nuevas muestras a partir de los modelos obtenidos.

### 3.2.1. Preparación de la base de datos original

El objetivo de esta etapa inicial es conseguir tener los datos de cada paciente, proporcionados por la clínica *Oftalvist* como ficheros con extensión \*.e2e, almacenados de forma ordenada en archivos de extensión \*.mat. Este tipo de archivos permiten la extracción de características necesarias para la construcción de los modelos de clasificación de forma relativamente sencilla.

Para realizar esta tarea, se necesita la plataforma *Heidelberg Eye Explorer*, en la que se importan los archivos \*.e2e de cada paciente. En la vista archivo de paciente se pueden visualizar los datos e imágenes de los pacientes (véase figura 3.4.), donde cada vista preliminar representa un estudio (imagen) del ojo derecho e izquierdo que se realizó en una misma fecha. Para exportar los datos a formato \*.xml, se procede de la forma representada en la figura. Una vez se dispone del estudio en concreto en dicho formato, se visualiza la imagen, y se implementa la opción que ofrece *Spectralis* de segmentación de las capas de la retina. Cuando en la imagen aparecen las capas segmentadas, se guarda dicha imagen en formato \*.tif.

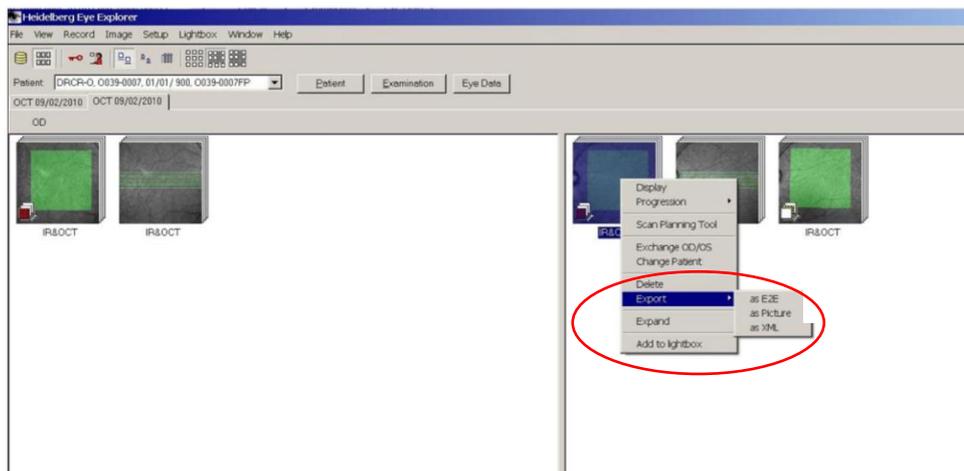


Figura 3.4. Vista de la ventana de archivo de paciente, donde se cargan los distintos estudios de un sujeto, para almacenarlos, exportarlos, visualizarlos, etc.

Ahora junto al archivo \*.e2e, se tienen tantas carpetas con ficheros \*.xml como scans tenga dicho paciente, y tantas carpetas con ficheros \*.tif (con la segmentación automática que proporciona Spectralis) como scans tenga el paciente. Una vez que se realiza este procedimiento con cada uno de los pacientes, se deriva a aunar todos sus datos en una estructura \*.mat, que contiene los datos característicos del paciente y todos sus estudios realizados. La estructura de este fichero se organiza de la siguiente forma:

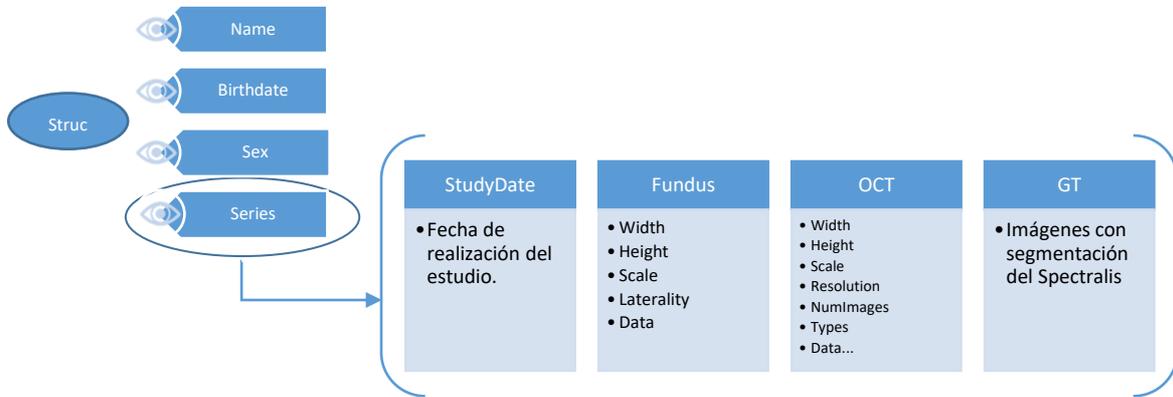


Figura 3.5. Esquema de la estructura que siguen los ficheros \*.mat. Se trata de un struct, en el que aparece el ID del paciente, su fecha de nacimiento, sexo y un campo series, el cual contiene la información referente a cada estudio realizado: fecha en la que se realizó el estudio, datos y características de la imagen de fondo de ojo, datos y características de la imagen SD-OCT y por último la información que devuelve la segmentación de Spectralis.

A continuación, se realiza la exclusión de los estudios cuyos protocolos de escaneo son distintos del circular. De esta forma, cada paciente únicamente presenta los estudios que pertenecen a imágenes circumpapilares. Se escoge este tipo de imagen por ser el más utilizado en el diagnóstico del glaucoma, ya que las imágenes están centradas en el nervio óptico, alrededor del cual se produce el daño glaucomatoso. Se realiza una modificación en los ficheros \*.mat, quedando dos estudios circumpapilares por paciente, pertenecientes a cada ojo. El resultado final, después de la exclusión, son 376 estudios, es decir, 376 imágenes OCT circumpapilares, de las cuales 199 pertenecen a los estudios de los sujetos sanos en ambos ojos y las 177 restantes son los estudios de los ojos enfermos de los pacientes.

### 3.2.2. Extracción de características

La extracción de características es una parte fundamental en la aplicación de cualquier técnica de *Machine Learning*. El objetivo de esta etapa es identificar patrones discriminativos en las imágenes OCT que permitan a los modelos de clasificación aprender qué valores de dichos patrones se asocian a una clase u otra, es decir, a un paciente sano o a uno enfermo.

Para plantear esta fase, se realiza una exhaustiva revisión bibliográfica a fin de disponer de una visión global de las características más empleadas en estudios similares del estado del arte. El procedimiento que se pretende seguir es el siguiente; en primer lugar, se extraen aquellas las características que según la literatura tengan relevancia para

el diagnóstico de esta enfermedad, también se proponen otras características novedosas para determinar si son óptimas para la detección del glaucoma, y por supuesto, se tienen en cuenta las características demográficas.

Tras la revisión bibliográfica, se observa que en la mayor parte de los estudios publicados sobre la detección automática del glaucoma se hace referencia al uso de las imágenes OCT para la extracción de mediciones del disco óptico, la mácula y la RNFL [7], [29], [30]. En estudios como [31] demuestran que la combinación de parámetros de textura aplicados en la capa IPL con parámetros de espesor de la capa RFNL, mejoran los resultados de la clasificación. En este trabajo lo que se pretende es desarrollar un sistema de ayuda al diagnóstico basado en algoritmos de *machine learning* para detectar automáticamente el glaucoma. Para ello, se extraen características relacionadas con el espesor de la capa RNFL y variables demográficas y se combinan con descriptores de textura como los LBP y la matriz de coocurrencias aplicados sobre dicha capa, a fin de encontrar patrones específicos que asocien los valores de dichas características con un paciente sano o un paciente enfermo.

### 3.2.2.1. Variables demográficas

Además de las propias imágenes de OCT, como se ha explicado con anterioridad, se dispone de variables demográficas de los sujetos en estudio, estas son la edad y el sexo. Para tener una idea a priori de cómo se distribuyen dichas características en esta base de datos y, de si presentan relación directa con el padecimiento del glaucoma, se realiza un pequeño análisis de las mismas.

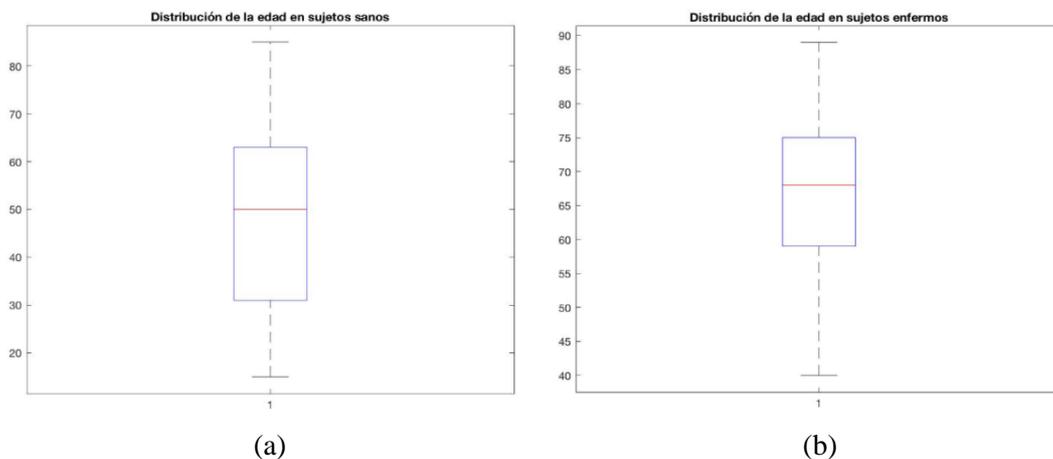


Figura 3.6. Diagrama de Box-Whiskers de la variable edad, para sujetos sanos (a) y para pacientes enfermos (b).

Analizando estos datos, se puede observar que las edades de los 105 sujetos sanos de la base de datos se distribuyen entre los 18 y los 80 años aproximadamente, con una media en torno a 48 años. Por otro lado, las edades de los 103 pacientes con glaucoma se distribuyen desde los 40 años hasta casi los 90, con una media alrededor de 67 años. Estos datos demográficos por sí solos no pueden discernir entre sujetos sanos y patológicos, pero, junto con el resto de las variables, pueden resultar de gran importancia en el entrenamiento de los clasificadores.

En el caso de la variable categórica del sexo, se observa en la figura 3.7. que el 69% de sujetos sanos son mujeres, y el otro 31% se trata de varones; mientras que, de los pacientes con glaucoma, el 44% corresponde al género femenino, y un 56% pertenece al género masculino. Estos datos demuestran que en esta base de datos el género masculino es más susceptible de padecer glaucoma.

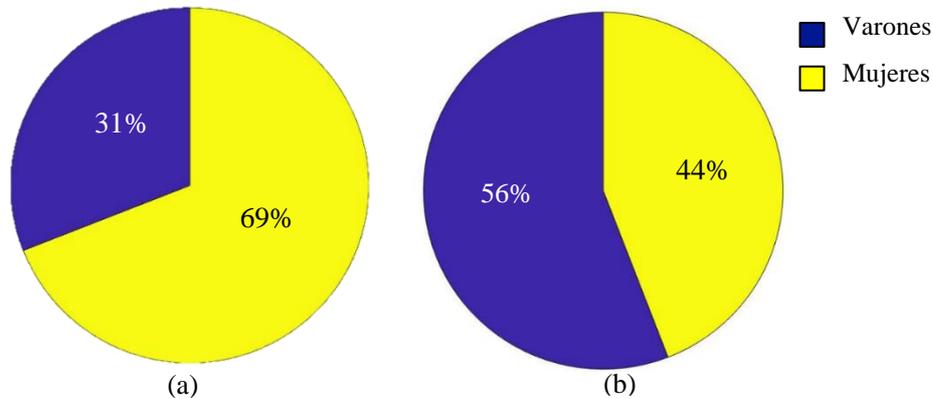


Figura 3.7. (a) Diagrama de sectores con la proporción de mujeres y varones pertenecientes a la clase sanos. (b) Diagrama de sectores con el porcentaje de mujeres y varones de la clase enfermos.

Estas variables demográficas, por sí solas, son incapaces de proporcionar evidencias significativas en la clasificación, pero son imprescindibles en el conjunto de características, por lo que no van a ser sometidas a análisis estadístico a diferencia del resto, es por ello que se analiza brevemente su dependencia con las distintas categorías. Además, estas características demográficas no han sido extraídas, sino que son proporcionadas directamente.

### 3.2.2.2. Grosor RNFL

Tal como se ha explicado en la introducción, el glaucoma se caracteriza por la pérdida de las células ganglionares de la retina y sus axones, lo cual lleva asociado una serie de cambios morfológicos en el nervio óptico y en la capa de fibras nerviosas de la retina, que se puede medir cuantitativa y objetivamente a partir de las imágenes OCT. En este sentido, *Spectralis SD-OCT* se usa para la medición del grosor circumpapilar de la capa RNFL, esta técnica usa un círculo de 3,5-3,6 mm de diámetro centrado en el disco óptico, el más reproducible para este parámetro [32]. La segmentación semiautomática que genera la plataforma *Spectralis* resulta imprescindible para el cálculo del grosor. Por ello, es necesaria la exclusión de aquellos casos en los que la segmentación realizada sea incorrecta, pues de lo contrario, el cálculo del grosor de la capa RNFL también sería incorrecto y esto conllevaría la adición de un gran error en la etapa de clasificación. El grosor de la retina se calcula a partir de la imagen segmentada, mediante un algoritmo que permite calcular la diferencia entre las coordenadas del borde superior e inferior de dicha capa. El parámetro de salida devuelve un vector  $d = \{d_1, d_2, d_3, \dots, d_N\}$ , siendo  $N$  el número de columnas de la imagen OCT y  $d_j = |i - k|$ , la distancia entre los dos puntos  $(i, k)$  del grosor en una determinada columna  $j$ , donde  $j = \{1, 2, 3, \dots, N\}$ , con el valor de la distancia relativa píxel a píxel.

A partir del vector obtenido como output del cálculo del espesor de la capa RNFL, se extraen seis características de grosor para cada estudio de la base de datos. En particular, esas seis características corresponden a: el grosor máximo en cada imagen OCT, MAX(d); el grosor mínimo, MIN(d) y otras cuatro características que se corresponden con la cantidad de píxeles que caen en unos determinados intervalos de grosores. Para definir las cuatro características restantes, se halla el histograma de los grosores de todos los sujetos de la base de datos, observando que estos toman valores comprendidos entre 0 y 80 píxeles. Bajo la hipótesis de que los sujetos que padecen glaucoma presentan valores de grosor de la capa RNFL menores y que, por el contrario, los sujetos sanos tienen un espesor mayor en esta capa, se definen cuatro intervalos de grosores. El primer intervalo abarca los valores de grosor de 0 a 20 píxeles, el segundo comprende entre 21 y 40 píxeles, el tercero entre 41 y 60 y el último los valores de 61 a 80 píxeles. De esta forma, cada una de estas cuatro características corresponden al número de columnas del vector d cuyos valores se encuentren dentro de cada intervalo de distancias.

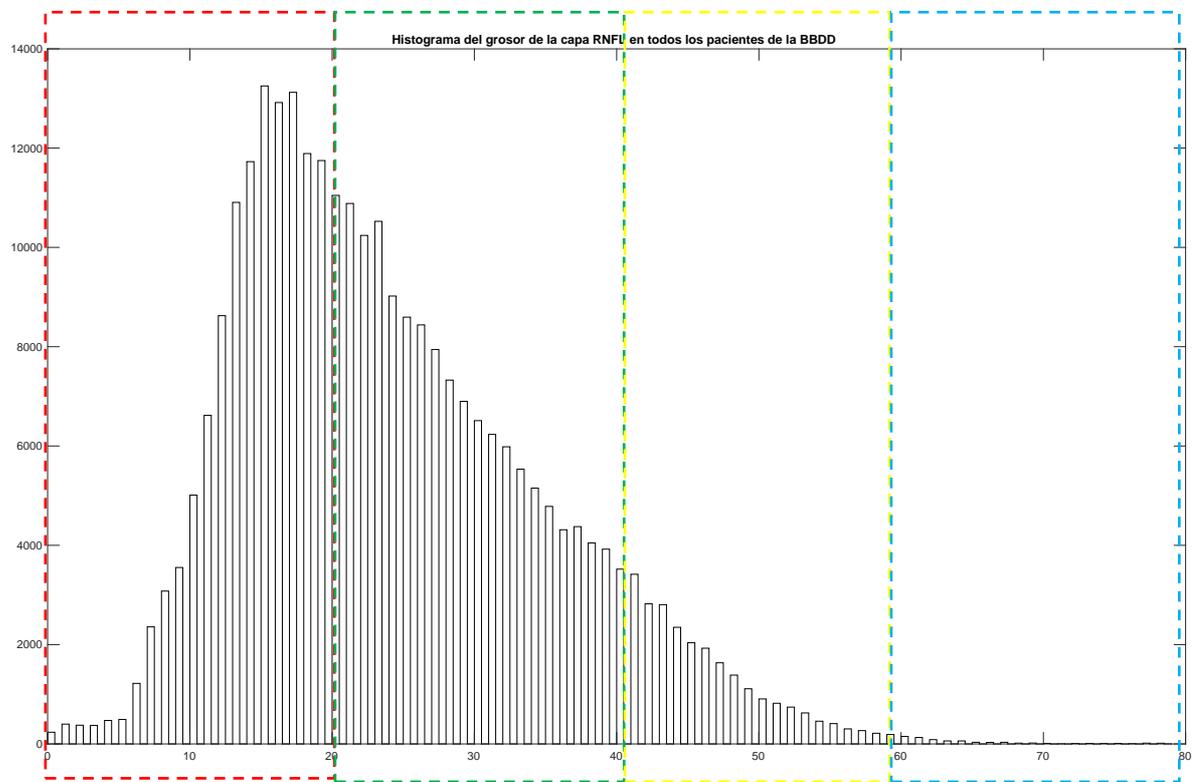


Figura 3.8. Histograma calculado sobre todos los valores de la base de datos para encontrar la división adecuada de los intervalos de grosores. El primer intervalo corresponde a los valores menores o iguales que 20, el segundo va de 21 a 40, el tercero abarca desde 41 a 60 y el último toma valores mayores que 61.

### 3.2.2.3. Descriptores de textura

Los descriptores de textura se caracterizan por detectar y examinar cambios en los valores de intensidad entre los píxeles vecinos de una determinada región, a través de medidas de propiedades como la suavidad, la rugosidad y la regularidad [33]. Estas características pueden utilizarse como herramientas para el reconocimiento de patrones. En concreto, en este TFG se hace uso de dos tipos de descriptores: la matriz de

coocurrencia de nivel de gris (GLCM, del inglés - Gray Level Cooccurrence Matrix) y los Local Binary Pattern (LBP).

**-Matriz de coocurrencia:** consiste en un estadístico de segundo orden que representa la frecuencia con la que ocurren diferentes niveles de gris de una pareja de píxeles en una imagen. Es decir, la GLCM corresponde a una matriz que representa la frecuencia en la que un píxel con un nivel concreto de gris  $i$  aparece en una relación espacial determinada con otro píxel con otro valor de gris  $j$ , dentro de una ventana específica de la imagen (véase la Figura 3.9). Durante la construcción de la matriz GLCM, se tiene que especificar el *offset*, dentro del cual se define el ángulo de trabajo y el número de píxeles adyacentes  $D$ ; por ejemplo, para una distancia  $D=1$  píxel y un ángulo de  $45^\circ$  el *offset* sería  $[-1,1]$ . La relación espacial dentro de la ventana de interés puede ser en cualquiera de las 8 direcciones (arriba, abajo, derecha, izquierda y las cuatro diagonales), además esta debe ser cuadrada y con un número impar de píxeles [34]. En el caso de este TFG, la GLCM se extrae centrando la atención exclusivamente en la región de interés correspondiente a la capa RNFL.

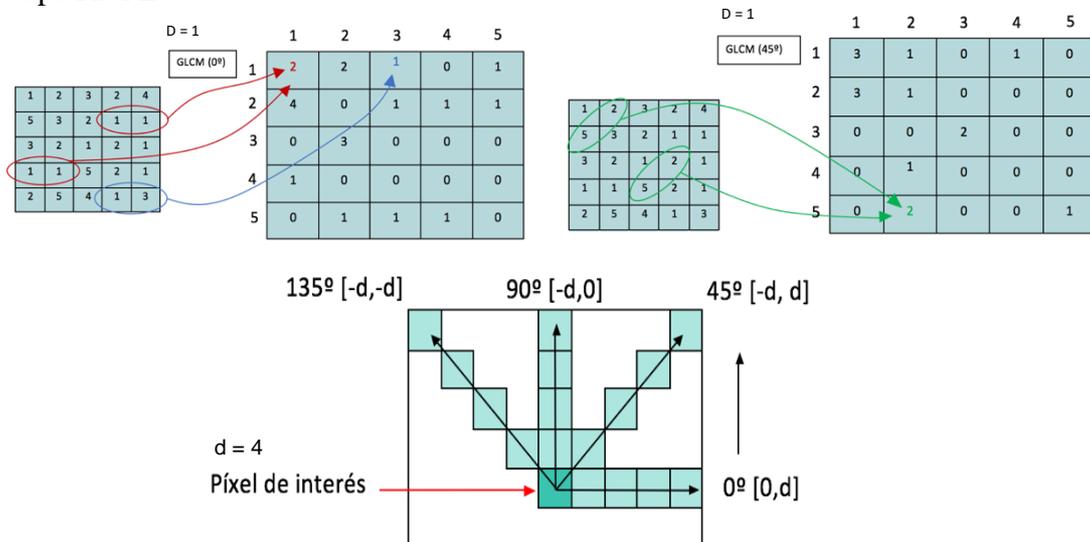


Figura 3.9. Ejemplo ilustrativo del cálculo de la GLCM. En la parte superior, se muestran dos ejemplos de construcción de la matriz de coocurrencia teniendo en cuenta 1 píxel adyacente y la dirección horizontal y diagonal, respectivamente. En la parte inferior, se definen los diferentes *offset* en función de los diferentes ángulos para una distancia de 4 píxeles adyacentes.

Por defecto, para una imagen bidimensional, el número de niveles de grises usado es de 8. Como se observa, las matrices GLCM obtenidas en la figura anterior no son simétricas respecto a la diagonal, pero para cálculos posteriores, esta simetría es necesaria, por lo que se le suma a la matriz GLCM original su traspuesta. A continuación, se normaliza la matriz para expresarla en términos de probabilidad de ocurrencia de cada evento. Una vez construida esta matriz, se procede a extraer varias métricas, según lo establecido en [35]. En particular, las métricas extraídas en este proyecto, a partir de la obtención de la GLCM simétrica normalizada son:

- **Contraste:** medida de la variabilidad de los niveles de gris entre un píxel y su vecino. Su valor sería 0 en el caso de que la imagen fuera constante, es decir, que todos los píxeles presentaran la misma intensidad.

- **Correlación:** parámetro que indica la correspondencia o relación de un píxel con su vecino en toda la imagen, es decir, lo parecidos que son. La correlación oscila entre 1 y -1, tomando estos dos valores para imágenes perfectamente correlacionadas positiva o negativamente, respectivamente.
- **Energía:** indicador que mide la probabilidad de similitud de las entradas de la matriz GLCM, es decir, de las parejas de píxeles con distintas intensidades de gris. Tiene valores bajos cuando las entradas de la GLCM son similares.
- **Homogeneidad:** medida que indica la proximidad de la distribución de elementos a la diagonal de la matriz. Adquiere valores altos cuando la matriz se concentra a lo largo de la diagonal.
- **Entropía:** parámetro relacionado con el grado de desorden de la imagen, tomando un valor mínimo cuando los píxeles de la ventana de interés presentan intensidades muy similares.
- **ASM (Angular Second Moment):** indicador representado por el cuadrado de la energía y, por lo tanto, también es una medida de la homogeneidad o similitud local de la imagen.

**-Local Binary Patterns:** estos descriptores tienen propiedades que favorecen su uso para la descripción de las regiones de interés de una imagen como, por ejemplo, la sensibilidad a los cambios de intensidad y su simplicidad de cómputo. Se caracterizan por describir, mediante un operador, patrones a nivel local que pueden servir de ayuda para el reconocimiento de texturas y para la detección de objetos y formas [36]. Existen muchas variantes de los LBPs, en este trabajo se combinan los LBP uniformemente invariantes a la rotación y los invariantes al contraste.

Para entender cada uno de los tipos de LBP, es necesario, en primer lugar, entender el principio básico de los operadores LBP. Se obtienen calculando la diferencia binaria local entre el valor de gris de un píxel  $x$  y los valores de grises de los píxeles vecinos, que, por defecto, corresponde a una matriz de  $3 \times 3$ . El método que siguen los LBPs para caracterizar la diferencia de intensidad entre un píxel y los píxeles de su vecindad es la siguiente: si los vecinos tienen valores superiores o iguales al valor del píxel central se les da un valor de 1, si no, adquieren un valor de 0. A continuación, estos valores binarios asociados a vecindario, se leen en sentido horario formando un número binario, que es el que caracterizará la textura local de ese píxel central con sus vecinos. Y, por último, se representan en el histograma las etiquetas calculadas para cada píxel central de la ventana [37]. A continuación, se visualiza la conversión de ese *string* binario en un número decimal, que es el valor que adquiere el píxel central en ese momento (figura 3.10).



Figura 3.10. Principio básico que siguen los métodos basados en LBP.

Posteriormente, el método para calcular las etiquetas de los LBPs se extiende al uso de cadenas circulares como vecindario, de cualquier radio R y cualquier número de píxeles vecinos P. Con esto, se consigue la invariabilidad frente a cualquier transformación monótona de la escala de grises, es decir, mientras el orden de los valores de gris de la imagen sea el mismo, la salida del operador permanece constante. Para los entornos circulares se usa la siguiente notación:

$$LBP_{P,R}(i,j) = \sum_{p=0}^{P-1} s(g_p - g_c) \cdot 2^p, s(x) = \begin{cases} 1 & \text{if } x \geq 0 \\ 0 & \text{if } x < 0 \end{cases} \quad (3.1)$$

Donde  $g_p$  se refiere a la intensidad del píxel vecino,  $g_c$  a la intensidad del píxel central y  $p$  es el número del vecino contando en sentido horario.

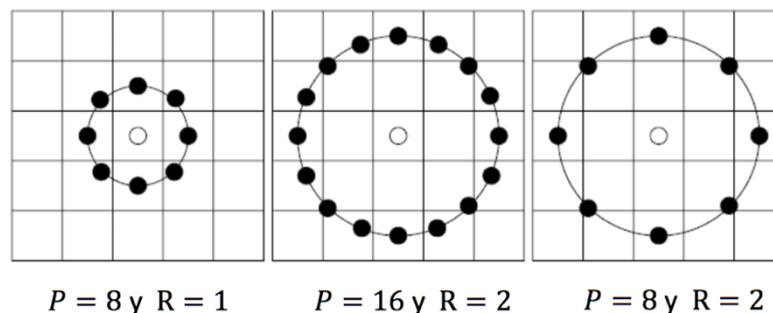


Figura 3.11. Diferentes radios y números de vecinos que determinan las ventanas circulares que se fijan alrededor del píxel de interés.

El enfoque mostrado anteriormente no asume ciertas propiedades espaciales y de contraste de las imágenes que se clasifican por texturas. Por tanto, en la práctica, las texturas pueden producirse a resoluciones y rotaciones espaciales arbitrarias y pueden estar sometidas a diferentes condiciones de iluminación; y los LBPS deben ser robustos frente a estos cambios.

En primer lugar, para eliminar el efecto de la rotación, se debe asignar un identificador a las cadenas binarias que sean equivalentes. Por ejemplo, las cadenas 00101000 y 00001010, presentan el mismo número de cambios de 0 a 1 o de 1 a 0 y, por lo tanto, son equivalentes y quedarían representadas por la cadena que contiene todos los 0s a la izquierda y los 1s a la derecha: 00000011. Para un número de vecinos  $P=8$ , se producen  $2^8=256$  patrones LBP diferentes, pero únicamente 36 son rotacionalmente invariantes, tal y como se muestra en la Figura 3.12.

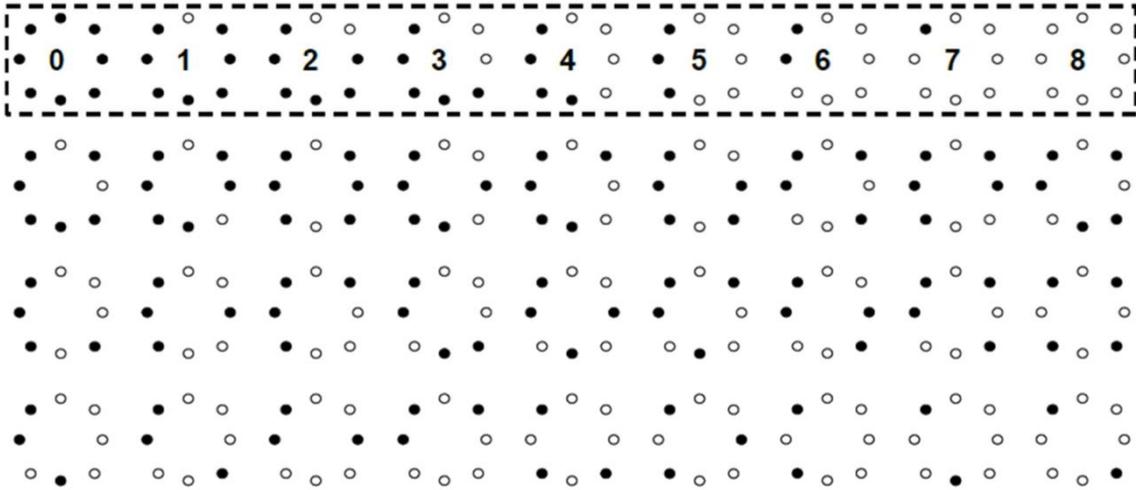


Figura 3.12. Ilustración de los 36 LPBs rotacionalmente invariantes con un operador  $LBP_{8,R}^{riu2}$ , donde la primera fila corresponde con los patrones cuyo número de transiciones es menor o igual que 2 y contienen la mayoría de la información de la textura de la imagen; mientras que, en el resto, el número de transiciones entre 0s y 1s es mayor [38].

Con los LBP rotacionalmente invariantes, se descubrió en [38] que algunos de dichos patrones contenían más del 90% de las propiedades fundamentales de la textura en las imágenes observadas. Estos patrones son denominados uniformes y se corresponden con los casos encuadrados de la figura anterior. Para definir estos patrones uniformes es necesario introducir el concepto de “uniformidad” (U) [39], como el número de transiciones espaciales de 1 a 0 y de 0 a 1. De esta forma, los patrones representados en la primera fila tendrán un número de transiciones espaciales entre 0s y 1s igual a cero (00000000 y 11111111) o a dos (los otros 7 patrones restantes); mientras que los otros 27 casos presentan un número de transiciones igual o mayor que 3. Se demostró que los patrones con  $U \leq 2$  son patrones uniformes y presentan mayor capacidad discriminativa, por tanto, se les reasigna un código de patrón individual. El operador de LBP uniformemente invariantes a la rotación y a la escala de grises viene determinado por la siguiente ecuación:

$$LBP_{P,R}^{riu2} = \begin{cases} \sum_{p=0}^{P-1} s(g_p - g_c) & \text{if } U(LBP_{P,R}) \leq 2 \\ P + 1 & \text{en otro caso} \end{cases} \quad (3.2)$$

donde el superíndice *riu2* indica que los patrones son uniformes e invariantes a rotaciones. Además, se define Uniformidad como:

$$U(LBP_{P,R}) = |s(g_{P-1} - g_c) - (g_0 - g_c)| + \sum_{p=1}^{P-1} |s(g_p - g_c) - s(g_{p-1} - g_c)| \quad (3.3)$$

Por definición, para una cadena circular de radio R con un número de píxeles del vecindario P, pueden existir P+1 patrones binarios uniformes, además de la etiqueta “P+1”, que se define para los patrones no uniformes (tal como se indica en la ecuación 3.2), lo que da lugar a un total de P+2 valores de salida para los  $LBP_{P,R}^{riu2}$  (según la figura 3.12), 9 patrones uniformes etiquetados de 0 a 8 y 27 restantes que se agrupan en el conjunto “P+1”).

Según lo expuesto hasta ahora,  $LBP_{P,R}^{riu2}$  proporciona una magnitud constante de la escala de grises, pero no tiene en cuenta los cambios de contraste. Por ello, es habitual incluir el operador invariante de rotación de la varianza local ( $VAR_{P,R}$ ), que es invariante frente a cambios en la escala de grises. Estos dos operadores suelen usarse de forma conjunta, ya que son complementarios, y la combinación de ambos ha dado buenos resultados en otros estudios del estado del arte relacionados con el análisis de imagen médica [40]. Cabe destacar que, en lo que respecta al conocimiento de los autores, en este proyecto es la primera vez que se usa la combinación de estos LBP sobre imágenes OCT circumpapilares, cuyos resultados se espera que sean discriminantes entre las distintas clases.

$$VAR_{P,R} = \frac{1}{P} \sum_{p=0}^{P-1} (g_p - \mu)^2, \text{ donde } \mu = \frac{1}{P} \sum_{p=0}^{P-1} g_p \quad (3.4)$$

En la práctica, lo que se pretende es calcular por un lado el operador  $LBP_{P,R}^{riu2}$  y, por otro lado, ambos operadores ( $LBP_{P,R}^{riu2}$  y  $VAR_{P,R}$ ) sobre la ROI (del inglés – Region Of Interest) de los estudios de cada paciente. De la aplicación combinada de los operadores se espera obtener como resultado las imágenes LBP y VAR de dimensiones M x N, de las cuales se extrae el histograma de la varianza LBP (LBPV). LBPV consiste en la acumulación de los valores de  $VAR_{P,R}$  para cada valor de  $LBP_{P,R}^{riu2}$  de acuerdo a la siguiente ecuación:

$$LBPV_{P,R}(k) = \sum_{i=1}^M \sum_{j=1}^N w(LBP_{P,R}(i,j), k), \quad k \in [0, K], \quad (3.5)$$

donde

$$w(LBP_{P,R}(i,j), k) = \begin{cases} VAR_{P,R}(i,j), & \text{if } LBP_{P,R}(i,j) = k \\ 0 & \text{en otro caso} \end{cases} \quad (3.6)$$

siendo k la etiqueta máxima de los LBP.

Además de los histogramas de la varianza LBP, se obtiene los histogramas correspondientes al cálculo de los  $LBP_{P,R}^{riu2}$  sobre la capa de interés.

### 3.2.3. Selección de características

Esta etapa consiste en un conjunto de técnicas estadísticas cuyo fin es el análisis simultáneo de las variables extraídas anteriormente para la reducción de la dimensionalidad de dichas características. El objetivo es, del conjunto de las 49 características extraídas en la etapa anterior (excluyendo las características demográficas), seleccionar únicamente aquellas que sean realmente relevantes en términos de independencia entre variables y de dependencia en la relación variable-clase.

Para ello, inicialmente es necesario realizar una normalización de las variables cuantitativas continuas existentes en la matriz de características. Esto es, las variables toman valores cuyos rangos son diferentes; haciendo que una variable tenga más peso por

el simple hecho de tomar valores más altos, no por ser más discriminante. Para normalizar las variables y evitar este error, a cada valor de cada característica se le resta la media de los valores de dicha característica y se divide entre su desviación estándar acorde con lo expuesto en la siguiente ecuación:

$$z = \frac{(x - \bar{x})}{S} \quad (3.7)$$

donde  $x$  es el valor de una característica en concreto,  $\bar{x}$  es la media de los valores que toma dicha característica para todos los sujetos y  $S$  corresponde a la desviación típica.

Cuando las variables han sido normalizadas para que a todas se les otorgue el mismo peso (importancia), se analiza la relación que presenta cada una frente a las dos clases existentes, sujetos de control y sujetos enfermos, en términos de dependencia. Con esto se pretende discernir qué características tienen mayor poder discriminativo. Por ejemplo, una determinada variable  $x$  sería una característica totalmente discriminativa en el caso de que siempre tomase un valor  $A$  en sujetos sanos y otro valor  $B$  para enfermos, siendo  $A \neq B$ .

El primer paso para poder determinar la capacidad discriminativa de una variable es conocer la distribución que sigue. Para ello, se efectúa la “*prueba de Kolmogorov-Smirnov para una muestra*”, este test compara la función de distribución acumulada de una variable con una distribución teórica determinada, como puede ser la normal, la uniforme, la exponencial, etc. En particular, para este TFG, se lleva a cabo un contraste de hipótesis en el que la hipótesis nula,  $H_0$ , defiende que la variable  $x$  sigue una distribución normal de media  $\mu=0$  y desviación estándar  $\sigma=1$ . Por el contrario, la hipótesis alternativa,  $H_1$ , defiende que no hay evidencia significativa de que la variable  $x$  siga una distribución  $N(0,1)$ . Para llevar a cabo dicho contraste de hipótesis se define un nivel de confianza del 99,999%, lo que resulta en un nivel de significación  $\alpha=0,00001$ . Aplicando la prueba K-S se obtiene un p-value, que se compara con el nivel de significación  $\alpha$ , de manera que si el p-value es menor que  $\alpha$ , la variable no sigue una distribución normal y, por tanto, se empleará la mediana para analizar la capacidad discriminativa. Por el contrario, si la hipótesis nula es aceptada, esto indica que la variable sigue una distribución  $N(0,1)$  y, por consiguiente, se hace uso de la media para llevar a cabo el análisis de independencia variable-clase. En la Figura 3.13 se expone un ejemplo de las distribuciones de las 10 primeras características extraídas durante el estudio. Cada distribución (en azul) es comparada con la Campana de Gauss (en rojo), la cual es característica de una distribución  $N(0,1)$ , con el objetivo de comparar visualmente ambas distribuciones.

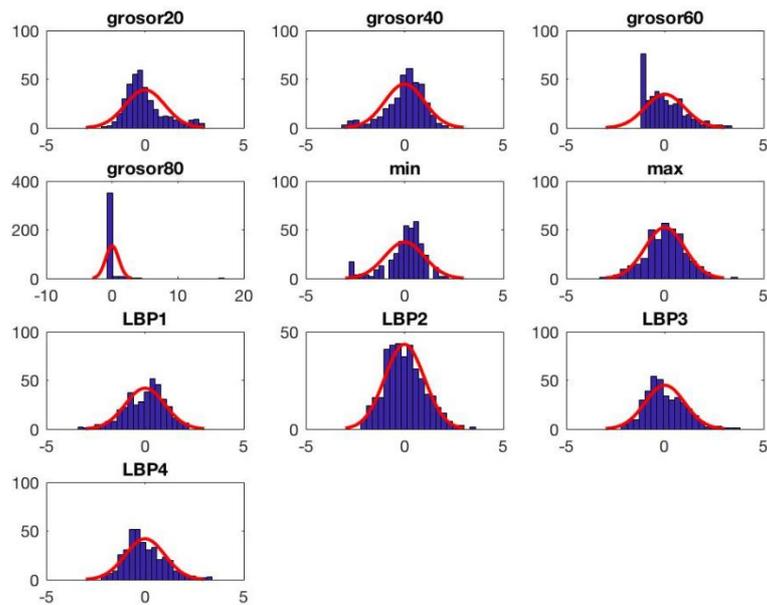


Figura 3.13. Representación de la distribución que siguen las 10 primeras variables y comparación con la distribución normal  $N(0,1)$ .

Como se ha explicado anteriormente, dependiendo del resultado del *K-S test*, se realiza una comparación entre las variables cuantitativas y la clase mediante la media o la mediana. En este TFG, se aborda el problema desde el punto de vista dicotómico, ya que únicamente existen dos categorías, enfermos y sanos. En esta situación, se implementan las siguientes pruebas para determinar el nivel de independencia de cada variable con la clase:

- **T test de Student:** Se aplica en el caso de que la variable bajo estudio siga una distribución  $N(0,1)$ . Con esta prueba paramétrica se determina si existe una diferencia significativa entre las medias de las variables asociadas a cada grupo. Interesa que las medias sean diferentes, lo que indicaría que las variables tomarán distintos valores en función de la clase a la que pertenezcan.
- **Test de Wilcoxon:** Es la versión no paramétrica de la prueba T de Student y se emplea en aquellos casos en que las variables no siguen una distribución normal. En esta prueba, se lleva a cabo una comparación de las medianas de las variables cuantitativas asociadas a cada clase para discriminar cuáles son realmente discriminantes.

En los gráficos expuestos en la Figura 3.14, se puede analizar de forma visual cuáles de las 10 primeras variables tienen mayor o menor poder discriminativo respecto a la clase. Estos gráficos, representan los valores que toma cada variable en función de la clase a la que pertenecen los sujetos, son muy útiles, ya que permiten apreciar a simple vista qué características discriminan mejor que otras. En el caso específico expuesto en la Figura 3.14, las características número 4 y 7 son independientes de la clase, ya que toman valores similares para ambas categorías. Por ello, a la hora de realizar el contraste de hipótesis basado en la independencia variable-clase, se aceptaría la  $H_0$ , que sostiene la igualdad entre las medias o medianas y, por lo tanto, dichas variables serían descartadas del estudio.

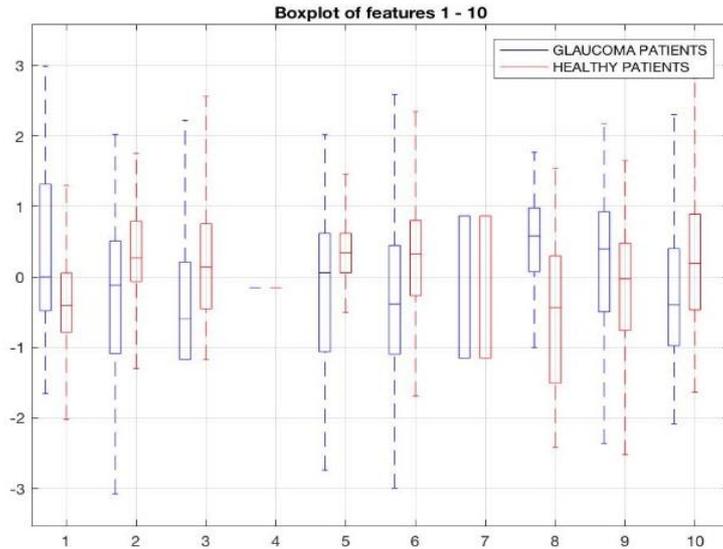


Figura 3.14. El boxplot representa la dependencia de las 10 primeras variables respecto a la clase. En color azul los sujetos con glaucoma y en rojo los sujetos sanos.

El último paso para terminar con la selección de las variables es el estudio de la dependencia entre pares de variables cuantitativas. El objetivo de este cribado es descartar aquellas variables cuya información se encuentra repetida debido a la dependencia que presentan respecto a otras variables. La correlación en valor absoluto es el método que se usa en este estudio para el análisis de la independencia entre pares de variables. Se vuelve a realizar un contraste de hipótesis, en este caso, interesando aceptar la hipótesis nula que mantiene la independencia entre las variables con un nivel de significancia  $\alpha = 0.00001$ . Además del nivel de significación, se define un umbral con valor 0.90 para así descartar las variables que estén correlacionadas en más de un 90% de la información que presentan. Este umbral pretende que las variables que aporten menos de un 10% de información novedosa se descarten, puesto que el resto de información puede resultar útil durante la etapa de clasificación. La matriz de coeficientes de correlación (véase figura 3.15) mide la correlación existente entre las 49 características sometidas a análisis estadístico.

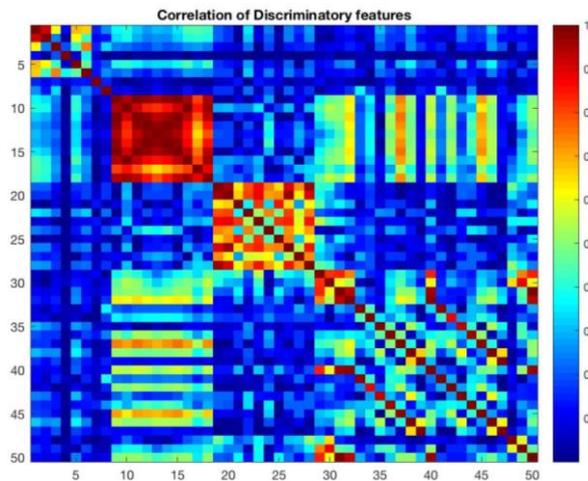


Figura 3.15. Representación visual de la independencia entre pares de variables mediante la matriz de coeficientes de correlación. Las zonas más rojizas corresponden a las de mayor correlación, mientras que las zonas azules representan poca dependencia entre variables.

El resultado del proceso de selección es la reducción de la dimensionalidad de 51 características iniciales a 29 que realmente contienen información valiosa. Esta nueva matriz de 29 columnas de características y 376 filas de observaciones (estudios de sujetos) es la que constituye el input para los algoritmos de clasificación, los cuales deben ser capaces de aprender durante la etapa de entrenamiento, qué combinación de características es óptima a la hora de determinar si un paciente tiene glaucoma o está sano.

### 3.2.4. Partición de los datos

La partición de los datos es una técnica que se utiliza para demostrar que los resultados obtenidos al final del proceso son independientes del subconjunto de datos utilizado para entrenar y testear los modelos de clasificación desarrollados. Consiste en dividir los datos de la base de datos en subconjuntos independientes para las consecutivas fases de entrenamiento y evaluación del modelo; así, usando un subconjunto para entrenar el modelo y otro subconjunto distinto para evaluar su rendimiento, se garantiza la fiabilidad y la robustez de los resultados.

En función del tipo de estudio, existen diferentes técnicas para la partición de datos. Las técnicas de validación cruzada más utilizadas son *hold out*, *k-fold cross validation* y *leave-one-out*. La técnica *holdout* por ejemplo, se caracteriza por realizar una única partición de datos, lo cual no resulta muy robusto porque depende del efecto de la aleatoriedad; *k-fold cross validation* es el que se usa en este trabajo puesto que es más robusto y, por último, *leave-one-out* solo tiene en cuenta una muestra para test y el resto para training, se suele utilizar cuando se tienen pocos estudios y se necesitan bastantes para el entrenamiento. En este TFG, como se ha dicho, se utiliza la técnica de *K-fold cross validation*, que consiste en dividir aleatoriamente los datos de la matriz de características extraídas en *k* subconjuntos balanceados con respecto a las clases, es decir, estos subconjuntos tienen el mismo tamaño de muestras y el mismo número de estudios de cada clase. De esta manera, el modelo es evaluado con una de las particiones *k*, y entrenado con los *k-1* subconjuntos restantes. La partición en subconjuntos ha de hacerse *k* veces, de forma que cada vez el conjunto de prueba esté formado por datos distintos de la base de datos, es decir, todos los subconjuntos han de pasar por el test y por el entrenamiento, en diferentes iteraciones, a fin de garantizar la robustez de los modelos (véase la ecuación 3.8). Una vez se han entrenado los *k* modelos con los distintos conjuntos de entrenamiento, el resultado final se reporta como la media de los *k* valores obtenidos para las diferentes métricas calculadas sobre cada uno de los *k* subconjuntos de test.

$$P_i = \frac{1}{k-1} \sum_{j=1}^k P_j, \forall j \neq i \quad (3.8)$$

En estos modelos de clasificación normalmente existen dos tipos de validación cruzada, externa e interna. Comúnmente, se suelen emplear ambos para asegurar la robustez de los modelos desarrollados. Inicialmente, se realiza una partición externa, tal y como se ha detallado anteriormente, dividiendo el conjunto de datos en *Training Data* y *Test Data* (véase la Figura 3.16). Posteriormente, se lleva a cabo una validación interna

en el subconjunto de entrenamiento, para separarlo a su vez en otros dos subconjuntos: entrenamiento (subconjuntos naranjas de la Figura 3.16) y validación (subconjuntos rosas de la Figura 3.16). El objetivo en este punto es la optimización de los hiperparámetros durante la etapa de entrenamiento evaluando cada uno de los modelos creados con el subconjunto de validación. Una vez se lleva a cabo el proceso de optimización, se hace uso de todo el conjunto *Training Data* para entrenar un clasificador con los hiperparámetros seleccionados. En este estudio, tanto para la validación cruzada *k-fold* externa como interna, se usa  $k=5$ .

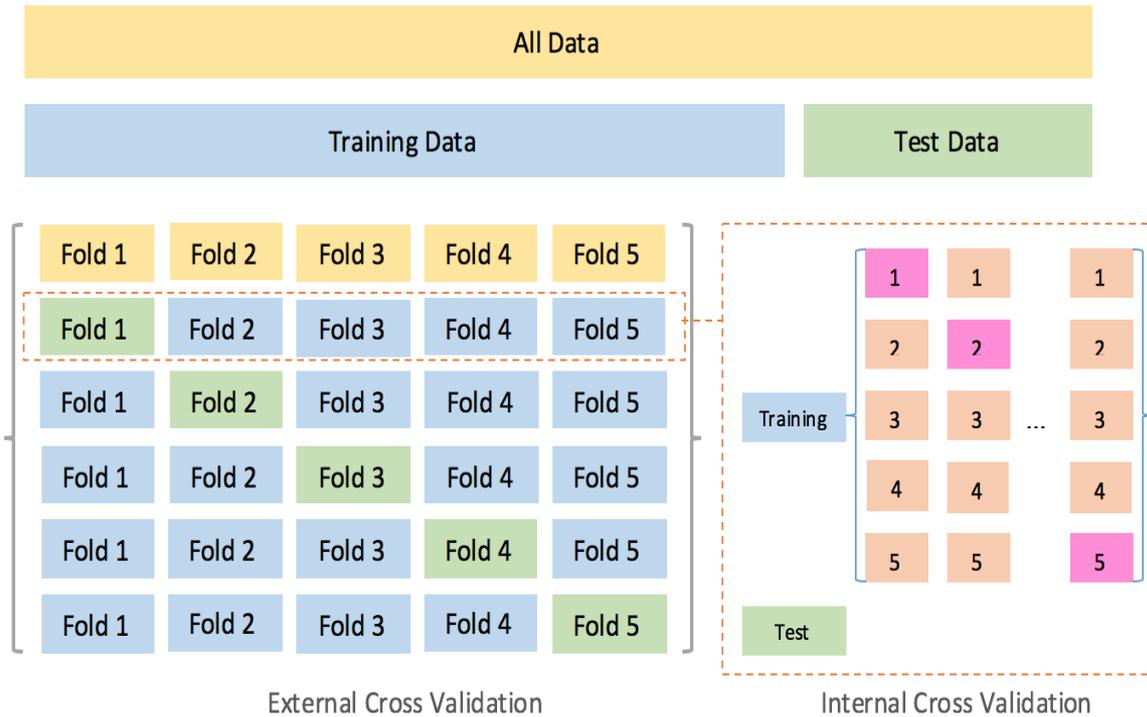


Figura 3.16. Esquema visual de la partición de datos externa e interna según el método de validación cruzada  $k$ -fold con  $k=5$ . En la validación cruzada externa los rectángulos azules representan los datos de *Training* y los verdes los de *Test*. En cuanto a la validación cruzada interna los rectángulos naranjas corresponden a los datos de entrenamiento y los rosas a los de validación.

### 3.2.5. Creación de modelos predictivos

En este TFG se implementan diversas técnicas de clasificación supervisada para la creación de modelos de clasificación orientados a la búsqueda y reconocimiento de patrones en imágenes OCT para el diagnóstico de la enfermedad del glaucoma. La clasificación supervisada permite la construcción de modelos partiendo de objetos con unas características comunes y ya etiquetados en sus respectivas clases, es decir, que cuentan con un *groundtruth*. En la práctica, estos modelos ya entrenados son útiles a la hora de etiquetar nuevos objetos de los que se desconoce la clase a la que pertenecen. Por lo tanto, el objetivo de este proyecto es el desarrollo de modelos de clasificación capaces de predecir la clase de conjuntos de muestras de las que se desconoce su *groundtruth*.

A partir de estas bases, la mayoría de artículos destinados al estudio de la detección del glaucoma mediante parámetros extraídos de las imágenes OCT utilizan métodos de *Machine Learning* como son *Random Forest* [41], *Naïve-Bayes* [42], *Supported Vector Machine* [43] y *K-Nearest Neighbor* [44].

En el caso del presente trabajo, se hace uso de una serie de clasificadores basados en algoritmos de *machine learning* para la detección de la enfermedad del glaucoma, siguiendo lo publicado en la literatura científica. Así, se construyen 5 modelos de clasificación para cada uno de los 5 subconjuntos de entrenamiento generados tras la partición de los datos. Para la construcción de los modelos se hace uso de la aplicación disponible en la plataforma de Matlab *Classification Learner* y tras un breve análisis, se demuestra que el problema de clasificación no es linealmente separable, ya que ningún clasificador basado en ecuación de primer orden proporciona buenos resultados. Es por ello, que se pretende abordar el estudio haciendo uso de tres clasificadores no lineales que son detallados a continuación:

#### - **Support Vector Machine (SVM)**

Este tipo de clasificadores consiste en un conjunto de algoritmos de aprendizaje supervisado cuyo objetivo es encontrar el hiperplano que maximice la distancia de separación entre los datos de las distintas clases, denominado “hiperplano óptimo” (véase la figura 3.17). En primer lugar, se definen diferentes hiperplanos en busca de aquel que maximice la distancia entre las clases. De este modo, las muestras que están etiquetadas con una categoría se encuentran a un lado del hiperplano, y los puntos que están al otro lado del hiperplano pertenecerán a la otra clase. Una vez hallado el hiperplano óptimo, los “vectores soporte” se definen como los puntos de las distintas clases más cercanos al hiperplano óptimo [45].

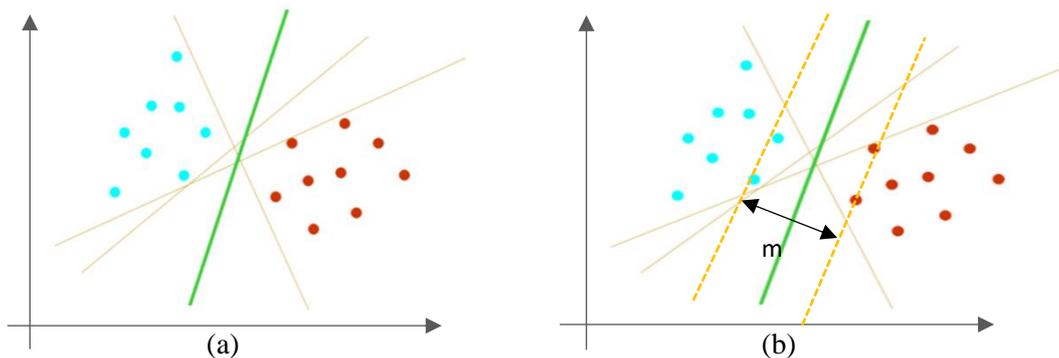


Figura 3.17. Los puntos azules representan los valores de una clase y los puntos rojos los de otra clase. (a) Posibles hiperplanos para la separación de los datos de cada clase, siendo el verde el hiperplano óptimo. (b) Hiperplano óptimo, cuyo margen  $m$  a los vectores de soporte es máximo.

En muchas ocasiones, la búsqueda de un hiperplano es sencillo, ya que las muestras o puntos son linealmente separables. Este método también es robusto frente a los valores atípicos (outliers) de las muestras, ya que el método segrega las clases linealmente ignorando estos outliers, y genera el hiperplano óptimo. Sin embargo, en otros casos, el

conjunto de datos no es linealmente separable, por lo tanto, es necesario hacer uso de una función *kernel* para la transformación del espacio a otro de mayor dimensionalidad en el que los datos sí sean linealmente separables.

La clasificación de los datos de este estudio se aborda desde el punto de vista cuadrático, es decir, se utiliza una función *kernel* polinómica de grado 2, que sigue la fórmula:

$$k(x_i, x_j) = (x_i^T x_j + c)^p \quad (3.9)$$

donde  $c$  es la constante de la función polinomial y  $p$  el grado,  $x_i$  y  $x_j$  son características [46].

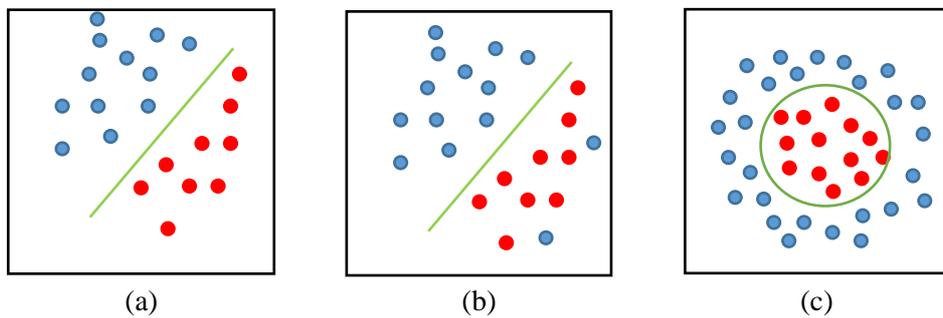


Figura 3.18. (a) Ejemplo de un caso linealmente separable. (b) Ejemplo de un caso linealmente separable con outliers. (c) Ejemplo de un caso no separable linealmente.

Para la clasificación de los datos de este TFG, se hace uso de la herramienta de Matlab *Classification learner* de la *toolbox Statistics and Machine Learning*. Este software entrena modelos para clasificar los datos mediante diferentes clasificadores de aprendizaje automático supervisado. Para llevar a cabo el entrenamiento del clasificador SVM, el conjunto de entrenamiento se subdivide en *training* y *validation* a fin de optimizar en las diferentes iteraciones los parámetros  $C$  y  $\Gamma$  característicos de este tipo de clasificador. También cabe mencionar que se implementa una clasificación basada en la técnica *OneVsOne* (OvO) ya que se trata de un problema de clasificación binario.

### - Perceptrón multicapa

Un perceptrón multicapa (MLP, del inglés - Multilayer Perceptron) es un tipo de red neuronal feedforward (con conexiones hacia delante) que surge por la necesidad de resolución de problemas no separables linealmente [47]. Estos modelos son sobresalientes en el reconocimiento y detección de patrones, según la literatura.

El perceptrón es el modelo matemático más simple de lo que podría ser una neurona biológica, donde la información llega a una neurona, se procesa y genera conocimiento, el cual se transmite a las neuronas colindantes. Las redes neuronales de *machine learning* se pueden comparar con las unidades biológicas del ser humano, es decir las neuronas. Así pues, en la figura 3.19 se muestra la similitud en cuanto a arquitectura entre el elemento básico del perceptrón y la anatomía neuronal biológica. En las neuronas

biológicas los estímulos externos corresponden a las variables de entrada en el perceptrón  $(x_1, x_2, \dots, x_n)$ , la sinapsis que realizan las neuronas entre sí para el intercambio de esos estímulos coinciden con los pesos del perceptrón, el cuerpo celular de la neurona biológica en el perceptrón es el encargado de aplicar la función de agregación y la función de activación y, por último, el axón biológico corresponde a la variable de salida del perceptrón.

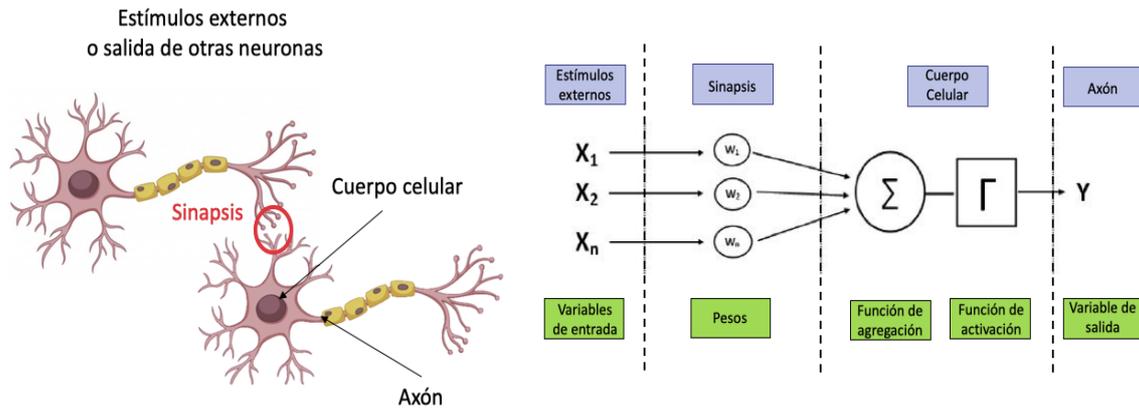


Figura 3.19. Arquitectura básica de una neurona artificial, análoga a la anatomía y fisiología de las neuronas biológicas.

Este tipo de redes están compuestas fundamentalmente por tres capas. La primera es la capa de entrada, corresponde a las variables de entrada al clasificador, por lo tanto, consta de tantas neuronas como características se seleccionan en el estudio, en este caso 29 neuronas. La última capa es la de salida, la cual se compone de tantas neuronas como clases se pretenden predecir; en este caso por tratarse de un problema de clasificación binario, la capa de salida está formada por dos neuronas. Las capas intermedias se denominan capas ocultas, estas se encargan de realizar un procesamiento no lineal de la información recibida. Hay que tener en cuenta que los perceptrones con más de dos capas ocultas son capaces de presentar *overfitting*<sup>2</sup>. Por tanto, el número de capas ocultas y de neuronas en cada capa son parámetros a optimizar.

El algoritmo de los perceptrones multicapa se basa en un modelo de propagación hacia adelante y hacia atrás con el fin de actualizar los distintos pesos y minimizar el error que proporciona la función de pérdida obtenida durante la propagación hacia adelante para cada época (véase figura 3.20). Cada época es un ciclo completo de presentación de los patrones de entrenamiento.

<sup>2</sup> Overfitting. Sobreajuste de un modelo a los datos de entrenamiento provocando el empeoramiento de la capacidad predictiva y el error de validación.

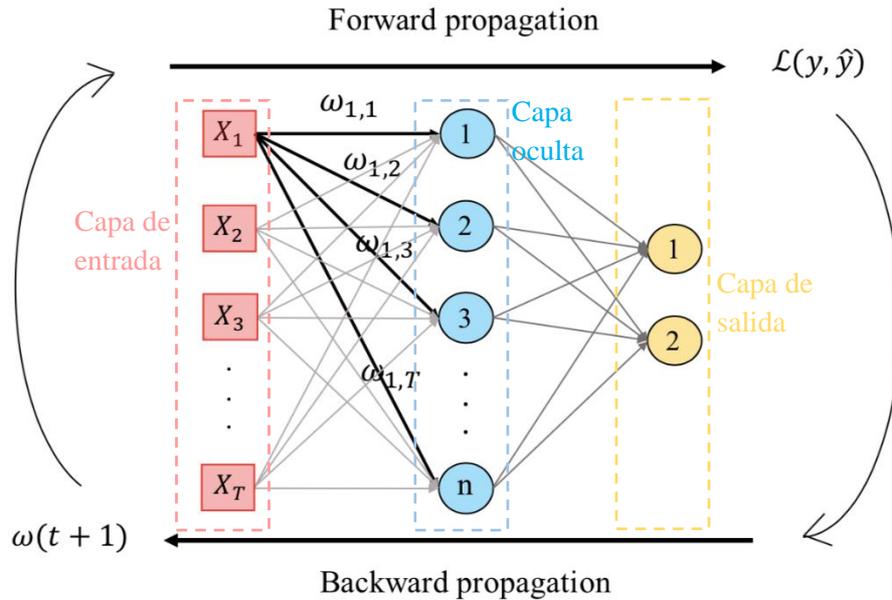


Figura 3.20. Arquitectura de un perceptrón multicapa con una única capa oculta,  $n$  entradas y  $m$  salidas [40].

Mediante la propagación hacia delante, el perceptrón define una relación entre las variables de entrada y las de salida. Para ello, cada neurona aplica una función de activación a la información de entrada, es decir, al sumatorio del producto de las salidas de la capa anterior por sus pesos correspondientes, devolviendo así, una salida que será transmitida a la siguiente capa oculta. Las funciones de activación más comunes para el perceptrón multicapa son la función sigmoideal y la tangente hiperbólica. La activación (salida) de las neuronas de la capa  $c$  se formula así:

$$a_i^c = f\left(\sum_{j=1}^{n_{c-1}} w_{ji}^{c-1} a_j^{c-1} + u_i^c\right) \quad (3.10)$$

donde  $a_j^{c-1}$  son las activaciones de las neuronas de la capa anterior,  $w_{ji}^{c-1}$  los pesos y  $u_i^c$  un bias.

Puesto que el algoritmo de aprendizaje del perceptrón multicapa es supervisado, el objetivo es la modificación de los parámetros de la red de forma que la salida de la misma sea lo más próxima posible a la salida conocida y proporcionada por el supervisor. Dado este hecho, el aprendizaje se enuncia como un problema de minimización de la función error ( $\mathcal{L}(y, \hat{y})$  según la figura 3.20). Existen varias funciones de error o pérdidas usadas para los MLP, las más empleadas suelen ser la de mínimos cuadrados y la función de entropía cruzada (*cross-entropy*).

Aunque se desea minimizar el error total, para realizar el aprendizaje de la red, el procedimiento que se lleva a cabo consiste en la minimización de los errores para cada patrón gracias a la implementación de un optimizador ( $w(t+1)$  según la figura 3.20), que recalcula los pesos en cada época con el objetivo de minimizar el error global [48].

En este trabajo fin de grado, se implementa un MLP con una capa oculta, con la finalidad de evitar el *overfitting* que pueden producir los MLP con dos capas. Durante la etapa de validación en el entrenamiento de la neurona, se optimiza el número de neuronas que comprende dicha capa. Para el aprendizaje, se implementa la técnica de gradiente conjugado escalado, modificando ciertos parámetros que vienen definidos por defecto, estos son la tasa de aprendizaje que se establece en 0.05 y el ratio para disminuir la tasa de aprendizaje con un valor de 0.8. Este optimizador se presenta según la fórmula:

$$w(1 + t) = \alpha w(t) + \eta \alpha \frac{d}{dw(t)} \mathcal{L}(y, \hat{y}), \quad (3.11)$$

donde  $\alpha$  es el momento,  $w(t)$  inicialmente toma valores aleatorios y  $\mathcal{L}(y, \hat{y})$  es la función de pérdidas, en este caso correspondiente a la entropía cruzada que se mide de acuerdo con la fórmula:

$$\mathcal{L}(y, \hat{y}) = - \sum_i y_i \log(\hat{y}_i), \quad (3.12)$$

donde  $y_i$  son los valores deseados e  $\hat{y}_i$  son los valores reales de las etiquetas que devuelve la red [40].

Se modifica el número de épocas de 1000 a 500 y el número de fallos máximos de 6 a 20, de esta forma si durante 20 épocas el algoritmo no es capaz de disminuir el error, se detiene obteniendo los valores de la mejor época. Por otro lado, es necesario modificar la estrategia de separación de datos, ya que la red parte los datos en test, validación y entrenamiento; como ya se ha realizado la validación cruzada externa, se parte de los datos de entrenamiento, por lo tanto, no se necesitan datos de test. Únicamente se realiza una validación cruzada interna, separando datos de entrenamiento (90%) y datos de validación (10%).

En resumen, se implementa una red neuronal feedforward con 29 entradas que se corresponden a las características seleccionadas y una capa oculta, que da lugar a una salida con las 2 categorías que se pretenden clasificar. El número de neuronas de la capa oculta se determina durante la etapa de validación.

#### - **K-Nearest Neighbor**

Este clasificador se basa en el sencillo principio de que las observaciones u objetos se clasifican en función de la clase más frecuente a la que pertenecen sus vecinos más cercanos. Usualmente, se tienen en cuenta más de un vecino, por ello se conoce como clasificación de k-vecinos más cercanos.

En la figura 3.22 se puede apreciar un ejemplo del funcionamiento del algoritmo del clasificador en cuestión. El procedimiento a realizar es el siguiente: en primer lugar, se mapean las características a un espacio n-dimensional, donde se calculan las distancias de los casos ya etiquetados al caso que se pretende clasificar. A continuación, se

seleccionan los K casos más cercanos al nuevo caso, y por último se le asigna a dicho caso la clase más frecuente entre esos K vecinos más próximos [49].

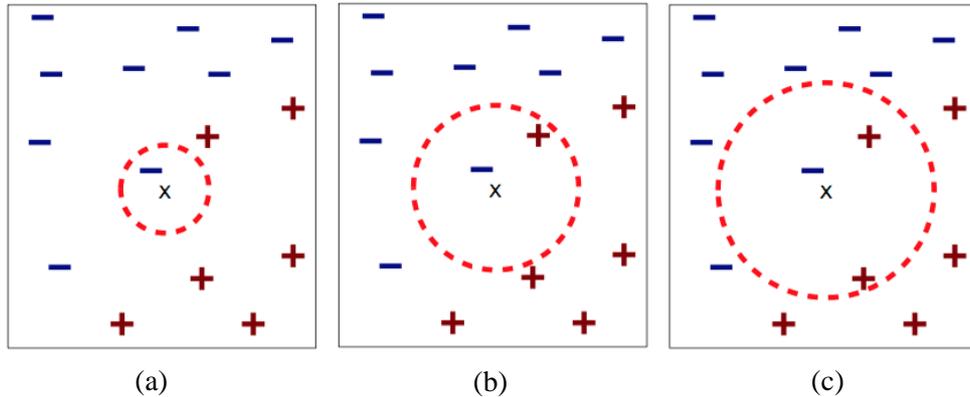


Figura 3.21. Ejemplos de la clasificación con diferentes vecinos. (a) 1-nearest neighbor, (b) 2-nearest neighbor y (c) 3-nearest neighbor, de izquierda a derecha [50].

Los k vecinos más cercanos se definen en función de la distancia métrica, normalmente se usa la distancia euclídea, que se calcula como:

$$d(p, q) = \sqrt{(p - q)^2} \tag{3.13}$$

Otra forma de hacer uso del clasificador KNN es asignando diferentes pesos a los K vecinos seleccionados, de forma que los vecinos más alejados del caso bajo estudio (en términos de distancia euclídea) ponderan menos que los que están más próximos. Esto se implementa mediante la votación ponderada por distancia, es decir, el peso de los K vecinos se determina de forma inversamente proporcional a la distancia de los mismos al caso a clasificar. De esta forma, se asigna una mayor importancia a la clase que presentan los casos más cercanos [51].

Concretamente, para este proyecto se ha empleado el clasificador K-Nearest Neighbor haciendo uso de la técnica de pesos ponderados y utilizando la distancia euclídea como métrica para calcular la diferencia entre cada observación y los K-vecinos seleccionados. Es importante resaltar en este punto que se ha definido K=10 vecinos para determinar la clase correspondiente de cada observación.



# CAPÍTULO 4

## 4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### ÍNDICE DE CONTENIDOS

<b>4.</b>	<b><i>RESULTADOS Y DISCUSIÓN</i></b>	<b>49</b>
<b>4.1.</b>	<b>MÉTRICAS EMPLEADAS</b>	<b>50</b>
<b>4.2.</b>	<b>VALIDACIÓN EN LA ETAPA DE ENTRENAMIENTO</b>	<b>51</b>
<b>4.3.</b>	<b>RESULTADOS EN LA ETAPA DE TEST</b>	<b>54</b>
<b>4.4.</b>	<b>COMPARACIÓN CON EL ESTADO DEL ARTE</b>	<b>55</b>

## 4.1. MÉTRICAS EMPLEADAS

A continuación, se explican las diferentes métricas que se usan para la evaluación de los modelos desarrollados. En primer lugar, se lleva a cabo una primera evaluación en la fase de entrenamiento, ya que se cree conveniente mostrar los resultados obtenidos durante el *cross validation* interno de dicha etapa, porque en función de ello se han conformado los modelos de clasificación definitivos. Durante la etapa de test, las métricas se extraerán al aplicar el conjunto de datos de test, es decir, al realizar la predicción de los modelos ya entrenados [52].

En primer lugar, resulta adecuado conocer los cuatro tipos de solución que puede proporcionar la clasificación:

- 1) Verdadero positivo (VP): la imagen y, por lo tanto, el sujeto es clasificado como glaucomatoso y en realidad sí que presenta dicha patología.
  - 2) Verdadero negativo (VN): el sujeto es clasificado como sano y realmente es sano.
  - 3) Falso positivo (FP): el sujeto es clasificado como glaucomatoso, pero en realidad no presenta glaucoma.
  - 4) Falso negativo (FN): se predice que el sujeto no presenta glaucoma, pero realmente sí que lo padece.
- Sensibilidad o tasa de verdaderos positivos: indica la efectividad del clasificador para identificar verdaderos positivos. Si se considera la clase positiva enfermo y la clase negativa sano, la sensibilidad mide la capacidad que tiene un modelo para predecir un elemento con la clase enfermo que efectivamente es enfermo.

$$\text{Sensibilidad} = \frac{VP}{VP + FN} \quad (4.1)$$

- Especificidad: hace referencia a la capacidad que tiene el clasificador para identificar correctamente a un individuo sano. En el caso binario anterior, la especificidad sería la capacidad del clasificador para identificar un sujeto sano que es sano realmente.

$$\text{Especificidad} = \frac{VN}{VN + FP} \quad (4.2)$$

- Valor predictivo positivo (VPP, del inglés - Predict Positive Value): mide la eficacia de un modelo para predecir resultados positivos. Es decir, la cantidad de etiquetas positivas que se aciertan respecto a las que se han predicho como positivas.

$$VPP = \frac{VP}{VP + FP} \quad (4.3)$$

- Valor predictivo negativo (VPN, del inglés - Predict Negative Value): es la proporción de pacientes sanos que se aciertan respecto al total de pacientes que se etiquetan como sanos. Se estima como el número real de resultados negativos entre el total de sujetos con un resultado negativo en la prueba:

$$VPN = \frac{VN}{VN + FN} \quad (4.4)$$

- Accuracy: es la medida de rendimiento de un modelo más intuitiva e indica la relación entre la observación predicha correctamente y el total de observaciones. Esto es, la accuracy mide la tasa de acierto al etiquetar los sujetos sanos con la clase sano y los enfermos con la clase enfermo.

$$Accuracy = \frac{VP + VN}{VP + VN + FP + FN} \quad (4.5)$$

- AUC (del inglés, *Area Under Curve*): mide el área que se recoge bajo la curva ROC (Receiver Operating Characteristic). Para su comprensión es necesario describir la curva ROC como aquel gráfico que muestra la relación entre la tasa de falsos positivos (False Positive Rate) y de verdaderos positivos (True Positive Rate), con el fin de determinar la capacidad discriminatoria de un clasificador. La Tasa de falsos positivos corresponde al cociente entre falsos positivos y sujetos sanos reales o a la unidad menos la métrica de la especificidad, y la tasa de verdaderos positivos es equivalente a la sensibilidad. El caso ideal sería la unidad, es decir, mejor capacidad de discriminación cuanto mayor sea el área bajo la curva.

$$FPR = \frac{FP}{FP + VN} = 1 - Especificidad \quad (4.6)$$

- F-Score: medida de precisión que tiene un test. Para su cálculo se combinan los valores de precisión y sensibilidad.

$$Precisión = \frac{2 \cdot VPP \cdot Sensibilidad}{VPP + Sensibilidad} \quad (4.7)$$

## 4.2. VALIDACIÓN EN LA ETAPA DE ENTRENAMIENTO

Tal como se explicó en la sección de partición de los datos en el apartado de Metodología, se realiza un *cross validation* externo y otro interno, de forma que, en cada una de las 5 iteraciones de la validación cruzada externa se lleva a cabo a su vez, otra partición del conjunto de entrenamiento en 5 subconjuntos (sub-entrenamiento y validación). Durante la validación cruzada interna, se extraen resultados para cada uno de los 5 conjuntos de validación. En la Figura 4.1 se exponen algunas gráficas y métricas

que se extraen para el primer conjunto de validación con su respectivo conjunto de entrenamiento.

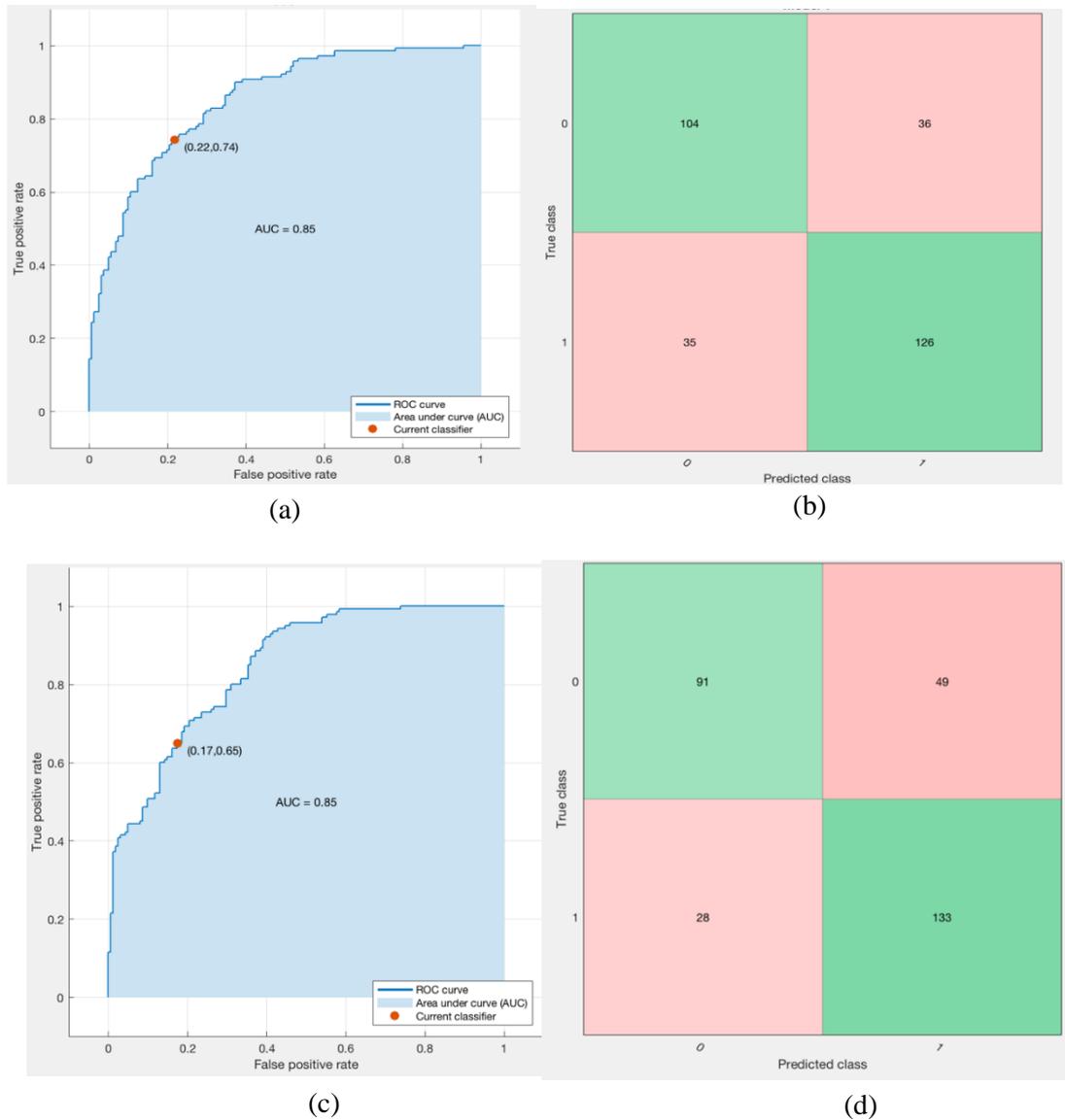


Figura 4.1. (a) Curva ROC y AUC obtenidos en el entrenamiento del modelo SMV cuadrático para el primer conjunto de validación. (b) Matriz de confusión obtenida al realizar la validación cruzada interna del modelo SVM cuadrático. (c) Curva ROC y AUC tras el entrenamiento y la validación interna del clasificador KNN con pesos. (d) Representación de la matriz de confusión obtenida en el entrenamiento del modelo KNN con pesos.

Además de estos dos gráficos obtenidos del entrenamiento de ambos modelos, SVM cuadrático y KNN con pesos, la plataforma *Classification Learner* devuelve un valor de *accuracy* perteneciente a esta validación interna. Para este ejemplo los valores de *accuracy* para SVM cuadrático y KNN con pesos son 76,4% y 74,4%, respectivamente. Esta validación interna se realiza con el propósito de optimizar los hiperparámetros de cada modelo y, así conformar el modelo definitivo para poder llevar a cabo la predicción.

Por ejemplo, en SVM se pretenden optimizar  $C$  y  $\Gamma$ , que son el *BoxConstraint* y el *KernelScale*, respectivamente.

En cuanto a los modelos basados en *Feedforward Neural Network*, es decir, el Perceptrón Multicapa, se procede de forma semejante, ya que para cada una de las 5 iteraciones también se realiza una partición en 5 subconjuntos para entrenar el perceptrón. De esta manera, se entrena el modelo y, mediante la función de pérdidas *cross-entropy*, se determina cuál es el número óptimo de neuronas en la capa oculta definiéndose la arquitectura definitiva de la red acorde con los resultados de esta etapa de entrenamiento. A continuación, (en Figura 4.2) se exponen a modo de ejemplo, algunos resultados cualitativos y cuantitativos que se obtienen para un determinado subconjunto de validación.

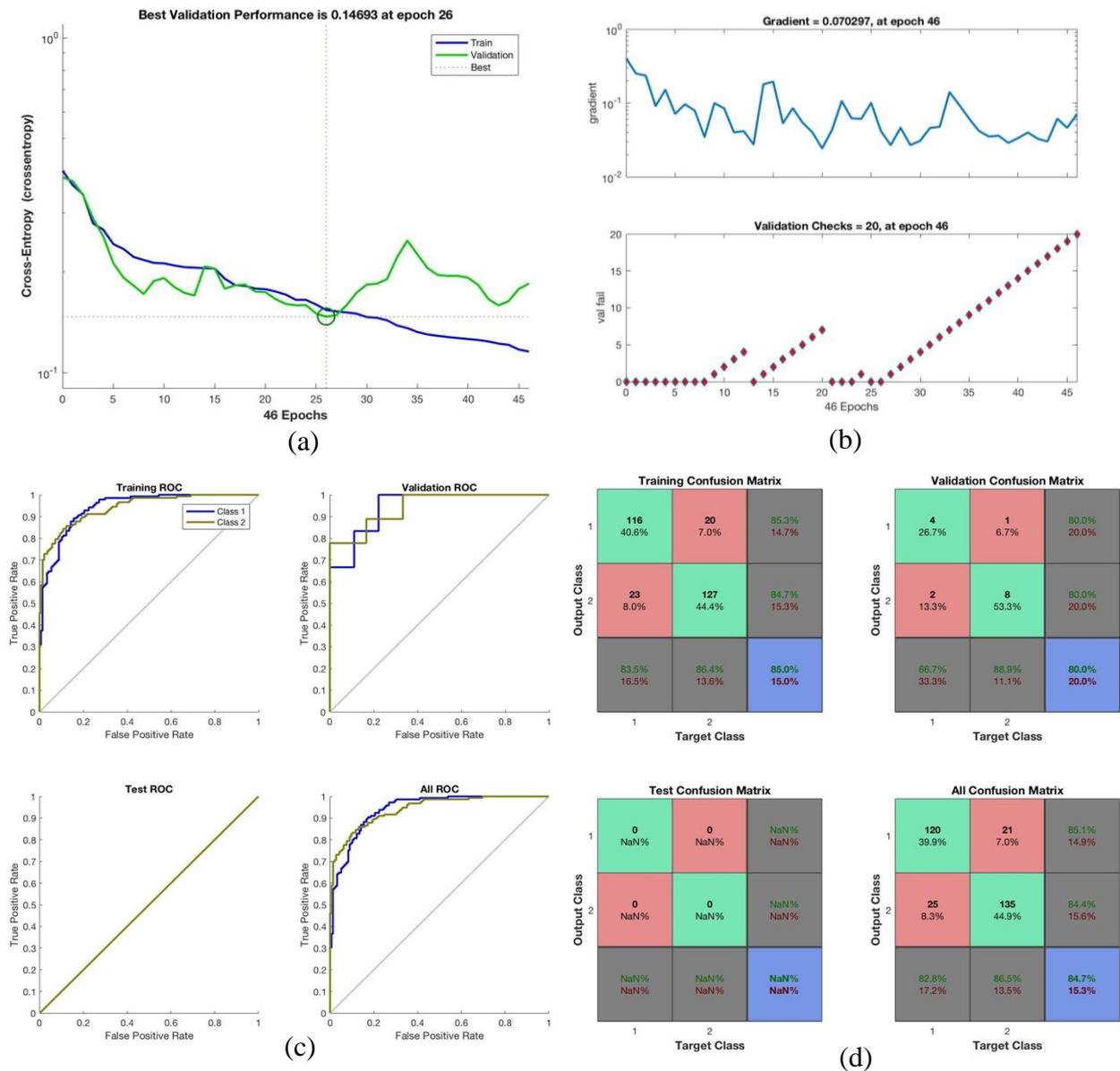


Figura 4.2. Resultados pertenecientes al modelo de perceptrón multicapa con la mejor validación interna durante la primera iteración. (a) Gráfica de evolución de la entropía cruzada (función error) del entrenamiento (azul) y de la validación (verde). (b) Aprendizaje del modelo en función del gradiente y del

número de épocas consecutivas en que el rendimiento de la red se degrada. (c) Curvas ROC del conjunto de entrenamiento y de validación. (d) Matrices de confusión del entrenamiento y de la validación generadas a partir del entrenamiento y validación de la red.

Según los datos proporcionados en la Figura 4.2.a, se puede comprobar que el aprendizaje de la red se detiene en la época 26 siendo la última en la que el modelo mejora sus resultados. Sin embargo, como se define un criterio de parada de 20 épocas y en la época 26 se produce la última mejora, el entrenamiento no se detiene hasta la época 46. En la Figura 4.2.b se representa el gradiente del aprendizaje y el número de épocas que el rendimiento de la red disminuye o aumenta con respecto a la época anterior. Esto es, como en las 20 épocas consecutivas a la época 26 se observa que el rendimiento de la red no mejora con respecto a dicha época, el entrenamiento de la red se detiene, como se ha comentado anteriormente. En la Figura 4.2.(c-d) se reproducen las curvas ROC y las matrices de confusión, en los que los resultados de test no se proporcionan debido a que en esta sección solo se realiza el entrenamiento de los modelos. Esto se debe a que, el perceptrón multicapa por defecto proporciona resultados de entrenamiento, validación y test, pero en este caso el algoritmo es programado manualmente y modificado para agrupar el conjunto de datos únicamente en datos de entrenamiento y de validación. El conjunto de test se define por otro lado, para que solo sea usado en la etapa de predicción y no durante el entrenamiento.

Tras la etapa de validación se obtiene una red neuronal *feedforward* con 29 entradas que se corresponden a las variables seleccionadas, una capa oculta con 19 neuronas y una capa de salida con las 2 categorías que se pretenden clasificar.

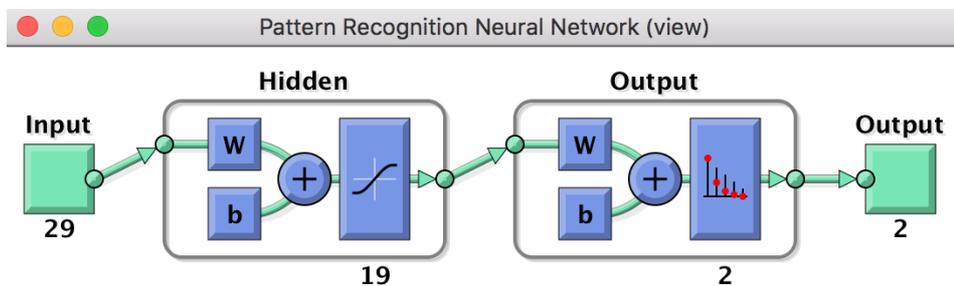


Figura 4.3. Modelo de red neuronal implementado en esta clasificación binaria entre sujetos enfermos y sanos de glaucoma tras la optimización de los parámetros en la etapa de entrenamiento.

### 4.3. RESULTADOS EN LA ETAPA DE TEST

En la etapa de predicción o test se extraen, y se representan, los resultados de la evaluación de los modelos entrenados para cada conjunto de entrenamiento en función del clasificador utilizado. Por último, se comparan las diferentes métricas extraídas para cada clasificador con el objetivo de determinar cuál detecta con mayor fiabilidad la presencia o no de glaucoma en los sujetos.

Como se ha comentado anteriormente, existen 5 modelos entrenados para cada clasificador y 5 conjuntos de test derivados de la validación cruzada externa. Por este motivo, para cada clasificador se obtienen 5 resultados correspondientes a la evaluación de cada uno de los 5 modelos contrastados con sus respectivos conjuntos de test. Así pues, los resultados se expresan, para cada clasificador, en términos de media  $\pm$  desviación estándar para cada una de las métricas definidas anteriormente.

	Q-SVM	W-KNN	MLP
<b>Sensibilidad</b>	0,6988 $\pm$ 0,0686	<b>0,7181 <math>\pm</math> 0,1143</b>	0,6829 $\pm$ 0,0345
<b>Especificidad</b>	<b>0,7721 <math>\pm</math> 0,0411</b>	0,7514 $\pm$ 0,0529	0,7571 $\pm$ 0,0750
<b>Valor Predictivo Positivo</b>	<b>0,7348 <math>\pm</math> 0,0572</b>	0,7232 $\pm$ 0,0560	0,7217 $\pm$ 0,0673
<b>Valor Predictivo Negativo</b>	0,7392 $\pm$ 0,0537	<b>0,7496 <math>\pm</math> 0,0874</b>	0,7227 $\pm$ 0,0426
<b>F-Score</b>	0,7152 $\pm$ 0,0542	<b>0,7175 <math>\pm</math> 0,0734</b>	0,6999 $\pm$ 0,0359
<b>Accuracy</b>	<b>0,7367 <math>\pm</math> 0,0436</b>	0,7343 $\pm$ 0,0597	0,7207 $\pm$ 0,0427
<b>AUC</b>	<b>0,8325 <math>\pm</math> 0,0193</b>	0,8278 $\pm$ 0,0298	0,8157 $\pm$ 0,0447

Tabla 2. Resultados promedio de la clasificación en sujetos sanos y sujetos con glaucoma para las tres técnicas de Machine Learning implementadas.

Como se puede observar, los resultados en términos de medias de los tres clasificadores son muy similares. Sin embargo, se contempla que las redes neuronales del perceptrón multicapa presentan unos resultados ligeramente por debajo en comparación con las técnicas Q-SVM y W-KNN. Entre estos dos últimos métodos de clasificación Q-SVM presenta unos resultados levemente mejores frente al clasificador W-KNN, en cuanto a la clasificación entre sujetos sanos y enfermos se refiere.

#### 4.4. COMPARACIÓN CON EL ESTADO DEL ARTE

En primer lugar, es esencial tener en cuenta que la comparación de los resultados obtenidos en el presente trabajo con respecto a los trabajos de clasificación de glaucoma realizados por otros autores es compleja y subjetiva. Esto se debe a los procedimientos que presentan cada uno de los autores en sus estudios. Existen estudios que se centran en

diferentes parámetros de la capa de fibras nerviosas para la clasificación, otros que combinan dichos parámetros con otros extraídos de otras técnicas de imagen (perimetría o imagen de fondo de ojo), y por supuesto, los resultados también dependerán del dispositivo usado para la obtención de las imágenes OCT y la calidad de la base de datos. De todos modos, en la Tabla 3 se pone de manifiesto la comparación de los resultados obtenidos en este trabajo con los obtenidos por otros autores en sus estudios.

<b>Métrica</b>	<b>Goldbaum et al. (2002)</b>	<b>Bizios et al. (2010)</b>	<b>Barella et al. (2013)</b>	<b>Vidotti et al. (2013)</b>	<b>Método propuesto</b>
<b>Sensibilidad</b>	0,670		0,649	0,629	0,6988 ± 0,0686
<b>Especificidad</b>	0,790		0,491	0,8	0,7721 ± 0,0411
<b>Accuracy</b>					0,7367 ± 0,0436
<b>AUC</b>	0,922 ± 0,015	0,977 ± 0,019	0,877 ± 0,0670	0,795 ± 0,082	0,8325 ± 0,0193
<b>Número de parámetros</b>	53	17	23	17	29

Tabla 3. Comparación de los resultados obtenidos en la clasificación con otros estudios del estado del arte.

En [53], los autores realizan un estudio para determinar qué clasificador de *machine learning* es más preciso, mediante datos de perimetría automatizada estándar y de edad de 345 sujetos. Los datos obtenidos de este estudio son similares a los del método propuesto, ya que se utiliza una base de datos de tamaño similar a la de este trabajo y solo una prueba diagnóstica, la perimetría, al igual que la OCT en este TFG, aunque el clasificador recibe como inputs casi el doble de características que nuestro método propuesto.

En [54], se expone la comparación de los clasificadores SVM y ANN (Artificial Neural Networks) para el rendimiento en el diagnóstico del glaucoma según diferentes parámetros de entrada referentes a la capa RNFL. Los inputs de los modelos son características de grosor de diferentes cuadrantes y sectores de 90 sujetos sanos y 62 glaucomatosos, para ello es necesario un mapa de grosor. En lo que respecta a este estudio, se demuestra que las características de grosor en función de los diferentes cuadrantes y sectores de las imágenes OCT circumpapilares son muy discriminantes gracias al resultado de AUC obtenido, pero no se presentan valores de sensibilidad y especificidad, algo muy relevante en estudios de este calibre.

En [55] investigan la precisión diagnóstica de varios clasificadores de aprendizaje automático utilizando un total de 23 parámetros entre espesores de la capa de fibras nerviosas extraídos de imágenes OCT y mediciones en el nervio óptico de imágenes de fondo de ojo de 103 sujetos, además de varias características demográficas como sexo y edad y pruebas médicas que determinan el campo visual, la presión intraocular, etc. El método propuesto en este trabajo presenta una sensibilidad y una especificidad mayores, lo que puede indicar la mejora a los modelos de la adicción de las características de textura.

Por último, el modelo propuesto es comparable con el estudio realizado en [56], en el que 62 pacientes glaucomatosos y 48 sanos se sometieron a estudios de OCT de cuyas imágenes se extraen 17 parámetros de grosores de la capa RNFL para su estudio. La sensibilidad y AUC obtenidos en este estudio mediante los clasificadores de aprendizaje automático son mínimamente inferiores a los obtenidos en el modelo propuesto.

En el presente estudio, se observa que los valores de sensibilidad son mejorados con respecto a estudios anteriores, posiblemente gracias a la implementación de características de textura en la capa de fibras nerviosas. Esto supone el comienzo de una nueva línea de investigación en el campo de la OCT para el diagnóstico de la enfermedad del glaucoma.



# CAPÍTULO 5

## 5. CONCLUSIÓN Y LÍNEAS FUTURAS

### ÍNDICE DE CONTENIDOS

5.	<i>CONCLUSIÓN Y LINEAS FUTURAS</i>	59
5.1.	CONCLUSIONES	60
5.2.	LIMITACIONES Y LÍNEAS FUTURAS	61

## 5.1. CONCLUSIONES

En primer lugar, se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica de la anatomía y fisiología ocular relacionada con la enfermedad del glaucoma, así como de las bases y principios que sigue la tecnología OCT, la principal técnica por imagen para el diagnóstico de dicha enfermedad. Además, se ha realizado una exhaustiva revisión de la literatura para conocer el estado del arte y las líneas actuales de investigación en cuanto a clasificación de imágenes OCT para el diagnóstico del glaucoma se refiere.

También se ha trabajado sobre la base de datos de imágenes OCT proporcionada por la clínica *Oftalvist* a fin de convertir los archivos entregados en imágenes con un formato idóneo para su análisis y extracción de parámetros de ellas. Haciendo uso de la plataforma *Spectralis Heidelberg Engineering* se ha llevado a cabo la segmentación semiautomática de las distintas capas de la retina. Una vez se dispone de la segmentación de las capas de interés de la retina, se han tenido en cuenta determinados criterios de exclusión para eliminar del estudio algunos sujetos, con el objetivo de que el estudio sea fiable. Cabe destacar que los criterios de exclusión se han definido en base a una segmentación incorrecta, a la falta de algún parámetro y a la adquisición de las muestras en el caso de que no correspondan con un estudio circumpapilar de la retina. El resultado final de la preparación de esta base de datos es una estructura con los datos demográficos y las imágenes circulares (circumpapilares) originales y segmentadas de cada paciente de la base de datos.

Tras haber obtenido la base de datos final con la que se puede trabajar, se ha implementado una extracción de características combinando los datos demográficos de los pacientes con diferentes características del grosor de la capa RNFL y descriptores de textura aplicados sobre dicha capa. De esta forma, se ha extraído una matriz compuesta por X pacientes (filas) y Z características (columnas) con la que se pretende encontrar patrones capaces de determinar de forma automática si un paciente es sano o si, por el contrario, presenta glaucoma.

En este punto, es importante señalar que se ha llevado a cabo un proceso de *feature selection* mediante un análisis estadístico completo, a fin de seleccionar para el estudio únicamente aquellas características que realmente sean discriminantes respecto a la clase e independientes entre ellas. Finalmente, se ha obtenido una matriz de 29 características que constituyen los inputs del clasificador durante la etapa de aprendizaje.

A partir de dichas características seleccionadas, se han implementado técnicas de validación cruzada *k-fold* para la partición de los datos en subconjuntos para el entrenamiento y para el test. Se ha realizado tanto una partición interna como una externa, ambas en 5 subconjuntos de datos, de manera que, en cada una de las 5 iteraciones, 4 subconjuntos han sido utilizados para entrenar un modelo y 1 para evaluarlo. De esta forma, se puede concluir que se ha evitado el efecto de la aleatoriedad de los datos y, por tanto, los modelos desarrollados son robustos y sus resultados, fiables.

Tras la aplicación de las técnicas de validación cruzada, se ha hecho uso de tres tipos de clasificadores ampliamente utilizados en la literatura para abordar el aprendizaje supervisado de los modelos de predicción. En particular, se han utilizado: Un clasificador SVM con kernel cuadrático, un KNN con pesos y un MLP con una capa oculta.

Por último, se ha llevado a cabo la evaluación del rendimiento de los modelos de clasificación entrenados y la comparación de los mismos. Para ello, se han empleado las siguientes métricas: sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo, F-Score, *accuracy* y AUC. Dichos resultados han demostrado que las técnicas de *machine learning* haciendo uso de los clasificadores SVM y KNN son relativamente buenas para este estudio, sobre todo utilizando el clasificador SVM con kernel cuadrático que, a pesar de la reducida base de datos de la que se dispone, proporciona unos valores considerablemente altos para todas las figuras de mérito utilizadas. También se ha llevado a cabo una comparación de los resultados obtenidos con respecto a los publicados por otros autores en el estado del arte. No obstante, dicha comparación no es directa ni objetiva debido a los distintos procedimientos y bases de datos que cada autor utiliza para su estudio.

En resumen, en este TFG se ha logrado diseñar y desarrollar un sistema de clasificación automática de sujetos sanos y enfermos de glaucoma, a partir del estudio de la capa RNFL en imágenes OCT circumpapilares.

### 5.2. LIMITACIONES Y LÍNEAS FUTURAS

La principal limitación de este trabajo ha sido la reducida base de datos de la que se ha dispuesto para el aprendizaje de los clasificadores. Una base de datos más amplia podría dar lugar a mejores resultados de rendimiento de los modelos, tanto en la etapa de entrenamiento como en la de test. Otra de las limitaciones respecto a la base de datos es la ausencia de datos adicionales a las imágenes OCT y a las características demográficas, como podrían ser los datos del campo visual y de la presión intraocular de los sujetos. Estas características junto con las imágenes OCT son las utilizadas por los especialistas en sus diagnósticos y, por lo tanto, sería realmente conveniente poder entrenar los clasificadores con la combinación de todas ellas.

De cara a estudios posteriores, resultaría interesante el estudio del adelgazamiento de la capa de células ganglionares, ya que diversos autores como [57] comparan la capacidad diagnóstica de los parámetros de grosor de la capa de células ganglionares (GCL) con los de la capa de fibras nerviosas (RNFL), concluyendo que algunos parámetros de ambas capas tienen similar capacidad diagnóstica, por lo que quizás en su conjunto podrían realizar diagnósticos más fiables y precoces. Para ello, sería de gran utilidad que la plataforma *Spectralis* fuera capaz de realizar la segmentación semiautomática de las 10 capas de la retina en las imágenes OCT circumpapilares, ya que se trata de las imágenes que tienen mayor reproducibilidad en cuanto a grosor de las capas se refiere. Por consiguiente, la principal línea de futuro reside en la adquisición de una base de datos

más amplia que cuente no solo con un número mayor de sujetos etiquetados con imágenes OCT circumpapilares, sino también con un informe completo de parámetros de interés como el campo visual y la presión intraocular. Otro de los objetivos primordiales pasaría por ser capaces de identificar la capa GCL y extraer características a partir de ella, ya que, en combinación con las variables ya obtenidas sobre la capa RNFL en este proyecto, los resultados podrían mejorar considerablemente.

Por otro lado, sería de gran interés y ayuda para los profesionales la posible segmentación automática de las capas de la retina, sin la necesidad de plataformas como *Spectralis* para ello. A pesar de que la segmentación que proporciona esta plataforma es relativamente buena, existen muchos aspectos que mejorar, ya que se necesita de una segmentación muy precisa para llevar a cabo estudios como el propuesto en este trabajo.

Entrando más en detalle sobre los métodos implementados, es posible encontrar otros enfoques que puedan proporcionar resultados mejores, como, por ejemplo, técnicas de *Deep Learning*, siendo interesante en líneas futuras abordar este mismo problema desde este punto, en lugar de haciendo uso de técnicas de *hand-driven learning*.

## BIBLIOGRAFÍA

- [1] J. G. Valverde, G. Fatti, and A. A. López, “Rastreo de glaucoma basado en detección guiada por imágenes , análisis automático de imágenes y telemedicina,” pp. 1–4.
- [2] T. G. Project and V. C. Ltd, “GALAHAD-Consortium,” 2018. [Online]. Available: <https://galahad-project.eu/consortium/>.
- [3] “Proyecto GALAHAD,” Valencia, 2017.
- [4] S. S. e I. y A. de Q. i Ministerio de Sanidad and A. S. de Catalunya, “Guía de Práctica Clínica sobre Glaucoma de Ángulo Abierto,” pp. 1–108, 2017.
- [5] G. R. Foundation, “Datos y estadísticas sobre el glaucoma.” [Online]. Available: <https://www.glaucoma.org/es/datos-y-estadisticas-sobre-el-glaucoma.php>. [Accessed: 25-May-2019].
- [6] I. I. Bussel, G. Wollstein, and J. S. Schuman, “OCT for glaucoma diagnosis, screening and detection of glaucoma progression,” *Br. J. Ophthalmol.*, vol. 98, no. SUPPL. 2, 2014.
- [7] G. An *et al.*, “Comparison of Machine-Learning Classification Models for Glaucoma Management,” *J. Healthc. Eng.*, vol. 2018, 2018.
- [8] Gafas.es, “ANATOMÍA DEL OJO HUMANO.” [Online]. Available: <https://www.gafas.es/asesoramiento/anatomia-ojo-humano>. [Accessed: 28-Jun-2019].
- [9] C. E. Willoughby, D. Ponzin, S. Ferrari, A. Lobo, K. Landau, and Y. Omid, “Anatomy and physiology of the human eye: Effects of mucopolysaccharidosis disease on structure and function - a review,” *Clin. Exp. Ophthalmol.*, vol. 38, no. SUPPL. 1, pp. 2–11, 2010.
- [10] L. Garcia, “Cámara anterior, posterior y vítrea,” 2014. [Online]. Available: <https://es.slideshare.net/linitaleightoon/cmara-47219579>. [Accessed: 30-Jun-2019].
- [11] C. Wikipedia, “Órgano de la vista en el ser humano,” 2007. [Online]. Available: [https://es.wikipedia.org/wiki/Ojo\\_humano](https://es.wikipedia.org/wiki/Ojo_humano). [Accessed: 06-Jun-2019].
- [12] F. Zambrano, “Retina,” 2016. .
- [13] J. D. Reynolds and S. E. Olitsky, “Pediatric retina,” *Pediatr. Retin.*, pp. 1–462, 2011.
- [14] H. Kolb, N. Ralph, and F. Eduardo, “Webvision: The Organization of the Retina and Visual System [Internet].,” p. 1995, 1995.
- [15] INOF, “Diagnóstico y tratamiento de enfermedades de la mácula,” 2017. [Online]. Available: <https://inof.es/diagnostico-y-tratamiento-de-enfermedades-de-la-macula/>. [Accessed: 06-Jun-2019].

- [16] S. Kingman, “Glaucoma is second leading cause of blindness globally.,” *Bull. World Health Organ.*, vol. 82, no. 11, pp. 887–888, 2004.
- [17] B. M. Braunger, R. Fuchshofer, and E. R. Tamm, “The aqueous humor outflow pathways in glaucoma: A unifying concept of disease mechanisms and causative treatment,” *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, vol. 95, pp. 173–181, 2015.
- [18] M. I. Rizzo *et al.*, “Glaucoma: recent advances in the involvement of autoimmunity,” *Immunol. Res.*, vol. 65, no. 1, pp. 207–217, 2017.
- [19] Y. M. Perera, I. I. P. Díaz, and I. I. G. Álvarez, “Fisiología trabecular y glaucoma de ángulo abierto,” *Rev. Cuba. Oftalmol.*, vol. 25, pp. 458–466, 2012.
- [20] R. N. Weinreb *et al.*, “Primary open-angle glaucoma,” 2016.
- [21] Instituto Superior Ocular, “¿Qué es el glaucoma ocular?,” 2018. [Online]. Available: <https://institutosuperiorocular.com/para-ver-bien/salud/que-es-el-glaucoma-ocular>.
- [22] A. K. Ungar, G. Wollstein, and J. S. Schuman, *Optical coherence tomography in glaucoma*. 2012.
- [23] E. R. Peña, “Fotónica y técnicas de interpretación aplicadas al diagnóstico de patologías cardiovasculares y dermatológicas,” 2017.
- [24] C. Griño García-Pardo, F. Lugo Quintás, M. León, S. Ligerero, J. Ruiz-Moreno, and J. Montero Moreno, “Tomografía de Coherencia Óptica (OCT) Funcionamiento y utilidad en patología macular,” *Artículos Científicos*, no. I, pp. 12–14, 2008.
- [25] S. A. Díaz, “SOCT Copernicus,” 2008. [Online]. Available: <https://www.slideshare.net/sealdioftal/oct-presentation>. [Accessed: 06-Jul-2019].
- [26] Qvvision, “OCT: ¿Necesito dilatarme la pupila?,” 2015. [Online]. Available: <https://www.qvvision.es/blogs/javier-martinez/2015/12/13/oct-necesito-dilatarme-la-pupila/>. [Accessed: 15-Jul-2019].
- [27] J. M. Sanchez, “Tomografía de coherencia óptica. Técnicas avanzadas en aplicaciones clínicas de la fisiología ocular,” *Febrero, 2015*, 2015.
- [28] M. R. Hee *et al.*, “Optical Coherence Tomography of the Human Retina,” 2015.
- [29] K. Chauhan, P. Chauhan, A. Sudhalkar, K. Lad, and R. Gulati, “Data Mining Techniques for Diagnostic Support of Glaucoma using Stratus OCT and Perimetric Data,” *Int. J. Comput. Appl.*, vol. 151, no. 8, pp. 34–39, 2016.
- [30] H. Muhammad *et al.*, “Hybrid Deep Learning on Single Wide-field Optical Coherence tomography Scans Accurately Classifies Glaucoma Suspects,” *J. Glaucoma*, vol. 26, no. 12, pp. 1086–1094, 2017.
- [31] N. Anantrasirichai, A. Achim, J. E. Morgan, I. Erchova, and L. Nicholson, “SVM-based texture classification in Optical Coherence Tomography,” *Proc. - Int. Symp. Biomed. Imaging*, pp. 1332–1335, 2013.
- [32] S. N. Arthur *et al.*, “Reproducibility and agreement in evaluating retinal nerve fibre layer thickness between Stratus and Spectralis OCT,” *Eye*, vol. 25, no. 2, pp. 192–

200, 2011.

- [33] Universidad de Sevilla and Escuela Superior de Ingenieros, “Capítulo 5: Caracterización de Texturas. Métodos Estadísticos Basados en la Transformada Wavelet,” pp. 17–29.
- [34] J. Ríos-Díaz, J. J. Martínez-Payá, M. E. Del-Baño-Aledo, A. De-Groot-Ferrando, and R. Pérez-Llanes, “Análisis discriminante del patrón textural ecográfico con matrices de concurrencia como nueva herramienta para el estudio del tendón,” *Fisioterapia*, vol. 33, no. 4, pp. 157–165, 2011.
- [35] Universidad Nacional de La Plata and M. Presutti, “LA MATRIZ DE COCURRENCIA EN LA CLASIFICACIÓN MULTIESPECTRAL : TUTORIAL PARA LA ENSEÑANZA DE MEDIDAS TEXTURALES EN CURSOS DE GRADO UNIVERSITARIO . Miriam Presutti In this work a tutorial to teach textural measures in satellite imagery is presented , as p,” 2004.
- [36] G. Zhao and M. Pietikäinen, “Dynamic Texture Recognition Using Local Binary Patterns with an Application to Facial Expressions,” pp. 1–14, 2007.
- [37] L. Liu, L. Zhao, Y. Long, G. Kuang, and P. Fieguth, “Extended local binary patterns for texture classification,” *Image Vis. Comput.*, vol. 30, no. 2, pp. 86–99, 2012.
- [38] T. Ojala, M. Pietikäinen, and T. Mäenpää, “Multiresolution Gray Scale and Rotation Invariant Texture Classification with Local Binary Patterns,” *Lect. Notes Comput. Sci. (including Subser. Lect. Notes Artif. Intell. Lect. Notes Bioinformatics)*, vol. 1842, pp. 404–420, 2000.
- [39] M. Pietikäinen, T. Ojala, and Z. Xu, “Rotation-invariant texture classification using feature distributions,” *Pattern Recognit.*, vol. 33, no. 1, pp. 43–52, 2000.
- [40] G. García, A. Colomer, and V. Naranjo, “First-stage prostate cancer identification on histopathological images: Hand-driven versus automatic learning,” *Entropy*, vol. 21, no. 4, 2019.
- [41] U. R. Acharya, S. Dua, X. Du, V. Sree S, and C. K. Chua, “Automated diagnosis of glaucoma using texture and higher order spectra features,” *IEEE Trans. Inf. Technol. Biomed.*, vol. 15, no. 3, pp. 449–455, 2011.
- [42] B. N. Kumar, R. P. Chauhan, and N. Dahiya, “Detection of Glaucoma Using Image Processing Techniques: A Critique,” *Semin. Ophthalmol.*, vol. 33, no. 2, pp. 275–283, 2018.
- [43] Z. Burgansky-Eliash *et al.*, “Optical coherence tomography machine learning classifiers for glaucoma detection: A preliminary study,” *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.*, vol. 46, no. 11, pp. 4147–4152, 2005.
- [44] S. J. Kim, K. J. Cho, and S. Oh, “Development of machine learning models for diagnosis of glaucoma,” *Libr. J.*, vol. 139, no. 19, pp. 45–49, 2014.
- [45] C.-C. Chang and C.-J. Lin, “LIBSVM: A Library for Support Vector Machines,” pp. 1–39, 2001.

- [46] G. A. BETANCOURT, “LAS MÁQUINAS DE SOPORTE VECTORIAL (SVMs),” *Sci. Tech.*, no. 27, pp. 67–72, 2005.
- [47] N. Sánchez Anzola, “Máquinas de soporte vectorial y redes neuronales artificiales en la predicción del movimiento USD/COP spot intradiario,” *Odeon*, no. 9, p. 113, 2016.
- [48] J. F. C. GARCÍA, “Fundamentos Para La Implementación De Red Neuronal Perceptrón Multicapa Mediante Software,” p. 142, 2006.
- [49] A. Moujahid, I. Inza, and P. Larrañaga, “Clasificadores K-NN,” pp. 1–8, 2017.
- [50] R. Agrawal, “K-Nearest Neighbor for Uncertain Data,” *Int. J. Comput. Appl.*, vol. 105, no. 11, pp. 13–16, 2014.
- [51] P. Cunningham and S. J. Delany, “K -Nearest Neighbour Classifiers,” *Mult. Classif. Syst.*, no. May, pp. 1–17, 2007.
- [52] K. J. Van Stralen, V. S. Stel, J. B. Reitsma, F. W. Dekker, C. Zoccali, and K. J. Jager, “Diagnostic methods I: Sensitivity, specificity, and other measures of accuracy,” *Kidney Int.*, vol. 75, no. 12, pp. 1257–1263, 2009.
- [53] M. H. Goldbaum *et al.*, “Comparing machine learning classifiers for diagnosing glaucoma from standard automated perimetry,” *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.*, vol. 43, no. 1, pp. 162–169, 2002.
- [54] D. Bizios, A. Heijl, J. L. Hougaard, and B. Bengtsson, “Machine learning classifiers for glaucoma diagnosis based on classification of retinal nerve fibre layer thickness parameters measured by Stratus OCT,” *Acta Ophthalmol.*, vol. 88, no. 1, pp. 44–52, 2010.
- [55] K. A. Barella, V. P. Costa, V. Gonçalves Vidotti, F. R. Silva, M. Dias, and E. S. Gomi, “Glaucoma diagnostic accuracy of machine learning classifiers using retinal nerve fiber layer and optic nerve data from SD-OCT,” *J. Ophthalmol.*, vol. 2013, 2013.
- [56] V. G. Vidotti *et al.*, “Sensitivity and specificity of machine learning classifiers and spectral domain OCT for the diagnosis of glaucoma,” *Eur. J. Ophthalmol.*, vol. 23, no. 1, pp. 61–69, 2013.
- [57] J. C. Mwanza *et al.*, “Diagnostic performance of optical coherence tomography ganglion cell-inner plexiform layer thickness measurements in early glaucoma,” *Ophthalmology*, vol. 121, no. 4, pp. 849–854, 2014.





## II. Presupuesto

### Índice del presupuesto

<b>1. PRESUPUESTOS PARCIALES</b>	<b>ii</b>
<b>1.1. Coste de mano de obra</b>	<b>ii</b>
<b>1.2. Coste de las herramientas hardware</b>	<b>ii</b>
<b>1.3. Coste de las herramientas software</b>	<b>iii</b>
<b>2. PRESUPUESTO TOTAL</b>	<b>iv</b>

# 1. PRESUPUESTOS PARCIALES

Los trabajos de este calibre implican el empleo de recursos con coste asociado. Por ello, en este apartado se detallan los costes económicos que conlleva la realización del proyecto. Los presupuestos parciales se desglosan en tres diferentes grupos: coste de mano de obra, coste de las herramientas de hardware y coste de las herramientas de software.

## 1.1. Coste de mano de obra

En la cuantificación de costes de recursos humanos para el desarrollo de este trabajo final de grado es necesario el conocimiento de la remuneración de cada participante, así como la estimación en horas que cada uno de ellos emplea en dicha tarea. Por tanto, se tiene en cuenta la contribución de: D<sup>a</sup> Valery Naranjo Ornedo (tutora del proyecto), D. José Gabriel García Pardo (cotutor del trabajo) y D<sup>a</sup>. Sandra Moreno Peramo (alumna y autora del proyecto).

Descripción	Uds.	Cantidad	Precio unitario (€/h)	Coste imputable (€)
Catedrática de universidad	h	30	42	1.260,00
Doctorando	h	30	17,2	516
Estudiante	h	300	12,5	3.750,00
<b>TOTAL</b>				<b>5.526,00 €</b>

Tabla 1. Presupuesto para el coste de mano de obra

## 1.2. Coste de las herramientas hardware

En este apartado se detallan los presupuestos parciales correspondientes a los recursos hardware empleados en la realización del proyecto. Dado que dichas herramientas no son adquiridas específicamente para este trabajo, se tiene en cuenta el periodo de amortización y el intervalo amortizado de cada una de ellas. En la tabla 2 se calcula el coste que supone el uso del equipo personal, mientras que en la tabla 3 se especifica el coste del uso del servidor del grupo de investigación CVBLab.

Descripción	Cantidad	Coste unitario (€) sin IVA	Período de amortizaciones (meses)	Intervalo amortizado (meses)	Coste imputable (€) sin IVA
<b>MacBook Pro</b> (Retina 13 pulgadas, principios de 2015) <b>Procesador</b> 2,7 GHz intel Core i5 <b>Memoria</b> 8 GB 1867 MHz DDR3	1	1400,00	72	8	155,56
<b>TOTAL</b>					<b>155,56</b>

Tabla 2. Coste del uso del equipo personal.

Descripción	Cantidad	Coste unitario (€) sin IVA	Período de amortizaciones (meses)	Intervalo amortizado (meses)	Coste imputable (€) sin IVA
<b>Procesador</b> intel Core™ i7-4790K @4 GHz	1 u	344,00	48	1	7,17
<b>Disco SSD</b> de 250 GB	1u	77	48	1	1,60
<b>TOTAL</b>					<b>8,77</b>

Tabla 3. Coste del uso del servidor del grupo CVB Lab.

Descripción	Coste imputable
<b>MacBook Pro</b> (Retina 13 pulgadas, principios de 2015) <b>Procesador</b> 2,7 GHz intel Core i5 <b>Memoria</b> 8 GB 1867 MHz DDR3 <b>Disco de arranque</b> Macintosh HD <b>Gráficos</b> Intel Iris Graphics 6100 1536 MB <b>Número de serie</b> C02S7916FVH5	155,56
Servidor computación CVB Lab	8,77
<b>TOTAL</b>	<b>164,33 €</b>

Tabla 4. Descomposición de los costes de hardware.

### 1.3. Coste de las herramientas software

En este apartado se calculan los presupuestos correspondientes a las licencias de software necesarias para el desarrollo del trabajo.

Descripción	Cantidad	Coste unitario (€) sin IVA	Período de amortizaciones (meses)	Intervalo amortizado (meses)	Coste imputable (€) sin IVA
Matlab R2018a	1	800,00	12	8	533,33
Neural Network Toolbox	1	100,00	12	8	66,67
Statistics and Machine Learning Toolbox	1	100,00	12	8	66,67
Heidelberg Eye Explorer (HEYEXTM)	1	2100,00	12	8	1400,00
Microsoft Office 365	1	149	12	8	99,33
<b>TOTAL</b>					<b>2166,01</b>

Tabla 5. Descomposición de los costes de software.

## 2. PRESUPUESTO TOTAL

El presupuesto total del proyecto corresponde a la suma de los presupuestos parciales calculados anteriormente. Además, hay que tener en cuenta los porcentajes de gastos generales (13%) y de beneficio industrial (6%) y el IVA del 21%.

<b>CAPÍTULOS</b>	<b>IMPORTE (€)</b>
1. Coste de mano de obra	5.526,00
2. Coste de las herramientas hardware	164,33
3. Coste de las herramientas software	2166,01
<b>PRESUPUESTO DE EJECUCIÓN DE MATERIAL</b>	<b>7.856,34</b>
13% de gastos generales	1021,32
6% de beneficio general	471,38
<b>SUMA</b>	<b>9.349,04</b>
21% de IVA	1.963,30
<b>PRESUPUESTO TOTAL</b>	<b>11.312,34 €</b>

Tabla 6. Cálculo del presupuesto de ejecución por contrata.

El presupuesto de ejecución por contrata asciende a la cantidad de ONCE MIL TRESCIENTOS DOCE CON TREINTA Y CUATRO.

