



Distribución de microaneurismas, hemorragias y exudados duros según la clasificación de retinopatía diabética en pacientes con diabetes

Eugeni García Curto

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

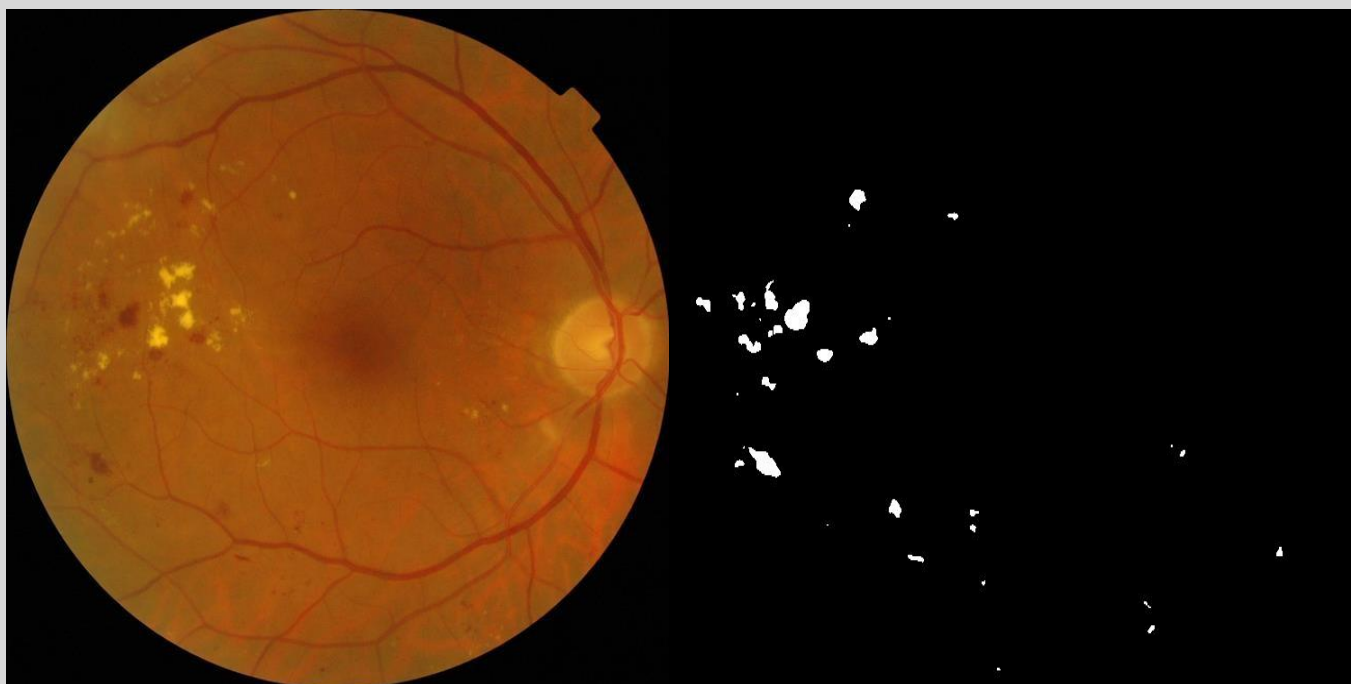
WARNING. Access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.



**UNIVERSITAT
ROVIRA i VIRGILI**

**Distribución de microaneurismas, hemorragias y
exudados duros según la clasificación de retinopatía
diabética en pacientes con diabetes**

Eugeni García Curto



TESIS DOCTORAL

2024

Eugeni García Curto

Distribución de microaneurismas, hemorragias y exudados duros según la clasificación de retinopatía diabética en pacientes con diabetes

TESIS DOCTORAL

Dirigida por el Dr. Pere Romero Aroca, Dr.

Marc Baget Benaldiz, Dra. Aïda Valls Mateu.

Departamento de Medicina y Cirugía.



UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

REUS 2024

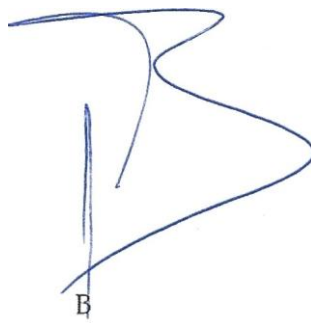
FAIG CONSTAR que aquest treball, titulat “Distribució de microaneurismes, hemorràgies i exudats durs segons la classificació de la retinopatía diabètica en pacients amb diabetis”, que presenta Eugeni García Curto per a l’obtenció del títol de Doctor, ha estat realitzat sota la meva direcció al Departament Medicina i cirurgia d’aquesta universitat.

HAGO CONSTAR que el presente trabajo, titulado “Distribución de microaneurismas, hemorragias y exudados duros según la clasificación de la retinopatía diabética en pacientes con diabetes”, que presenta Eugeni García Curto para la obtención del título de Doctor, ha sido realizado bajo mi dirección en el Departamento Medicina y cirugía de esta universidad.

I STATE that the present study, entitled “Distribution of Microaneurysms, Hemorrhages and Hard exudates in Accordance with the Grading of Diabetic Retinopathy of Diabetes Patients”, presented by Eugeni Garcia Curto for the award of the degree of Doctor, has been carried out under my supervision at the Department of Medicine and Surgery of this university.

Reus, 22 de Novembre de 2024.

Los directores de la tesis doctoral



Aïda
Valls
Mateu
- DNI
39710
134J
(TCAT)
2024.1
1.21
14:52:30
+01'00'

Dr. Pere Romero-Aroca. Dr. Marc Baget Benaldiz Dra. Aïda Valls Mateu

Agradecimientos

Esta tesis comenzó con la propuesta del DR Pere Romero para hacer investigación sobre inteligencia artificial aplicada a la oftalmología, tema muy relacionado con mi carrera Ingeniería Biomédica y muy en auge en el mercado.

En primer lugar, quería agradecer a mis directores de tesis, Dr Pere Romero y al Dr Marc Baget, por la ayuda y horas dedicadas al proyecto, por ser los primeros en contar conmigo, por su apoyo incondicional y lecciones como por hacerme sentir desde el primer momento como en casa en el servicio de oftalmología.

Agradecer también al Dr Xavier Correig, mi tutor durante la carrera por brindarme su ayuda constantemente y realizar de la primera promoción de Ingeniería Biomédica un éxito con creces.

Obviamente también agradecer a todo el Servicio de Oftalmología, por ser grandes profesionales y formar ese gran grupo tanto familiar como profesional, especialmente al Sr Cristian Morente por esas innumerables conversaciones y lecciones que me hicieron verle como un gran amigo.

Gracias a la Dr Aida Valls, al Dr Antonio Moreno y al Dr Jordi Pascual por dejarme realizar la tesis bajo sus instalaciones brindándome todo tipo de ayuda y aprender de su especialidad, sin ellos todo el trabajo práctico no hubiera sido posible.

Muchas gracias a mis padres y hermanos, por ser el pilar fundamental de mi vida, por ejemplo de superación y esfuerzo que representan.

Difusión de resultados

Artículo en revista

1. Romero-Aroca, P., Garcia-Curto, E., Pascual-Fontanilles, J., Valls, A., Moreno, A., & Baget-Bernaldiz, M. (2024). [Distribution of Microaneurysms and Hemorrhages in Accordance with the Grading of Diabetic Retinopathy in Type 2 Diabetes Patients.](#) *Diagnostics*, 14(14), 1547. DOI: 10.3390/diagnostics14141547.

Abreviaturas

IA: Inteligencia Artificial

DL: Deep Learning

RD: Retinopatía Diabética.

RDP: Retinopatía Diabética Proliferativa.

ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study.

MA: Microaneurismas.

HM: Hemorragias.

EX: Exudados.

EMCS: Edema macular clínicamente significativo.

AGF: Angiografía Fluoresceínica.

OCT: Tomografía de coherencia óptica.

CNN: Convolutional Neural Network.

GSC: Gated Skip Connection.

SAT: Multi-scale Attention.

ASPP: Atrous Spatial Pyramid Pooling.

MSN: Multi-scale Attention.

ReLU: Rectified Linear Unit.

LezioSeg: Eye lesions Segmenting Utilizing Hybrid MultiScale Attention Modules.

JVN: Josli Vision Network

NM: Campo no midriático.

ANOVA: Analysis of variance.

Índice de figuras.

Figura 1. Primera a la izquierda retinografía única, segunda en el centro retinografía según modelo JOSLIN, tercera a la derecha modelo 7 retinografías según ETDRS.

Figura 2. Cribado mediante dos retinografías, según técnica EURODIAB

Figura 3. Cribado mediante una sola retinografía

Figura 4. Microaneurismas.

Figura 5. Bucles y arrosariamiento venoso

Figura 6. AMIR y bucle venoso, en un paciente con retinopatía diabética severa

Figura 7. Neovasos en papila.

Figura 8. Tejido fibrogial alrededor de los neovasos en las arcadas vasculares.

Figura 9. Oftalmoscopia directa.

Figura 10. Lente de no contacto de 90 dioptrías.

Figura 11. A la izquierda un retinógrafo convencional y a la derecha una cámara no midirática.

Figura 12. Comparación entre las imágenes observadas bajo retinografía, oftalmoscopia indirecta y oftalmoscopia directa según el campo de visión retiniano obtenido

Figura 13. En el ojo derecho la papila está a la derecha, en el ojo izquierdo está a la izquierda.

Figura 14. Localización de los principales elementos anatómicos del fondo de ojo a tener en cuenta en la exploración del fondo de ojo.

Figura 15. Estructura de la mácula.

Figura 16. Esquema de actuación en el cribado de retinopatía diabética utilizado por los autores (Las imágenes de personas o equipos corresponden a los autores).

Figura 17. Arquitectura de Lezioseg network.

Figura 18. Los mapas de características crean la salida de ASPP.

Figura 19. Arquitectura de GSCs.

Figura 20. Arquitectura de SATs.

Figura 21. Esquema del diagrama de la red MSN para la segmentación de exudados en retinografías

Figura 22. rejilla de ETDRS aplicada en el ojo derecho de un paciente, centrada en la fóvea, se indican los 4 cuadrantes que serán estudiados.

Figura 23. Anatomía de la macula.

Figuras 24 y 25. NR: Neurosensorial retina, RPE: Retinal pigment epithelium.
Línea IS/OS o elipsoide: inner segment / outer segment dels fotoreceptors. Línea ELM: external limiting membrane

Índice de tablas.

Tabla 1. Comparación de las diferentes clasificaciones de retinopatía diabética.

Tabla 2. Clasificación de la RD según el National Guidelines on Screening for Diabetic Retinopathy.

Tabla 3. Definición de cada una de las partes en que se compone la mácula.

Tabla 4. Número de imágenes en cada nivel de clasificación de la retinopatía diabética.

Tabla 5. Clasificación de las imágenes de la base de datos MIRADATASET, de retinopatía diabética según MESSIDOR.

Tabla 6. muestra de imágenes analizadas de la base de datos MESSIDOR y de la base de datos MIRADATABASE.

Tabla 7. Comparación entre el nivel de gravedad de la enfermedad de la retinopatía clínica diabética en la clasificación internacional (CI) y el nivel de la escala de gravedad del Estudio de tratamiento temprano de la retinopatía diabética (ETDRS).

Tabla 8. distribución de la media de los microaneurismas por cuadrantes del dataset MESSIDOR.

Tabla 9. Resultados de la comparación T de Student entre RDL, RDM y RDS (cuadrante superior).

Tabla 10. Resultados de la comparación T de Student entre RDL, RDM y RDS (cuadrante temporal).

Tabla 11. Resultados de la comparación T de Student entre RDL, RDM y RDS (cuadrante nasal).

Tabla 12. Resultados de la comparación T de Student entre RDL, RDM y RDS (cuadrante inferior).

Tabla 13. Resultados de la prueba T de Student para la comparación de cuadrantes retinianos (RDL).

Tabla 14. Resultados de la prueba T de Student para la comparación de cuadrantes retinianos (RDM).

Tabla 15. Resultados de la prueba T de Student para la comparación de cuadrantes retinianos (RDS).

Tabla 16. Estudio de las medias de las hemorragias Dataset MESSIDOR.

Tabla 17. Resultados de la comparación T de Student entre RDL, RDM y RDS (cuadrante superior).

Tabla 18. Resultados de la comparación T de Student entre RDL, RDM y RDS (cuadrante temporal).

Tabla 19. Resultados de la comparación T de Student entre RDL, RDM y RDS (cuadrante nasal).

Tabla 20. Resultados de la comparación T de Student entre RDL, RDM y RDS (cuadrante inferior).

Tabla 21. Resultados de la prueba T de Student para la comparación de cuadrantes retinianos (RDL).

Tabla 22. Resultados de la prueba T de Student para la comparación de cuadrantes retinianos (RDM).

Tabla 23. Resultados de la prueba T de Student para la comparación de cuadrantes retinianos (RDS).

Tabla 24. Distribución de las medias de los Microaneurismas Dataset Hospital Universitari Sant Joan.

Tabla 25. Resultados de la comparación T de Student entre RDL, RDM y RDS (cuadrante superior).

Tabla 26. Resultados de la comparación T de Student entre RDL, RDM y RDS (cuadrante temporal).

Tabla 27. Resultados de la comparación T de Student entre RDL, RDM y RDS (cuadrante nasal).

Tabla 28. Resultados de la comparación T de Student entre RDL, RDM y RDS (cuadrante inferior).

Tabla 29. Resultados de la prueba T de Student para la comparación de cuadrantes retinianos (RDL).

Tabla 30. Resultados de la prueba T de Student para la comparación de cuadrantes retinianos (RDM).

Tabla 31. Resultados de la prueba T de Student para la comparación de cuadrantes retinianos (RDS).

Tabla 32. Distribución de las medias de las hemorragias del Dataset Hospital Universitari Sant Joan.

Tabla 33. Resultados de la comparación T de Student entre RDL, RDM y RDS (cuadrante superior).

Tabla 34. Resultados de la comparación T de Student entre RDL, RDM y RDS (cuadrante temporal).

Tabla 35. Resultados de la comparación T de Student entre RDL, RDM y RDS (cuadrante nasal).

Tabla 36. Resultados de la comparación T de Student entre RDL, RDM y RDS (cuadrante inferior).

Tabla 37. Resultados de la prueba T de Student para la comparación de cuadrantes retinianos (RDL).

Tabla 38. Resultados de la prueba T de Student para la comparación de cuadrantes retinianos (RDM).

Tabla 39. Resultados de la prueba T de Student para la comparación de cuadrantes retinianos (RDS).

Tabla 40. Resultados utilizando la base de datos MESSIDOR

Tabla 41. Resultados utilizando la base de datos MIRADASTASET

Tabla 42. Distribución de la media de los exudados duros según cuadrante y tipo de retinopatía diabética.

Tabla 43. Resultados de la comparación T de Student entre RDL, RDM y RDS (cuadrante temporal).

Tabla 44. Resultados de la comparación T de Student entre RDL, RDM y RDS (cuadrante superior).

Tabla 45. Resultados de la comparación T de Student entre RDL, RDM y RDS (cuadrante inferior).

Tabla 46. Resultados de la prueba T de Student para la comparación de cuadrantes retinianos (RDL).

Tabla 47. Resultados de la prueba T de Student para la comparación de cuadrantes retinianos (RDM).

Tabla 48. Medias de los exudados duros según tipo de retinopatía diabética y cuadrante.

Tabla 49. Resultados del análisis ANOVA y comparaciones post-hoc de los diferentes grupos de retinopatía (No, Leve, Moderada, Severa) en cuadrante temporal.

Tabla 50. Resultados del análisis ANOVA y comparaciones post-hoc de los diferentes grupos de retinopatía (No, Leve, Moderada, Severa) en cuadrante nasal.

Tabla 51. Resultados del análisis ANOVA y comparaciones post-hoc de los diferentes grupos de retinopatía (No, Leve, Moderada, Severa) en cuadrante superior.

Tabla 52. Resultados del análisis ANOVA y comparaciones post-hoc de los diferentes grupos de retinopatía (No, Leve, Moderada, Severa) en cuadrante inferior.

Tabla 53. Comparación post-hoc (ANOVA) entre cuadrantes retinianos (Temporal, Nasal, Superior, Inferior) en RDL.

Tabla 54. Comparación post-hoc (ANOVA) entre cuadrantes retinianos (Temporal, Nasal, Superior, Inferior) en RDM.

Tabla 55. estudio con el test ANOVA de las diferencias de las medias de los exudados duros.

Tabla 56. Medias de los exudados duros según tipo de retinopatía diabética y cuadrante

Tabla 57. Resultados de la comparación T de Student entre RDL, RDM y RDS (cuadrante temporal).

Tabla 58. Resultados de la comparación T de Student entre RDL, RDM y RDS (cuadrante nasal).

Tabla 59. Resultados de la comparación T de Student entre RDL, RDM y RDS (cuadrante superior).

Tabla 60. Resultados de la prueba T de Student para la comparación de cuadrantes retinianos (RDS).

Tabla 61. Resultados de la prueba T de Student para la comparación de cuadrantes retinianos (RDM).

Tabla 62. Resultados de la prueba T de Student para la comparación de cuadrantes retinianos (RDL).

Tabla 63. Medias de los exudados duros ANOVA, según tipo de retinopatía diabética y cuadrante.

Tabla 64. Resultados del análisis ANOVA y comparaciones post-hoc de los diferentes grupos de retinopatía (No, Leve, Moderada, Severa) en cuadrante temporal.

Tabla 65. Resultados del análisis ANOVA y comparaciones post-hoc de los diferentes grupos de retinopatía (No, Leve, Moderada, Severa) en cuadrante nasal.

Tabla 66. Resultados del análisis ANOVA y comparaciones post-hoc de los diferentes grupos de retinopatía (No, Leve, Moderada, Severa) en cuadrante superior.

Tabla 67. Resultados del análisis ANOVA y comparaciones post-hoc de los diferentes grupos de retinopatía (No, Leve, Moderada, Severa) en cuadrante inferior.

Tabla 68. Comparación post-hoc (ANOVA) entre cuadrantes retinianos (Temporal, Nasal, Superior, Inferior) en RDS.

Tabla 69. Comparación post-hoc (ANOVA) entre cuadrantes retinianos (Temporal, Nasal, Superior, Inferior) en RDM.

Tabla 70. Comparación post-hoc (ANOVA) entre cuadrantes retinianos (Temporal, Nasal, Superior, Inferior) en RDS.

Tabla 71. Distribución de los microaneurismas y hemorragias y análisis ANOVA

Tabla 72. Análisis mediante T de Student de la distribución de microaneurismas y hemorragias según cuadrantes

Tabla 73. Estudio ANOVA de la distribución de exudados según cuadrantes.

ÍNDICE

Contenido

Agradecimientos	IX
Difusión de resultados	XI
Abreviaturas	XII
Índice de figuras	XIV
Índice de tablas	XVI
ÍNDICE	XXIII
RESUMEN	XXX
INTRODUCCIÓN	37
Justificación de la tesis	38
REVISIÓN TEMÁTICA	40
1. Sumario	41
2. Retinopatía Diabética	42
2.1. Epidemiología	43
2.2. Diagnóstico de retinopatía diabética	44
2.3. Signos de retinopatía diabética	46
2.3.1. Microaneurismas.....	47
2.3.2. Hemorragias retinianas.....	48
2.3.3. Exudados blandos.....	49
2.3.4. Exudados duros.....	49
2.3.5. Anomalías venosas.....	49
2.3.6. Anomalías microvasculares retinianas.....	50
2.3.7. Neovasos.....	51
2.3.8. Lesiones de la retinopatía diabética a nivel macular.....	53
3. Clasificación de la retinopatía diabética	55
4. Edema macular diabético	58
5. Evaluación clínica de la retinopatía diabética: oftalmoscopia, biomicroscopia y retinografía no midriática	62
6. Anatomía del polo posterior	67
7. Variantes del fondo de ojo, debidas a artefactos	73
7.1. Variantes normales del fondo de ojo	74
7.2. Papila del nervio óptico	75
7.3. Cambios del fondo de ojo con la edad	75

8. Cribado de la retinopatía diabética.....	77
8.1. Evidencia de la utilidad de la cámara no midriática.....	78
8.2. Efecto de la dilatación pupilar en la efectividad de la CNM	79
8.3. Efecto del número de retinografías realizadas en la efectividad de la CNM	80
9. Detección de la retinopatía diabética mediante cribado de los pacientes	
diabéticos.	82
9.1. Cribado de retinopatía diabética en Estados Unidos	82
9.2. Cribado de retinopatía diabética en Europa.	83
9.3. Cribado de retinopatía diabética en España.	84
9.3.1. Circuito de cribado de retinopatía diabética utilizado por los programas. ...	85
9.3.2. Impacto de la implantación de los programas de cribado en la diabetes	
mellitus.	86
10. Sistema de lectura automáticos.....	88
10.1. Construcción del modelo	89
10.2. Training de los algoritmos.....	89
10.3. Validación de los algoritmos.....	90
10.4. Testado de los algoritmos	90
HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	92
MATERIAL Y MÉTODOS.....	96
1. Diseño del estudio	97
2. Construcción del sistema de lectura	97
2.1. Red de codificadores	99
2.2. Cuello de la red.....	100
2.3. Red de decodificadores.....	100
2.4. Conexiones de salto de puerta (GSC).....	101
2.5. Mecanismo de Atención Multiescala (SAT)	102
2.6. Módulo multi-escala al inicio.	103
2.6.1. Capa de codificación (Encoder).....	104
2.6.2. Capa de decodificación (Decoder).....	105
3. Descripción de la base de datos.....	106
3.1. MESSIDOR DATABASE	106
3.2. MIRA DATABASE.....	107
3.2.1. Medida de la muestra y potencia del estudio	109

4. Clasificación de la Retiopatía diabética.	111
5. Métodos de análisis de las imágenes.	115
5.2. Anatomía de la macula	116
6. Análisis estadístico.	119
7. Aspectos éticos y legales.	120
RESULTADOS	122
1. Estudio de las medias de los microaneurismas y hemorragias del dataset MESSIDOR	125
1.1 Evaluación clínica de la media de microaneurismas en MESSIDOR: comparación estadística mediante T de Student	125
1.1.1. Comparación de la media de microaneurismas en posición vertical según el tipo de retinopatía diabética (MESSIDOR)	127
1.1.2. Comparación de la media de microaneurismas en posición horizontal según el tipo de retinopatía diabética (MESSIDOR)	130
1.1.3. RESUMEN DEL ESTUDIO DE LOS MICROANEURISMAS	133
1.2 Evaluación clínica de la media de hemorragias en MESSIDOR: comparación estadística mediante T de Student	134
1.2.1 Comparación de la media de las hemorragias en posición vertical según el tipo de retinopatía diabética y cuadrantes (MESSIDOR)	135
1.2.2 Comparación de la media de las hemorragias en posición horizontal según el tipo de retinopatía diabética y cuadrantes (MESSIDOR)	138
1.2.3 RESUMEN DEL ESTUDIO DE LAS HEMORRAGIAS	142
2 Estudio de las medias de los microaneurismas y hemorragias del dataset HUSJ	143
3.3. Evaluación clínica de la media de microaneurismas del HUSJ: comparación estadística mediante T de Student	143
3.3.1. Comparación de las media de microaneurismas en posición vertical según tipo de RD y cuadrantes (HUSJ)	145
3.3.2. Comparación de las medias de microaneurismas en posición horizontal según los tipos de retinopatía diabética y cuadrantes (HUSJ)	148
3.3.3. RESUMEN DEL ESTUDIO DE LOS MICROANEURISMAS	151
3.4. Evaluación clínica de la media de hemorragias del dataset HUSJ: comparación estadística mediante T Student	152
3.4.1. Comparación de las medias de hemorragias en posición vertical según el tipo de retinopatía diabética y por cuadrantes (HUSJ)	153

3.4.2.	Comparación de la media de hemorragias en posición horizontal según el tipo de retinopatía diabética y entre cuadrantes (HUSJ)	156
3.4.3.	RESUMEN DEL ESTUDIO DE LAS HEMORRAGIAS.....	159
4	Evaluación clínica de la media de hemorragias y microaneurismas en MESSIDOR i HUSJ: comparación estadística mediante ANOVA.....	160
4.	Estudio de exudados en dataset HUSJ	165
4.1.	Evaluación clínica de la media de exudados del HUSJ: comparación estadística mediante T de Student	165
4.1.1.	Comparación de la media de exudados en posición vertical según el tipo de RD y cuadrantes (HUSJ).....	166
4.1.2.	Comparación de la media de exudados en posición horizontal según tipo de RD y cuadrantes (HUSJ).....	169
4.1.3.	RESUMEN DEL ESTUDIO DE LOS EXUDADOS DUROS	171
4.2	Evaluación clínica de la media de exudados en HUSJ de los exudados duros: comparación estadística mediante ANOVA	173
4.2.1.	Comparación media de lo exudados en posición vertical según tipos de RD y cuadrantes (HUSJ).....	173
4.2.2.	Comparación de la media de exudados en posición horizontal según el tipo de RD y cuadrantes (HUSJ).....	178
4.2.3.	Resumen del estudio de los exudados duros	182
5.	Estudio de exudados en dataset MESSIDOR.....	183
5.1.	Evaluación clínica de la media de exudados en MESSIDOR: comparación estadística mediante T de Student	183
5.1.1.	Comparación de la media de exudados en posición vertical según el tipo de RD y cuadrantes (MESSIDOR)	184
5.1.2.	Comparación de la media de exudados en posición horizontal según el tipo de RD y cuadrantes (MESSIDOR).....	187
5.2.	Evaluación clínica de la media de exudados en MESSIDOR: comparación estadística mediante ANOVA	190
5.2.1.	Comparación de la media de exudados en posición vertical según el tipo de RD y cuadrantes (MESSIDOR).	191
5.2.2.	Comparación de la media de exudados en posición horizontal según el tipo de RD y cuadrantes (MESSIDOR).....	195
5.2.3.	Resumen del estudio de los exudados duros.	198
6.	Resumen general de los resultados.....	199
	Discusión	202

Conclusiones	211
REFERENCIAS	213

RESUMEN

Castellano

La retinopatía diabética (RD) es una de las principales causas de ceguera en adultos jóvenes y supone un reto sanitario de gran relevancia a escala mundial. La progresión de la enfermedad se asocia con la aparición de lesiones retinianas como microaneurismas, hemorragias y exudados, cuya detección temprana es fundamental para prevenir pérdidas irreversibles de la visión. En este contexto, los sistemas informáticos de lectura de imágenes retinianas automáticos han surgido como herramientas de apoyo en el cribado y monitorización de la RD, puesto que permiten identificar y cuantificar de forma objetiva las lesiones presentes en el fondo de ojo.

En esta tesis doctoral se ha estudiado y validado el desempeño de un sistema automático de lectura de imágenes retinianas para el recuento de microaneurismas, hemorragias y exudados. Se ha analizado la distribución topográfica de estas lesiones en la cuadrícula ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study), que distingue cuatro cuadrantes en el fondo de ojo (temporal, nasal, superior e inferior). Se buscó comparar los hallazgos en los diferentes cuadrantes y establecer si existían diferencias significativas en función de la severidad de la RD (clasificada en leve, moderada y grave).

La investigación se llevó a cabo utilizando imágenes procedentes de dos bases de datos. La primera es una base de datos pública y reconocida en el ámbito de la retinopatía diabética: MESSIDOR. La segunda fue construida durante el desarrollo de la tesis doctoral y se registró su propiedad intelectual, se denomina MIRADATASET. Estas bases de datos incluyen un amplio espectro de fotografías de fondo de ojo obtenidas mediante retinografías de pacientes con diferentes estadios de RD, lo que posibilita un análisis comparativo robusto y representativo de la enfermedad. El uso de dos conjuntos de datos independientes buscó reforzar la validez de los resultados y asegurar que las observaciones no estuvieran sesgadas por el origen de las imágenes.

La primera etapa del estudio consistió en la implementación de un algoritmo de segmentación y detección automática de lesiones retinianas, optimizado para identificar

de forma precisa microaneurismas, hemorragias y exudados. El sistema informático se entrenó con imágenes cuyas lesiones fueron previamente marcadas y etiquetadas. El procedimiento de análisis se basó en la división de cada retinografía de acuerdo con la cuadrícula ETDRS, que permite localizar las lesiones en cuatro cuadrantes: temporal, nasal, superior e inferior. Una vez segmentadas y clasificadas las lesiones, el sistema realiza el recuento de microaneurismas y hemorragias en cada cuadrante de forma independiente.

A continuación, se llevó a cabo un análisis estadístico que comparó el número medio de lesiones entre los cuadrantes y, posteriormente, se estratificó la muestra en función del tipo de RD (leve, moderada y grave). Se utilizaron pruebas de significación ($p < 0.001$) para determinar si existían diferencias relevantes entre grupos. Para asegurar la consistencia de los resultados, se repitió la misma metodología en las imágenes de ambas bases de datos, lo que permitió verificar la robustez del sistema y la reproducibilidad de los hallazgos.

El análisis global demostró que el sistema automático de lectura identifica con fiabilidad microaneurismas, hemorragias y exudados, evidenciando una alta concordancia con la distribución anatómica esperada de estas lesiones en pacientes con RD. De forma sistemática, los cuadrantes temporal e inferior mostraron un número significativamente mayor de microaneurismas y hemorragias en comparación con los cuadrantes nasal y superior, alcanzándose valores de $p < 0.001$ al contrastar las medias de recuento de lesiones.

Asimismo, la estratificación por tipo de RD confirma que, en casos de RD grave, se produce un incremento todavía más notable de microaneurismas, hemorragias y exudados, especialmente marcado en los cuadrantes temporal e inferior, con diferencias estadísticamente significativas en comparación con la RD leve y moderada ($p < 0.001$). Estos hallazgos fueron coherentes tanto en las imágenes extraídas de la base MESSIDOR como en las de MIRADATASET, lo que refuerza la validez de las observaciones y sugiere que el patrón de mayor afectación en estas zonas del fondo de ojo podría ser transversal a diferentes poblaciones de pacientes diabéticos.

En conclusión, la distribución preferente de lesiones en los cuadrantes temporal e inferior, constatada en dos bases de datos independientes, apoya la idea de focalizar un examen más exhaustivo en estas regiones retinianas durante la evaluación clínica. A su vez, la elevada concordancia entre las bases de datos respalda la generalización de los hallazgos y refuerza el potencial de los sistemas automáticos de lectura como aliados en la detección precoz y en la monitorización de la progresión de la retinopatía diabética.

Català

La retinopatia diabètica (RD) és una de les principals causes de ceguesa en adults joves i suposa un repte sanitari de gran rellevància a escala mundial. La progressió de la malaltia s'associa amb l'aparició de lesions retinianes com microaneurismes, hemorràgies i exsudats, la detecció precoç dels quals és fonamental per prevenir pèrdues irreversibles de visió. En aquest context, els sistemes informàtics de lectura d'imatges retinianes automàtics han sorgit com a eines de suport en el cribratge i monitoratge de la RD, ja que permeten identificar i quantificar de manera objectiva les lesions presents al fons d'ull.

En aquesta tesi doctoral s'ha estudiat i validat el rendiment d'un sistema automàtic de lectura d'imatges retinianes per al recompte de microaneurismes, hemorràgies i exsudats. S'ha analitzat la distribució topogràfica d'aquestes lesions a la quadrícula ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study), que distingeix quatre quadrants al fons d'ull (temporal, nasal, superior i inferior). L'objectiu ha estat comparar les troballes en els diferents quadrants i determinar si hi havia diferències significatives en funció de la severitat de la RD (classificada en lleu, moderada i greu).

La investigació s'ha dut a terme utilitzant imatges procedents de dues bases de dades. La primera és una base de dades pública i reconeguda en l'àmbit de la retinopatia diabètica: MESSIDOR. La segona va ser construïda durant el desenvolupament de la tesi doctoral i es va registrar la seva propietat intel·lectual; s'anomena MIRADATASET. Aquestes bases de dades inclouen un ampli ventall de fotografies de fons d'ull obtingudes mitjançant retinografies de pacients amb diferents estadis de RD, fet que

possibilita una anàlisi comparativa robusta i representativa de la malaltia. L'ús de dos conjunts de dades independents tenia l'objectiu de reforçar la validesa dels resultats i assegurar que les observacions no estiguessin esbiaixades per l'origen de les imatges.

La primera etapa de l'estudi va consistir en la implementació d'un algorisme de segmentació i detecció automàtica de lesions retinianes, optimitzat per identificar de manera precisa microaneurismes, hemorràgies i exsudats. El sistema informàtic es va entrenar amb imatges en què les lesions havien estat prèviament marcades i etiquetades. El procediment d'anàlisi es va basar en la divisió de cada retinografia segons la quadrícula ETDRS, que permet localitzar les lesions en quatre quadrants: temporal, nasal, superior i inferior. Un cop segmentades i classificades les lesions, el sistema va realitzar el recompte de microaneurismes i hemorràgies a cada quadrant de manera independent.

Tot seguit, es va dur a terme una anàlisi estadística que va comparar el nombre mitjà de lesions entre els quadrants i, posteriorment, es va estratificar la mostra en funció del tipus de RD (lleu, moderada i greu). Es van utilitzar proves de significació ($p < 0,001$) per determinar si existien diferències rellevants entre grups. Per assegurar la consistència dels resultats, es va repetir la mateixa metodologia en les imatges de totes dues bases de dades, cosa que va permetre verificar la robustesa del sistema i la reproductibilitat de les troballes.

L'anàlisi global va demostrar que el sistema automàtic de lectura identifica amb fiabilitat microaneurismes, hemorràgies i exsudats, i va evidenciar una alta concordança amb la distribució anatòmica esperada d'aquestes lesions en pacients amb RD. De manera sistemàtica, els quadrants temporal i inferior van mostrar un nombre significativament més gran de microaneurismes i hemorràgies en comparació amb els quadrants nasal i superior, assolint valors de $p < 0,001$ en contrastar les mitjanes de recompte de lesions.

Així mateix, l'estratificació per tipus de RD confirma que, en casos de RD greu, es produeix un increment encara més notable de microaneurismes, hemorràgies i exsudats, especialment marcat als quadrants temporal i inferior, amb diferències estadísticament significatives en comparació amb la RD lleu i moderada ($p < 0,001$). Aquests resultats van ser coherents tant en les imatges extretes de la base MESSIDOR com en les de

MIRADATASET, fet que reforça la validesa de les observacions i suggereix que el patró de major afectació en aquestes zones del fons d'ull podria ser transversal a diferents poblacions de pacients diabètics.

En conclusió, la distribució preferent de lesions als quadrants temporal i inferior, constatada en dues bases de dades independents, recolza la idea de focalitzar un examen més exhaustiu en aquestes regions retinianes durant l'avaluació clínica. Alhora, l'elevada concordança entre les bases de dades dona suport a la generalització dels resultats i reforça el potencial dels sistemes automàtics de lectura com a aliats en la detecció precoç i en la monitorització de la progressió de la retinopatia diabètica.

Abstract

Diabetic retinopathy (DR) is one of the main causes of blindness in young adults and represents a major global health challenge. The progression of the disease is associated with the appearance of retinal lesions such as microaneurysms, hemorrhages, and exudates, whose early detection is crucial to prevent irreversible vision loss. In this context, automated computer systems for reading retinal images have emerged as supportive tools for DR screening and monitoring, as they enable the objective identification and quantification of lesions present in the fundus.

In this doctoral thesis, the performance of an automatic retinal image reading system for counting microaneurysms, hemorrhages, and exudates was studied and validated. The topographical distribution of these lesions was analyzed using the ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) grid, which distinguishes four quadrants of the fundus (temporal, nasal, superior, and inferior). The goal was to compare the findings in the different quadrants and determine if there were significant differences depending on DR severity (classified as mild, moderate, and severe).

The research was conducted using images from two databases. The first is a public and recognized database in the field of diabetic retinopathy: MESSIDOR. The second was built during the development of this doctoral thesis, and its intellectual property was registered under the name MIRADATASET. These databases include a wide range of

fundus photographs obtained via retinography from patients with different stages of DR, making it possible to perform a robust and representative comparative analysis of the disease. The use of two independent datasets aimed to strengthen the validity of the results and ensure that the observations were not biased by the origin of the images.

The first stage of the study involved the implementation of a segmentation and automatic detection algorithm for retinal lesions, optimized to accurately identify microaneurysms, hemorrhages, and exudates. The computer system was trained with images whose lesions had been previously marked and labeled. The analysis procedure was based on dividing each retinograph according to the ETDRS grid, which localizes lesions into four quadrants: temporal, nasal, superior, and inferior. Once segmented and classified, the system performed the counting of microaneurysms and hemorrhages independently in each quadrant.

Next, a statistical analysis was carried out to compare the average number of lesions among the quadrants. Subsequently, the sample was stratified based on the type of DR (mild, moderate, and severe). Significance tests ($p < 0.001$) were used to determine if there were relevant differences among groups. To ensure consistency of the results, the same methodology was repeated using images from both databases, which allowed for verification of the system's robustness and the reproducibility of the findings.

The overall analysis showed that the automatic reading system reliably identifies microaneurysms, hemorrhages, and exudates, demonstrating a high level of concordance with the expected anatomical distribution of these lesions in DR patients. Systematically, the temporal and inferior quadrants presented a significantly higher number of microaneurysms and hemorrhages compared to the nasal and superior quadrants, reaching $p < 0.001$ values when comparing the average lesion counts.

Additionally, stratification by DR type confirms that, in cases of severe DR, there is an even more pronounced increase in microaneurysms, hemorrhages, and exudates, especially notable in the temporal and inferior quadrants, with statistically significant differences compared to mild and moderate DR ($p < 0.001$). These findings were consistent in both MESSIDOR and MIRADATASET, reinforcing the validity of the

observations and suggesting that the pattern of greater lesion burden in these fundus areas might be common across different populations of diabetic patients.

In conclusion, the preferential distribution of lesions in the temporal and inferior quadrants, verified in two independent databases, supports the idea of conducting more exhaustive examinations of these retinal regions during clinical evaluation. Moreover, the high concordance between the databases supports the generalization of the results and bolsters the potential of automatic reading systems as allies in the early detection and monitoring of DR progression.

INTRODUCCIÓN

Justificación de la tesis

La diabetes mellitus afecta en España un 14% de la población aproximadamente, con un aumento constante de la misma. La complicación ocular más importante es la retinopatía diabética, que es la primera causa de baja visión en los adultos jóvenes en edad laboral, lo que tiene gran impacto socioeconómico en la sociedad.

La detección temprana de la retinopatía diabética permite que esta se enlentezca en su progresión a fases más avanzadas o incluso en el caso de retinopatía leves, regresar, sobre todo si solo existen microaneurismas.

La detección de la retinopatía diabética se hace mediante técnicas de telemedicina que incluye el cribado mediante retinografías del fondo de ojo, que son leídas por diferentes médicos especialistas. En general el primer médico que criba la RD es el médico de familia que de forma oportunístico envía el paciente diabético a la cámara no midriática de referencia y a partir de aquí se inicia un proceso que incluye, el envío de las imágenes de forma telemática a la historia clínica del paciente, lectura por parte del médico de atención primaria, evaluación de las imágenes y envío de aquellas dudosas al especialista oftalmólogo de referencia.

La lectura de las imágenes de retina es relativamente fácil, pero requiere una formación y debido al gran número de pacientes diabéticos en la población, puede ser que los casos más iniciales de RD pasen desapercibidos.

Actualmente las técnicas de lectura automática de imágenes han empezado a utilizarse en forma de pruebas piloto para en un futuro ayudar a la detección y diagnóstico de la RD

Es el objetivo de la presente tesis presentar el desarrollo de una de estas técnicas que se basa en la detección y conteo de los microaneurismas, hemorragias y exudados duros, lo que nos permitirá en el futuro detectar un mayor número de pacientes con RD y poder de esta manera iniciar el tratamiento de forma precoz, evitando que pasen a formas avanzadas que conlleven la baja visión o incluso ceguera de los pacientes.

REVISIÓN TEMÁTICA

1. Sumario.

En las sociedades desarrolladas existe actualmente un aumento de pacientes diabéticos secundario a los hábitos alimentarios y de sedentarismo que se han extendido en dichas sociedades. A este aumento de la diabetes mellitus, se ha añadido la inclusión en el grupo de pacientes diabéticos, un grupo extenso que antes del año 1998 no se tenía como tales, ya que la OMS en 1998 estableció un nuevo criterio diagnóstico de diabetes mellitus, basado en un nuevo valor de la glicemia en ayunas, siendo considerado diabético actualmente todo pacientes con una glicemia basal igual o superior a 126 mg/dl [1, 2]; este nuevo valor vino determinado por que con el valor antiguo de 130 mg/dl se observaba que cierto número de pacientes considerados no diabéticos presentaban complicaciones típicas de la diabetes, como la propia retinopatía diabética, es por este hecho que se decidió reducir el valor límite de diagnóstico de la diabetes.

Dado el impacto de la diabetes mellitus en las sociedades actuales, que puede considerarse como una pandemia del siglo XXI, las autoridades sanitarias han ido desarrollando programas de salud para disminuir el impacto de la misma sobre la sociedad. Una de estas acciones emana de la declaración de Saint Vincent [3] a partir de la cual se han desarrollado una serie de actuaciones sanitarias para poder reducir el impacto sobre la sociedad de las complicaciones de la diabetes, entre las cuales se encuentra la detección temprana de la afectación retiniana de la microangiopatía diabética. Actualmente se recomienda que las revisiones periódicas de fondo de ojo en los pacientes diabéticos se realicen atendiendo a las recomendaciones indicadas por las Academias Americanas de Oftalmología y de Diabetes [4], de tal manera que los pacientes con diabetes mellitus (DM) tipo 2 deben ser revisados una vez al año, desde el momento del diagnóstico de la diabetes, y en el caso de los pacientes con DM tipo 1 se recomienda una revisión en el momento de diagnóstico, seguido de una segunda revisión a los cinco años, y a partir de aquí se deberían realizar revisiones anuales como en el caso de los pacientes con DM tipo 2.

La retinopatía diabética es una de las complicaciones más importantes con la que nos encontramos en los pacientes diabéticos, dando lugar a un impacto importante en el gasto sanitario, la detección temprana de la misma puede evitar la ceguera en estos pacientes, es pues muy importante realizar los controles periódicos recomendados en los pacientes diabéticos, para detectarla en sus fases más tempranas. Es en este punto donde inciden los programas de cribado de salud pública, que para que sean útiles deben aplicarse en enfermedades crónicas de gran impacto en la población (como es el caso de la diabetes) y que el tratamiento precoz de las mismas sea efectivo (como es el caso de la retinopatía diabética); a partir de este punto es cuando hay que decidir que método de cribado puede ser de mayor utilidad, hasta el presente el diagnóstico precoz de la retinopatía diabética se basaba en la visita por parte del oftalmólogo de los pacientes diabéticos y bajo dilatación pupilar el estudio del fondo de ojo.

Uno de los problemas más importantes que presenta este sistema en el cribado de la población diabética es la limitación de recursos personales (léase número de oftalmólogos) para un correcto control de la población, de tal manera que mediante la visita periódica al oftalmólogo el número de pacientes cribados es muy limitado.

La introducción de la cámara de fondo de ojo no midriática, como forma de diagnóstico rápido de la retinopatía diabética en poblaciones, ha sido evaluada en diferentes estudios [5 – 17], siendo validada en la mayoría de ellos como método útil y rápido para el diagnóstico de lesiones incipientes de retinopatía. Igualmente, la implantación progresiva de la telemedicina permite cribar un gran número de pacientes diabéticos sin necesitar la presencia física de los mismos en los consultorios de oftalmología. A pesar de la introducción de la cámara no midriática como método de cribado, dentro del Sistema Nacional de Salud sigue sin ser aplicado de forma sistemática.

2. Retinopatía Diabética

La diabetes mellitus (DM), es actualmente una verdadera pandemia, que afecta tanto a los países desarrollados como los no desarrollados. La prevalencia de DM en el año 2010

afectaba a 285 millones de personas, representando un 6,4% de la población con edades comprendidas entre los 20 y 79 años. Al ser una enfermedad crónica con múltiples morbilidades, el gasto que genera en el sistema de salud es muy importante. Así durante el año 2013, la diabetes causó 5,1 millones de muertes y un coste de 548.000 millones de \$ en gasto sanitario [18]. En España el cálculo del coste anual para el Sistema Nacional de Salud, debido a la diabetes mellitus representaba, en un estudio del año 2009 realizado por López-Bastida y cols [17], un coste directo de 5,1 billones de Euros, y 1,5 billones secundarios a las complicaciones de la DM, con el coste añadido de 2,8 billones de Euros de costes secundarios a pérdidas en la actividad laboral.

Tal y como es sabido, la DM es una enfermedad crónica en la que se desarrollan diferentes complicaciones, que van a dar lugar a diferentes morbilidades, con gran impacto en el paciente y sobre todo en la sociedad. Así la afectación de los grandes vasos o macroangiopatía dará lugar a una mayor frecuencia de accidentes vasculares cerebrales e infartos agudos de miocardio entre los pacientes afectados de DM, respecto a la lesión de los pequeños vasos o microangiopatía se observará la aparición de nefropatía y retinopatía diabética, que impactará sobre la calidad de vida del paciente con DM de manera significativa.

2.1 Epidemiología.

Aproximadamente un tercio de las personas con diabetes desarrollan retinopatía o algún grado de lesiones en los ojos relacionadas con la diabetes, esta complicación, que se caracteriza por lesiones en la retina provocadas por cambios microvasculares resultantes de la diabetes, puede conducir a la ceguera.

La prevalencia de la retinopatía diabética, según el meta-análisis realizado por Yau y cols [18], realizado sobre 35 estudios realizados entre los años 1980 y 2008, con datos sobre 22.896 pacientes con DM, realizados en Estados Unidos, Australia, Europa y Asia. Los resultados globales indican una prevalencia media de cualquier forma de retinopatía (any-retinopathy) de un 34,6% (34,5% - 34,8%), cifra a la que se puede añadir la prevalencia de retinopatía diabética proliferativa (RDP) de un 6,96% (6,87% - 7,04%) y de retinopatía diabética con afectación visual (visual threatening diabetic retinopathy, VTDR) de un 10,2% (10,1% - 10,3%).

Respecto a la incidencia de retinopatía diabética en nuestro País, los autores han publicado recientemente un estudio poblacional que la sitúa entre un 8% y un 9% [19], estas cifras son similares a las obtenidas en otros países, como en el Reino Unido, con un sistema sanitario similar al nuestro y un sistema de cribado de la RD basado en las retinografías mediante cámara no midriática, donde encuentran una incidencia anual de RD de un 8,14% en Inglaterra [20] y un 6,66% en Gales [21].

2.2 Diagnóstico de retinopatía diabética.

El diagnóstico se realiza mediante la observación de más de cuatro microaneurismas en el fondo de ojo de un paciente diabético. Esta definición se basa en el estudio de Klein y cols realizado en Wisconsin y denominado Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy (WESDR) [22]. Es importante destacar que no es diagnóstico de RD la presencia de microaneurismas detectados mediante otros sistemas como la angiografía fluoresceínica, como tampoco la presencia de otras lesiones como hemorragias o exudados blandos aislados.

El diagnóstico de retinopatía diabética, se realiza actualmente mediante la observación de retinografías o sea fotografías de la retina (**Figura 1**). El primer estudio que apareció sobre este tema, y en el que se han basado todos los estudios posteriores, pasando a ser el Gold estándar para realizar ensayos clínicos es el realizado por el grupo Early treatment diabetic retinopathy study research group (ETDRS) que se realizó en la década de los años ochenta del siglo pasado [23], en aquel momento los retinógrafos que existían en Estados Unidos solo permitían realizar retinografías de 30º de campo, por eso se necesitaban 7 retinografías realizadas en distintos campos definidos por el ETDRS (**Figura 1**). Con la aparición de nuevos retinógrafos que permiten la realización de retinografías de 45º y 50º de campo, la necesidad de realizar 7 campos ya no es necesaria, así el grupo de estudio EURODIAB [24] definió que para un correcto diagnóstico de RD eran necesarias dos retinografías de 45º, una centrada en la mácula y otra en el lado nasal de la papila (Figura 2). Un tercer grupo de estudio en estados Unidos con amplia experiencia en RD es el grupo de Wisconsin (WESDR), que realiza tres retinografías de

45° una centrada en la papila, otra en el lado temporal superior y finalmente una tercera en el lado nasal de la papila [25] (**Figura 1**).

En el caso que queramos realizar solo cribado de retinopatía diabética, no es necesario realizar tantas retinografías y tanto la Academia Americana de Diabetes como la Academia Americana de Oftalmología recomiendan realizar solo una retinografía de 45° en un solo campo de la retina, centrada en un punto situado entre la mácula y el lado temporal de la pupila (**Figura 1**), que si bien no es útil para el diagnóstico correcto de la retinopatía diabética, tiene un nivel 1 evaluación de tecnologías sanitarias y puede servir como técnica de cribado, se pueden ampliar a dos campos para aumentar la sensibilidad y especificidad de la técnica de cribado [26]. En el cribado actual de la RD, se utilizan las cámaras no midriáticas que permiten fotografiar el fondo del ojo sin dilatar la pupila al menos en más de un 80% de enfermos, y permiten fotografiar el fondo del ojo en 9 campos de 45 grados cada uno. En general se obtiene o bien una fotografía de 45° de campo centrada entre la mácula y la papila (**Figura 3**), o bien dos fotografías una centrada en la mácula y una segunda centrada en el lado nasal de la papila, ambas técnicas se están usando actualmente, a criterio de los centros donde se realiza cribado de retinopatía diabética.

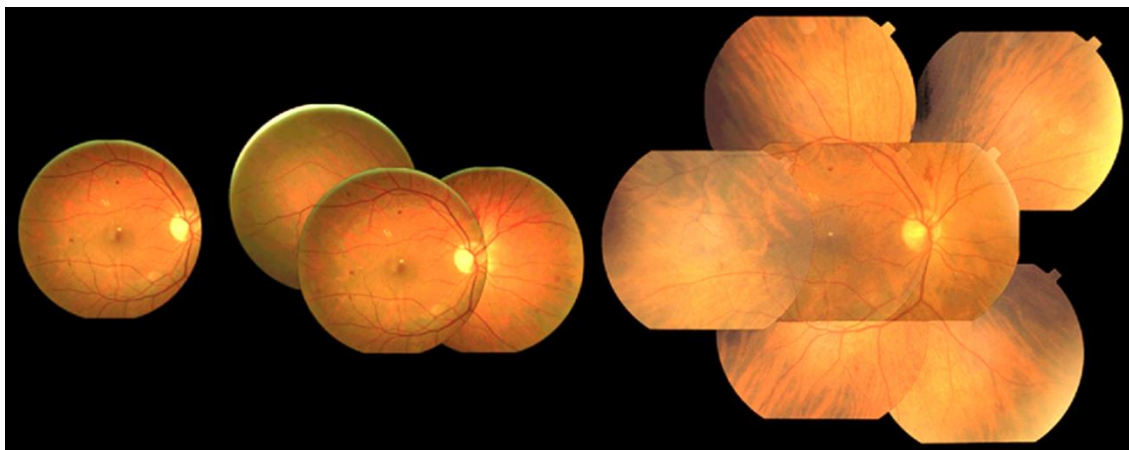


Figura 1. Primera a la izquierda retinografía única, segunda en el centro retinografía según modelo JOSLIN, tercera a la derecha modelo 7 retinografías según ETDRS.



Figura 2. Cribado mediante dos retinografías, según técnica EURODIAB

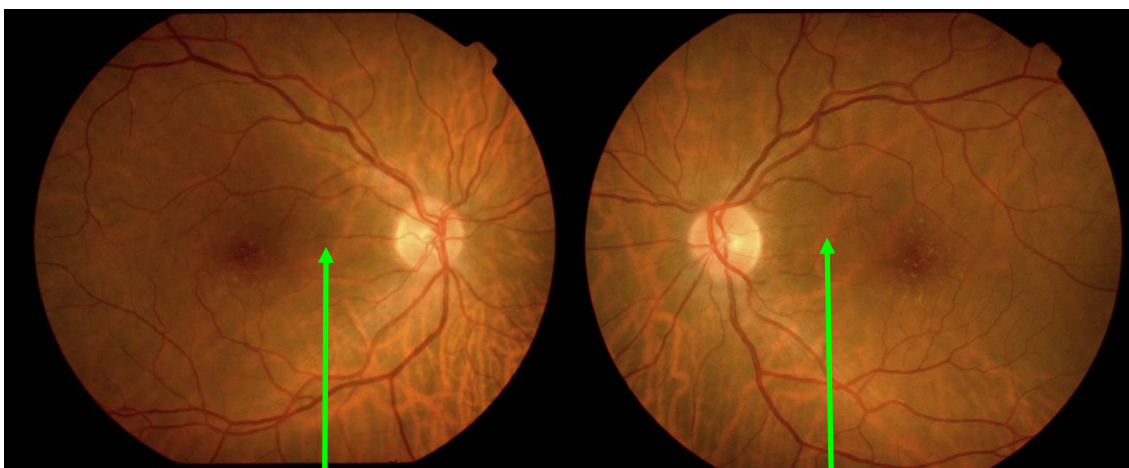


Figura 3. Cribado mediante una sola retinografía

2.3 Signos de retinopatía diabética.

La retinopatía diabética es una manifestación de la microangiopatía diabética a nivel de la retina, independientemente de si existe una neuropatía acompañante o previa, a nivel de las capas de la retina, hipótesis recientemente expuesta, lo que es evidente es que la retinopatía diabética queda definida por la presencia de microaneurismas observables en el polo posterior de la retina.

No es diagnóstico de retinopatía diabética la existencia de hemorragias aisladas o presencia de exudados blandos aislados sin microaneurismas acompañantes, la presencia aislada de estos dos signos (hemorragias o exudados blandos aislados), se clasifican como formas previas a la retinopatía diabética, y están incluidas en la clasificación del ETDRS [23], que clasifica la misma en 15 grados o escalas; en esta clasificación que empieza por el nivel 10 que es equivalente a la ausencia de retinopatía, y que define el nivel 20 como presencia de retinopatía diabética inicial leve, incluye dos estadios entre ambos niveles denominados 14 y 15; en el nivel 14 se observan exudados blandos únicamente o anomalías intravasculares retinianas pero sin microaneurismas, y en el nivel 15 podemos observar la presencia de hemorragias en alguno de los cuatro cuadrantes de la retina sin microaneurismas; estos dos niveles son fácilmente observables en los pacientes diabéticos que son sometidos a cribado de la retinopatía diabética, y no deben ser confundidos con la presencia de retinopatía en su fase leve.

2.3.1 Microaneurismas.

Como efecto de la disminución de células endoteliales y pericitos de la pared vascular capilar, a nivel venular de la red capilar aparecen dilataciones saculares o fusiformes, se observan como puntos rojos en el polo posterior, su aspecto es uniformemente redondos de pequeño tamaño. Con la evolución de la diabetes estos se trombosan y desaparecen, pero aparecen nuevos microaneurismas, el aumento en el ritmo de aparición de microaneurismas se considere un buen índice para evaluar la progresión de la retinopatía diabética (**Figura 4**).

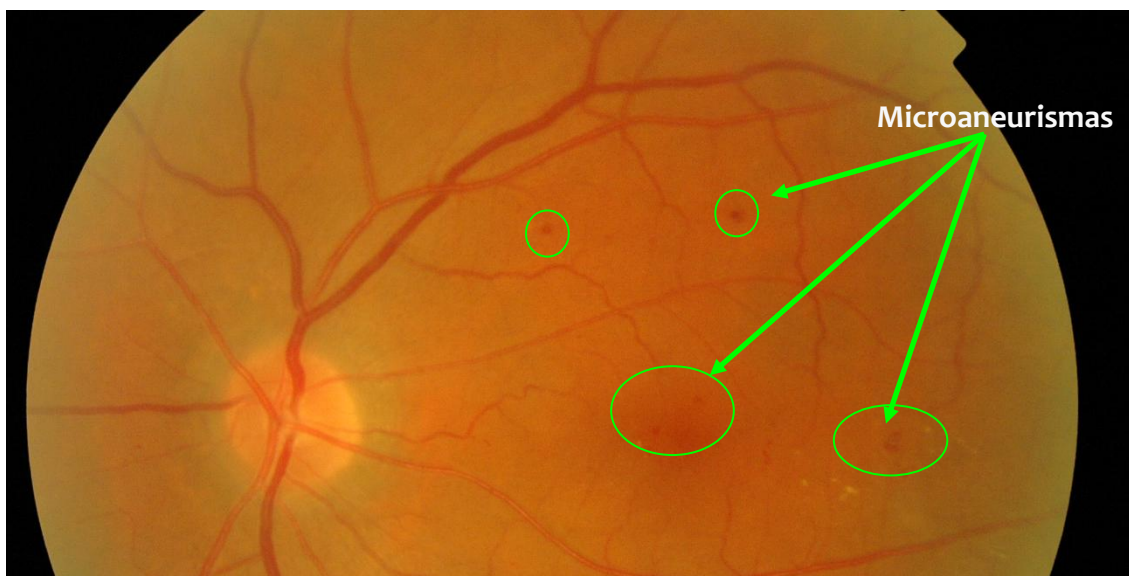


Figura 4. Microaneurismas.

2.3.2 Hemorragias retinianas.

La presencia de hemorragias en la retina implica un aumento de gravedad de la RD, siempre que estén asociados a la presencia de microaneurismas. Según la localización de las mismas en las distintas capas de la retina, se denominan superficiales o profundas (**Figura 5**).

Las hemorragias superficiales se localizan en las capas más internas de la retina, o sea cerca del vítreo, habitualmente se localizan en la capa de fibras nerviosas (axones de las células ganglionares) adoptando una forma denominada en llama, ya que recuerda la forma de la llama producida por el fuego.

Las hemorragias profundas, se localizan en las capas más externas de la retina, como pueden ser las capas plexiformes interna o externa. Estas hemorragias se observan como manchas rojas redondeadas de mayor o menor tamaño, su color es de un rojo más oscuro que los microaneurismas, lo que puede facilitar su diagnóstico (**Figura 11**). La presencia de hemorragias redondas de gran tamaño es índice de severidad de la retinopatía, señalando la presencia de isquemia retiniana, serían pues un signo indirecto de aumento de la isquemia en la retina y la evolución de la RD a formas isquémicas más severas.

2.3.3. Exudados blandos.

La denominación de exudados blandos, es una mala descripción de lo que sucede en las capas de la retina, no son realmente exudados, ya que representan una parada en el transporte axoplásmico a nivel de la capa de las fibras nerviosas, con el acúmulo de las sustancias intra-axonales, que se traduce en forma de manchas blanquecinas de bordes mal definidos y diferente tamaño, no siendo consecuencia de ningún tipo de exudación desde el espacio intravascular al intersticial.

La presencia de exudados blandos aislados ya hemos indicado que si no están en el contexto de la presencia de microaneurismas, no indican presencia de retinopatía diabética, pero si existen microaneurismas pueden indicar la presencia de áreas de oclusión arteriolar cercana a dichos exudados, siendo pues también un signo indirecto de isquemia y aumento de severidad de la RD (**Figura 5**).

Una forma de presentación aguda de múltiples exudados blandos sucede en casos de control brusco de la glicemia en pacientes diabéticos, siendo frecuente observarlos en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 en los que se controla la glicemia bruscamente (**Figura 5**).

2.3.4. Exudados duros.

La ruptura de la barrera hemato-retiniana existente a nivel de los vasos retinianos, que impide el paso de sustancias de cierto tamaño al espacio intersticial y que mantiene al mismo en un cierto nivel de sequedad intersticial, va a producir el paso de líquido al espacio intersticial en un primer tiempo, dando lugar a la formación de edema y en un segundo tiempo el paso de lípidos que al depositarse formaran lo que denominamos exudados duros, que podemos observar en forma de manchas amarillentas de bordes poco definidos y centradas por microaneurismas, que son el origen de la pérdida de líquido intravascular y lípidos al espacio intersticial circundante (**Figura 5**).

2.3.5. Anomalías venosas.

En el transcurso de la retinopatía diabética pueden aparecer signos a nivel de las vénulas retinianas, así podemos observar:

- Tortuosidad venosa, es signo inicial observable muchas veces en pacientes con diabetes mellitus incluso antes de la presencia de retinopatía (**Figura 5**).
- Dilataciones venosas irregulares denominadas como arrosariamiento venoso, ya que recuerdan la forma de un rosario (**Figura 5**).
- Bucles venosos, que se observan en forma de venas en forma de la letra griega omega (**Figura 5**).
- Duplicaciones venosas, a nivel de la retina las venas que drenan en la vena central de la retina mantienen una relación de una vena por cada arteria, hecho diferente al resto del organismo donde existen dos venas por cada arteria; en caso de retinopatía diabética pueden aparecer dos venas en forma localizada por cada segmento arterial.

El aumento de presencia de anomalías venosas y en especial la formación de bucles y arrosariamiento venosos, son signos indirectos de gravedad de la retinopatía diabética (**Figura 5**).

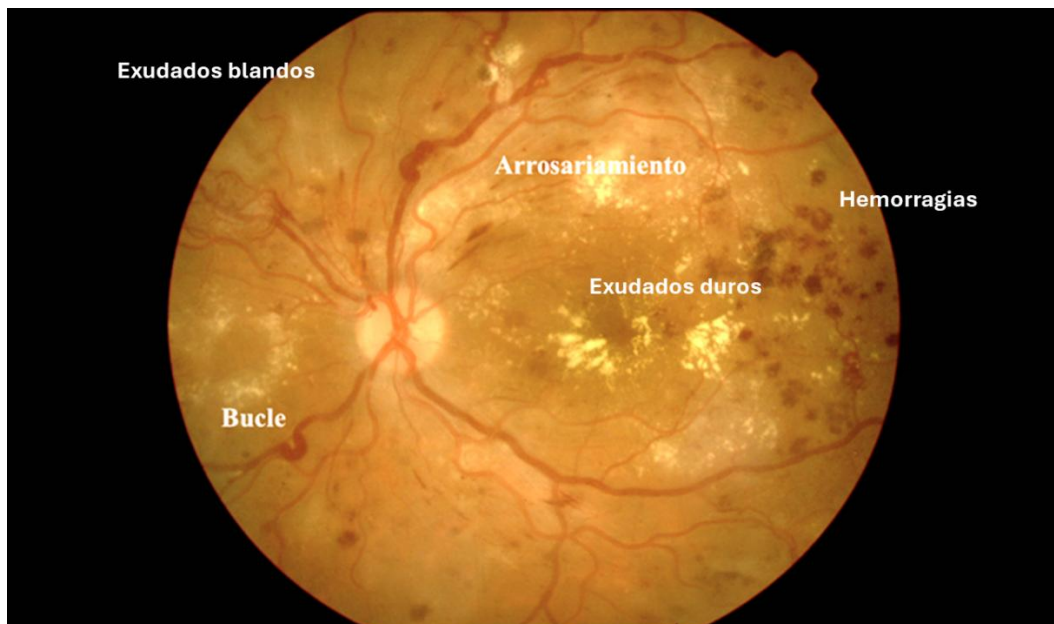


Figura 5. Bucles y arrosariamiento venoso

2.3.6. Anomalías microvasculares retinianas.

Las anomalías microvasculares retinianas o AMIR son dilataciones telangiectásicas vasculares que se desarrollan en la periferia de áreas de oclusión capilar, podrían

considerarse como formas iniciales de neovascularización, situada a nivel intraretiniano, sin acceder a la cavidad vítrea (**Figura 6**).

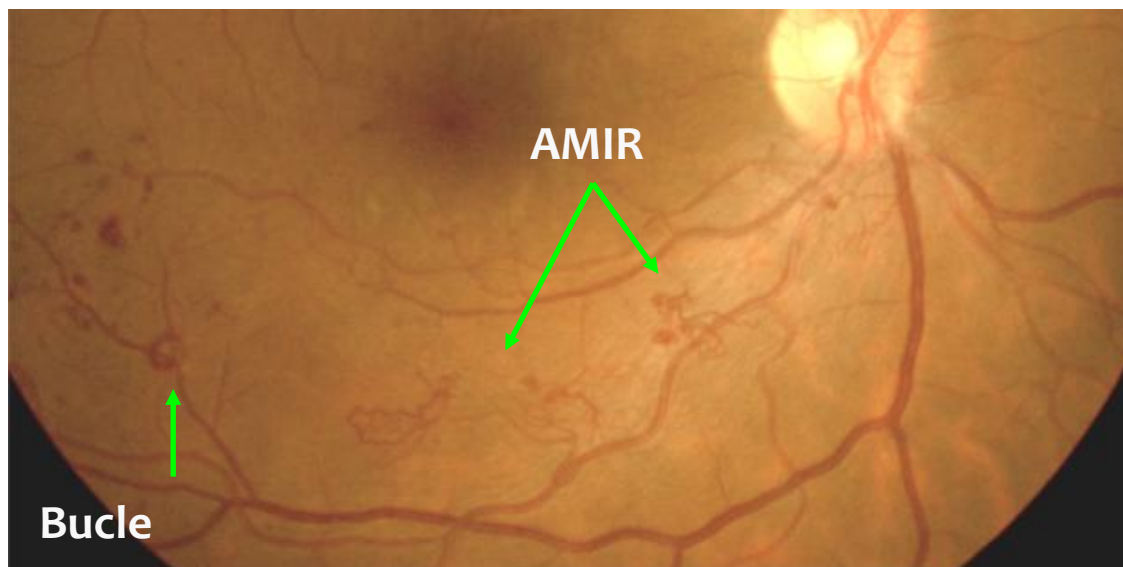


Figura 6. AMIR y bucle venoso, en un paciente con retinopatía diabética severa

2.3.7. Neovasos.

La formación de neovasos en la retinopatía diabética, es consecuencia de la secreción de sustancias vasoproliferativas procedentes de las áreas isquémicas que se han ido formando a lo largo de la retina.

Indudablemente son signos de gravedad, pero a la vez su presencia define la presencia de la forma proliferativa de la retinopatía diabética.

Los neovasos pueden formarse a nivel de la papila o a nivel de las arcadas vasculares principales (**Figura 7**). Con su crecimiento se acompañan de tejido fibrogliial que al contraerse dará lugar a la formación de desprendimientos de retina traccional (**Figura 8**).

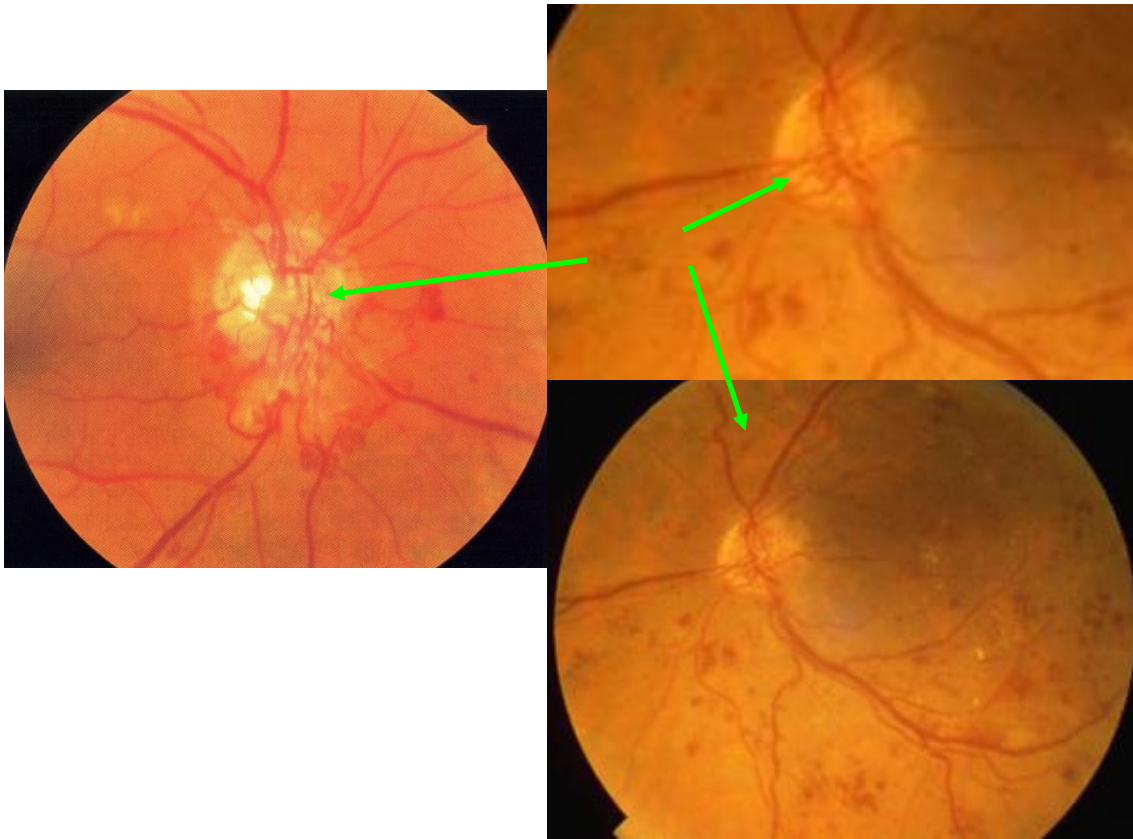


Figura 7. Neovasos en papila.

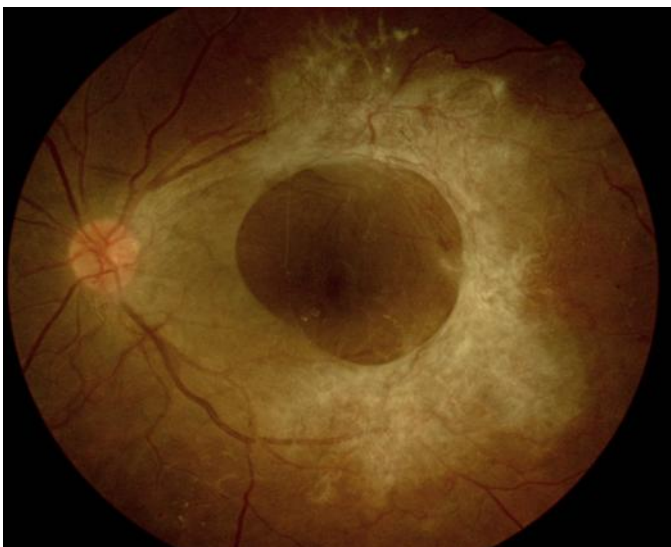


Figura 8. Tejido fibrogliol alrededor de los neovasos en las arcadas vasculares.

2.3.8. Lesiones de la retinopatía diabética a nivel macular.

A nivel de la mácula pueden aparecer dos lesiones típicas:

- Isquemia
- Edema

La presencia de isquemia la pondremos en evidencia mediante la angiografía fluoresceínica, que es una técnica agresiva que implica inyectar fluoresceína sódica a nivel intravenoso y tiene efectos secundarios en forma de malestar, mareo o incluso reacciones anafilácticas tipo 1 con consecuencia de muerte en un bajo porcentaje pero que llega a ser de 1 por cada 10.000 inyecciones; y actualmente con la aparición de la tomografía de coherencia óptica angiográfica que no precisa la inyección intravenosa de fluoresceína, pero que está actualmente en fase de aplicación clínica no estando extendida en todos los centros y cuyos resultados aún están por definir correctamente. La presencia de isquemia va a producir pérdida de visión irreversible actualmente que llevara al paciente a una baja visión o incluso la ceguera, no existiendo tratamiento hasta el presente.

El segundo supuesto es la formación de edema en el área macular, secundario al acúmulo de líquido en el espacio intersticial macular e incluso depósito de lípidos (exudados duros), la definición de edema macular la desarrollamos más adelante en la clasificación de la RD. Existe una clasificación del edema macular diabético que también describimos más adelante, pero aquí podemos decir que existe una forma focal que se origina en microaneurismas cercanos a la mácula (Figura 28), una forma difusa secundaria a un fallo del sistema vascular peri-macular con ruptura generalizada de la barrera hemato-retiniana a este nivel formándose un acúmulo de líquido difuso a nivel de la mácula (Figura 29), no existiendo un punto de origen del mismo, y finalmente existen formas mixtas. Debido a que el origen es la ruptura de la barrera hemato-retiniana focal o difusa, actualmente estos casos se tratan con medicamentos anti-VEGF (anti-vascular endothelial growth factor), ya que está demostrado que el VEGF es el factor vasoproliferativo ya su vez inductor de ruptura de la barrera hemato-retiniana más importante que se secreta en la retinopatía diabética. La inyección de medicamentos anti-

VEGF no solamente revierten la formación de neovasos en la forma proliferativa de la retinopatía diabética, sino que además en caso de presencia de edema macular diabético, revierte su formación, secando la retina y permitiendo una recuperación visual importante.

3. Clasificación de la retinopatía diabética.

La clasificación de la retinopatía diabética ha ido evolucionando en el tiempo existiendo clasificaciones que se utilizan para estudios científicos, y otras más sencillas utilizadas para poder seguir la evolución de los pacientes.

Actualmente la clasificación de la retinopatía utilizada sobre todo en estudios científicos, es la realizada por el grupo de estudio del ETDRS, que clasifica la misma en 15 niveles. La clasificación del ETDRS, como podemos observar en la tabla 1 es muy extensa y se realiza basándose en siete retinografías de 30º realizadas en siete campos predeterminados en el mismo estudio ETDRS. La clasificación del ETDRS sigue siendo válida para la realización de estudios científicos, en los que se quiera determinar la progresión de la retinopatía diabética o su mejoría, pero a efectos de práctica clínica, esta clasificación es muy engorrosa.

Debido a la dificultad de uso clínico de la clasificación del ETDRS, han aparecido nuevas clasificaciones recomendadas por las diferentes Sociedades de Oftalmología. La más utilizada a nivel internacional es la desarrollada por un grupo de expertos internacionales en retinopatía diabética y auspiciada por la Academia Americana de Oftalmología [26], que clasifica tanto la retinopatía diabética como el edema macular diabético, según el siguiente esquema:

Retinopatía diabética:

- Leve
- Moderada
- Severa
- Proliferativa

Edema macular diabético

- Leve
- Moderado
- severo

En España la Sociedad Española de retina y Vítreo recomendó el año 1994 describió una variante de la anterior que incluye la presencia de un grado intermedio en la retinopatía diabética entre la forma severa y la proliferativa, denominada RD muy severa, siendo el resto de clasificación idéntica a la clasificación internacional descrita en el apartado anterior.

De estas clasificaciones incluimos **la tabla 1** comparativa entre las mismas y describimos las lesiones que se observan en cada una de ellas.

Clasificación según el ETDRS		Clasificación Internacional	Clasificación Clínica de la SERV
Nivel 10 <i>No retinopatía</i>	no microaneurismas	<i>No retinopatía</i>	<i>Sin retinopatía aparente</i>
Niveles 14 y 15 <i>No retinopatía</i>	Nivel 14 Exudados blandos aislados, AMIR. No microaneurismas (Ma) Nivel 15 Hemorragias (He) aisladas. No microaneurismas	<i>No retinopatía</i>	<i>Sin retinopatía aparente</i>
Nivel 20 <i>Retinopatía leve</i>	Solo microaneurismas	<i>Retinopatía leve</i>	<i>Retinopatía no proliferativa leve</i> Solo microaneurismas
Nivel 35 <i>Retinopatía leve</i>	Microaneurismas y además uno o más de los siguientes signos, en un cuadrante: •Exudados blandos aislados, AMIR. •Hemorragias retinianas		<i>Retinopatía no proliferativa moderada</i> Microaneurismas y además uno o más de los siguientes signos, en un cuadrante: •Exudados blandos aislados, AMIR. •Hemorragias retinianas
Nivel 43 <i>Retinopatía moderada</i>	He/Ma moderadas en 4 cuadrantes o AMIR en 1 a 3 cuadrantes	<i>Retinopatía moderada</i>	<i>Retinopatía no proliferativa moderada.</i> Microaneurismas asociados a menos de 20 hemorragias (H) intrarretinianas en cada uno de los 4 cuadrantes (C), exudados duros (ED), «exudados» algodonosos (EA), arrosariamiento venoso (AV) en 1 sólo C
Nivel 47 <i>Retinopatía moderada - severa</i>	Mismos signos del nivel 43 y uno de los siguientes: •AMIR en 4 cuadrantes •He/Ma Severas en 2-3 cuadrantes •Bucles venosos en un cuadrante		
Nivel 53 A-D <i>Retinopatía severa</i>	Signos del nivel 47 y uno o más de los siguientes: •Hemorragias severas en los cuatro cuadrantes •AMIR moderados en 1 cuadrante •bucles venosos en 2 o 3 cuadrantes	<i>Retinopatía severa</i>	<i>Retinopatía no proliferativa severa</i> Microaneurismas junto a uno de los siguientes hallazgos: - Hemorragias intrarretinianas severas (>20) en cada uno de los 4 C. - Arrosariamiento venoso en ≥2 C. - Anomalías microvasculares intrarretinianas (AMIR) en ≥1 C
Nivel 53 E <i>Retinopatía muy severa</i>	Microaneurismas junto al menos dos de los hallazgos del grupo anterior		<i>Retinopatía no proliferativa muy severa</i> Microaneurismas junto al menos dos de los hallazgos del grupo anterior
Niveles 61, 65 <i>Retinopatía proliferativa leve</i>	Presencia de neovasos en la papila o en cualquier lugar de la retina	<i>Retinopatía proliferativa</i>	<i>Retinopatía proliferativa</i> Neovasos (NV) y/o hemorragia prerretiniana o hemorragia en el vítreo
Niveles 71, 75 <i>Retinopatía proliferativa de alto riesgo</i>	Presencia de neovasos en la papila o la retina asociado a la presencia de hemorragia en el vítreo		
Niveles 81, 85 <i>Retinopatía proliferativa avanzada</i>	Fondo de ojo oscuro, no se puede visualizar		

Tabla 1. Comparación de las diferentes clasificaciones de retinopatía diabética.

Finalmente en Inglaterra y País de Gales, donde el cribado de la retinopatía diabética está muy avanzado, la clasificación de la retinopatía diabética que recomienda el “The Royal College of Ophthalmologists” (28-30), se basa en el objetivo de detectar aquellos pacientes que pueden desarrollar una pérdida de visión, y que pueden evitarla con un tratamiento láser adecuado; la clasificación pues se basa en el siguiente esquema de acuerdo al “National Guidelines on Screening for Diabetic Retinopathy” (**Tabla 2**)

Retinopatía (R)

Nivel 0	No retinopatía	control anual
Nivel 1	Retinopatía de fondo	control anual
Nivel 2	Retinopatía preproliferativa	derivación a Hospital
Nivel 4	Retinopatía proliferativa	derivación urgente a Hospital

Maculopatía (M)

Nivel 0	No maculopatía	
Nivel 1	Si maculopatía	derivación a Hospital

Fotocoagulación láser (P)

Nivel 0 No fotocoagulación laser observada

Nivel 1 Fotocoagulación láser observada

Inclasificable (U) derivación a Hospital

Otras lesiones (OL) informar cuales son

Tabla 2. Clasificación de la RD según el National Guidelines on Screening for Diabetic Retinopathy.

Esta clasificación es útil para la realización del cribado, ya que orienta al tipo de pacientes que hay que derivar al centro de referencia, si bien no está extendida en otros países.

4. Edema macular diabético.

Igual que en el caso de la retinopatía existen varias clasificaciones, que en el caso de la presencia de edema macular se complica más al existir la definición de edema macular clínicamente significativo (EMCS).

Según el ETDRS [31] el diagnóstico de edema macular diabético se realiza cuando observamos que existe engrosamiento de la retina que afecta directamente la fóvea, o bien este es excéntrico respecto a la misma, pero parte del engrosamiento está dentro de un círculo que tiene por centro la fóvea y que tiene un diámetro de un disco papilar. La determinación del engrosamiento de la retina se ha de hacer obligatoriamente mediante estudio estereoscópico con lámpara de hendidura o retinografías estereoscópicas. Se considera también edema macular, según el ETDRS, la presencia de exudados duros dentro de este círculo de un disco de diámetro y que tiene por centro la fóvea. No se considera pues edema macular si solamente se observa hiperfluorescencia en la angiografía fluoresceínica sin engrosamiento de la retina. Como vemos la descripción que hace el ETDRS nos permitiría diagnosticar como edema macular mediante retinografías solo aquellos casos con exudados duros situados en la posición que el mismo estudio indica, pero al no poder observar el engrosamiento retiniano, no podremos llegar al diagnóstico correcto de los edemas maculares, al realizar el cribado de retinopatía diabética mediante la cámara no midriática, y deberemos enviar al centro de oftalmología de referencia todas aquellos pacientes con retinografías, en las que observemos lesiones derivadas de la retinopatía diabética (microaneurismas, hemorragias, exudados duros, etc.) para un posterior diagnóstico de edema macular.

Hemos de hacer referencia también a la definición del edema macular clínicamente significativo. Esta definición fue desarrollada por el ETDRS, y se puede aplicar solamente en caso de que exista cualquiera de los siguientes hallazgos en el estudio mediante lámpara de hendidura y visualización estereoscópica del área macular:

1. Engrosamiento de la retina dentro de un área con un diámetro de 500 μ del centro de la retina.

2. Presencia de exudados duros dentro un área con un diámetro de 500 μ del centro de la retina, si se asocia a un engrosamiento de la retina adyacente.
3. Presencia de un área de engrosamiento retiniano del tamaño de al menos un área con un diámetro de un disco de papila, parte de la cual está a menos de un diámetro de un disco de papila contando desde el centro de la retina.

Esta clasificación del ETDRS, como sucede con la de la retinopatía diabética, ha sido posteriormente cambiada y así la clasificación internacional auspiciada por la Academia Americana de Oftalmología [27], clasifica el edema macular en leve (Presencia de engrosamiento retiniano o exudados duros a nivel del polo posterior, pero distantes del centro de la mácula), moderado (Presencia de engrosamiento retiniano o exudados duros a nivel del polo posterior cerca del centro de la mácula, pero sin afectar el centro) o severo (Presencia de engrosamiento retiniano o exudados duros a nivel del polo posterior afectando el centro de la mácula).

De todas maneras la clasificación que se usa habitualmente para el diagnóstico y posterior tratamiento del edema macular diabético, es la basada en la angiografía fluoresceínica (AGF), que clasifica el mismos según se observen puntos de fuga (zonas de paso de fluoresceína desde la red capilar retiniana al espacio intersticial), que tienen su origen en microaneurismas localizados en una sola área, lo que daría lugar al edema macular focal; o bien en varias áreas separadas entre sí dando origen al edema macular multifocal, y finalmente en el caso de no observándose ninguna área de fuga de contraste claramente definida en la AGF, se define como edema macular difuso, en este tipo se observa hiperfluorescencia tardía en el curso de la angiografía de un tamaño importante (normalmente superior a dos diámetros papilares) con escasos microaneurismas y pocos exudados duros, y que se presenta de forma bilateral pero asimétrica; finalmente existiría un tipo mixto que mezclaría características de edema macular focal (o multifocal) y difuso [32].

Recientemente gracias a la introducción de los equipos de exploración mediante tomografía de coherencia óptica (OCT) y el OCT-A, podemos acceder a imágenes del área macular que nos permiten observar las distintas capas de la retina en dicha área, no hay que decir que esta técnica es muy útil, ya que nos permite observar directamente

que está pasando en el área macular, especialmente en la fovea, y a su vez es un método objetivo que nos permite seguir la evolución del edema macular a la vez que podemos diagnosticar a qué tipo de edema pertenece. Igualmente, la realización de esta exploración nos va a servir para poder clasificar el edema macular en nuevos tipos de edema, así según el OCT el edema macular según el OCT puede ser [33]:

1. Edema macular esponjiforme, se observa engrosamiento difuso en el área macular.
2. Edema macular cistoide, se observan formaciones cistoides con engrosamiento del área macular.
3. Edema macular con desprendimiento del neuroepitelio, se observa levantamiento seroso de la retina neuro-sensorial, separada del epitelio pigmentario de la retina.
4. Edema macular traccional, se observa levantamiento del área macular por tracción desde el vítreo.
5. Edema macular producido por tracción tipo taut, en este último tipo de edema observamos pliegues a nivel de la capa más interna de la retina (a nivel de la limitante interna), con levantamiento del área macular.

No hace falta decir que los dos últimos casos de edema macular, el OCT nos permitirán indicar la cirugía intravítrea para poder liberar las tracciones existentes sobre el área macular.

Como resumen sobre el edema macular, orientado al cribado mediante cámara no midriática, hemos de decir que si bien no podemos diagnosticar correctamente la presencia de edema macular mediante una retinografía, sí que la presencia de lesiones sugerentes de su presencia (microaneurismas y exudados duros, dentro del área macular), es muy importante ya que nos obliga a derivar este tipo de pacientes, de forma preferente a los centros de referencia para su posterior diagnóstico y tratamiento, evitando que estos pacientes deriven hacia una pérdida de agudeza visual, que puede ser permanente dando lugar a lo que se denomina baja visión (agudeza visual entre 0,1

y 0,4 en los optotipos), o incluso ceguera legal (agudeza visual inferior a 0,1), con la subsiguiente limitación personal de estos pacientes.

5. Evaluación clínica de la retinopatía diabética: oftalmoscopia, biomicroscopia y retinografía no midriática.

El diagnóstico de retinopatía diabética empezó a realizarse mediante el uso de los oftalmoscopios directos e indirectos (**figura 9**), la introducción de las lentes de contacto tipo Goldmann asociadas a la biomicroscopía con lámpara de hendidura, han resultado de gran utilidad para el diagnóstico de patologías retinianas, en especial el diagnóstico de edema macular diabético.



Figura 9. Oftalmoscopio directo.

Con posterioridad se han incorporado lentes de elevada potencia (lentes de 90 dioptrías) de no contacto que son equivalentes a las lentes de contacto tipo Goldmann para la evaluación de la retina, actualmente en los servicios de oftalmología es la técnica más habitual de exploración del fondo de ojo (**figura 10**).

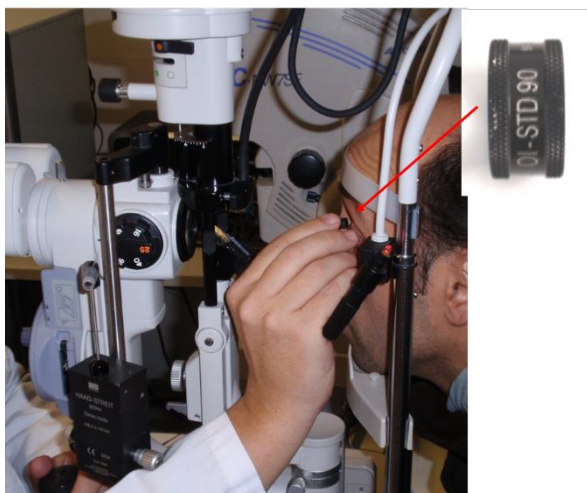


Figura 10. Lente de no contacto de 90 dioptrías.

La mejora de los sistemas de visualización del fondo de ojo, permitieron establecer como técnica de referencia (Gold estándar) de diagnóstico de retinopatía diabética la visualización directa de la retina mediante biomicroscopía con lentes de contacto o de no contacto, siendo obligado a partir de entonces cualquier nuevo método de cribado compararlo con estos anteriormente citados (**Figura 10**).

El problema con todas estas técnicas, es que son poco reproducibles y de difícil aprendizaje, lo que las convierte en poco útiles para su utilización en atención primaria y a su vez poco útiles para un cribado sistemático de la población. Además, son técnicas que requieren la dilatación pupilar para poder ser realizadas, lo que limita en gran medida el tipo de profesional que debe realizar el cribado de la retinopatía diabética.

En la década de los años ochenta del siglo pasado se introdujeron los equipos de retinografía, que rápidamente incorporaron cámaras fotográficas de tipo polaroid, estos equipos rápidamente se utilizaron para poder cribar los pacientes diabéticos [34-37]. Estas cámaras además permitían obtener imágenes nítidas del fondo de ojo sin dilatación pupilar previa. Si bien al principio las imágenes tenían un diámetro de 30º lo que limitaba el campo de visión, rápidamente se incorporaron cámaras de 45º o más de campo, que facilitaron la visión de áreas mayores del fondo de ojo, requiriendo un menor número de retinografías del fondo de ojo, para poder diagnosticar la presencia de retinopatía diabética (**Figura 11**).



Figura 11. A la izquierda un retinógrafo convencional y a la derecha una cámara no midirática.

La diferencia entre poder obtener retinografías o bien observar el fondo de ojo mediante oftalmoscopia directa o indirecta, lo podemos observar en la figura 4, en la cual podemos ver que las imágenes obtenidas mediante retinografía nos permiten observar la retina en un campo de 45° o 50° , la oftalmoscopia directa solo nos permite campos de 10° a 95° de visión lo que nos limita a poder observar bien la papila, pero no el polo posterior en su totalidad, y la oftalmoscopia indirecta que nos permite observar la retina en campos superiores a 50° , pero que solo están al alcance del oftalmólogo y aun así solo nos ayuda a definir las lesiones de forma microscópica a nivel retiniano, si queremos ver pequeños detalles deberemos recurrir a imágenes obtenidas mediante retinografía.

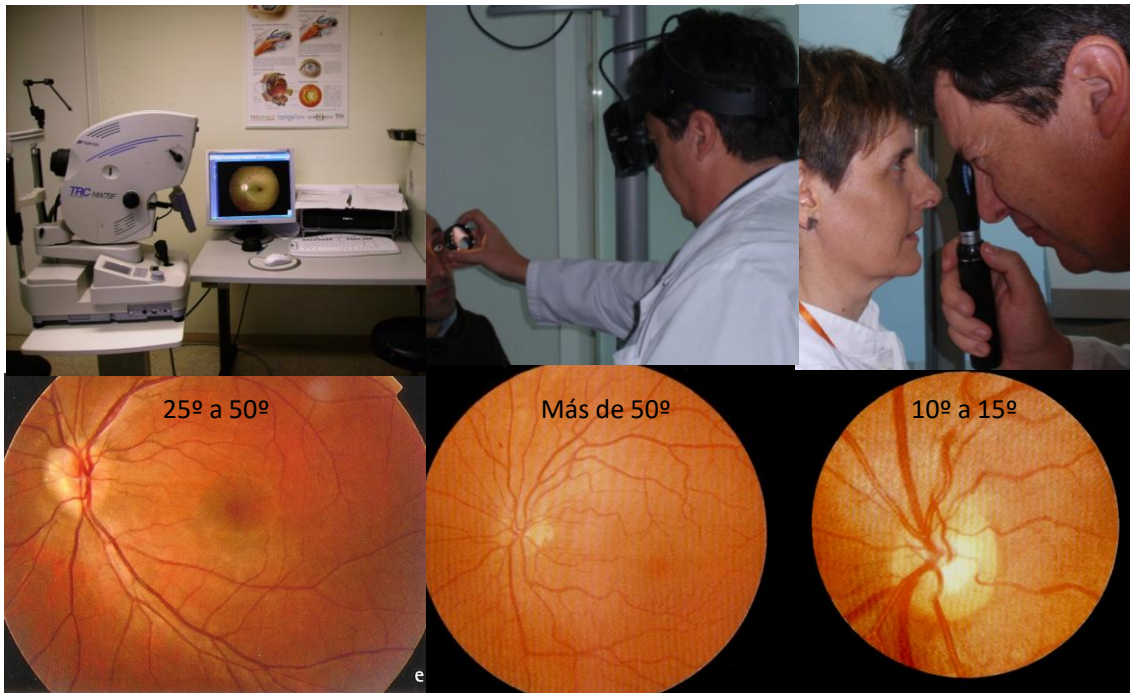


Figura 12. Comparación entre las imágenes observadas bajo retinografía, oftalmoscopia indirecta y oftalmoscopia directa según el campo de visión retiniano obtenido

En un principio las cámaras obtenían imágenes de 30° de campo, que limitaban mucho la visión del fondo de ojo. Esta limitación fue evidenciada por los autores del estudio Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) que señalaron la necesidad de obtener imágenes de siete campos distintos de 30° cada uno, centrados en diferentes posiciones del fondo de ojo [38-41].

Con posterioridad la introducción de equipos que obtenían imágenes de 45° o más grados, permitió reducir el número de imágenes necesarias para diagnosticar la retinopatía diabética. El estudio EURODIAB definió la necesidad de sólo dos imágenes de 45°: una primera centrada en la mácula y una segunda centrada en el lado nasal de la papila [41].

Posteriormente Klein et al en su estudio realizado en Wisconsin consideraron necesario añadir un tercer campo de 45° a nivel temporal superior [42]. No obstante, este tercer campo no ha aportado ninguna mejora en el diagnóstico de la retinopatía diabética como ha demostrado el estudio EURODIAB.

Actualmente en la realización del cribado de la retinopatía diabética mediante la utilización de cámaras no midriáticas se pueden realizar varias retinografías de 45º en distintos campos. En la literatura se describen diferentes técnicas, desde la realización de únicamente una retinografía en un campo de 45º realizada en un punto centrado entre la mácula y el lado temporal de la papila, o hasta la realización de nueve campos de 45º, que es el máximo que permiten los equipos actuales de cámaras no midriáticas [43].

Las recomendaciones actuales en la práctica de la telemedicina mediante retinografías se describen en las citas 11 y 12, correspondientes al National Health Service británico y a las recomendaciones de la Asociación Americana de Telemedicina, respectivamente [44-48].

6. Anatomía del polo posterior

La primera cuestión que debe conocer el médico de familia cuando se encuentre delante de una retinografía es si está visualizando el ojo derecho o izquierdo. La clave nos la da el nervio óptico. El nervio óptico, o también llamado papila óptica, se encuentra situado en el lado nasal de la imagen. Así pues, si observamos una retinografía en la cual el nervio óptico está localizado a la derecha de la fotografía, estaremos examinando un ojo derecho, y viceversa (**Figura 13**).

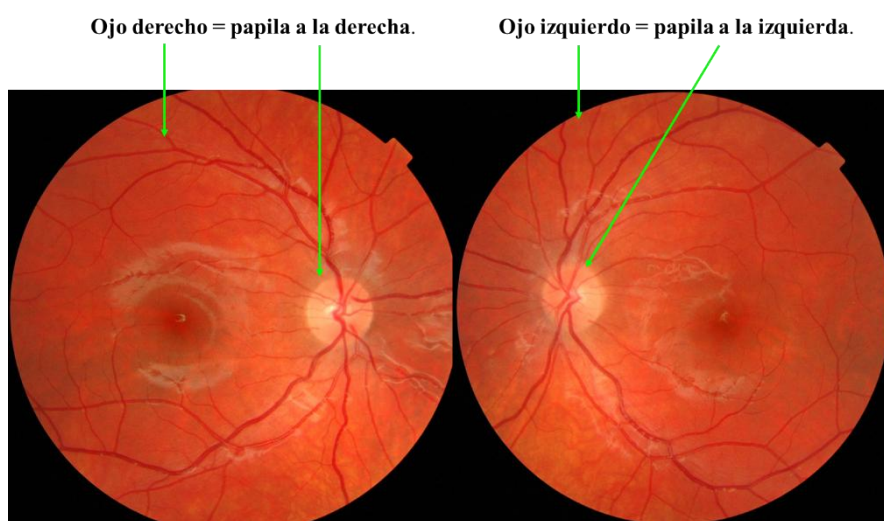


Figura 13. En el ojo derecho la papila está a la derecha, en el ojo izquierdo está a la izquierda.

La papila se corresponde a la entrada del nervio óptico en el globo ocular y se distingue claramente del resto de la retina, a partir de ella se distribuyen los vasos de la retina, estos se distribuyen centrífugamente por los cuatro cuadrantes del fondo de ojo (**figura 13**), a partir de la arteria y vena centrales de la retina situadas a nivel de la papila, ambas son arterias y venas con todas las capas de dichos vasos, a partir de aquí las ramas en que se dividen deben considerarse arteriolas y vénulas, si bien en la literatura se denominan arterias y venas de forma errónea.

Cada cuadrante recibe una arteriola y una vénula principal. Arterias y venas difieren entre sí por el calibre y su coloración. Las arteriolas son de menor calibre y de coloración rojo vivo. Por contra, las vénulas adquieren un color más oscuro al transportar sangre menos oxigenada. Los vasos principales, desde que abandonan el nervio óptico, suelen

tener un recorrido ligeramente curvilíneo. En los ojos miopes, los vasos de los cuadrantes temporales son más rectilíneos. Ocasionalmente los vasos pueden tener un aspecto ligeramente tortuoso, lo que no comporta la mayoría de las veces ninguna significación patológica. Ahora bien, si la tortuosidad vascular es marcada y afecta al territorio venoso de un solo ojo, será necesario su estudio, porque podríamos estar en la antesala de una trombosis de la vena central de la retina.

La localización de cualquier lesión en el fondo de ojo se describe atendiendo a la arcada vascular donde se localiza (**figura 13**), si bien en oftalmología se utiliza una clasificación de las lesiones en la retina según la localización horaria, hemos de tener en cuenta que dicha clasificación es más farragosa debido a que la aplicación de localización según la hora en que se localice una lesión dependerá del ojo que se trate, así una lesión a las 6 horas estará en el mismo sitio en ambos ojos, pero una lesión a las 3 horas estará en el lado nasal en el ojo derecho y en el temporal en el izquierdo, debido a esto no se recomienda en atención primaria su utilización.

La mácula se corresponde con la región central de la retina comprendida entre las dos arcadas vasculares temporales (**figura 14**). Justo en su centro destaca una zona de coloración más oscura conocida como la fovea, la cual es responsable de la máxima agudeza visual y de la percepción del color, por ser la zona más densamente poblada de conos de toda la retina. El centro de la mácula se localiza a unos 4 mm del borde nasal de la papila y a 0,8 mm inferior al eje que une la papila y la mácula (**figura 14**).

Los principales elementos anatómicos del fondo de ojo a tener en cuenta en la exploración del fondo de ojo lo podemos observar en la (**figura 14**).

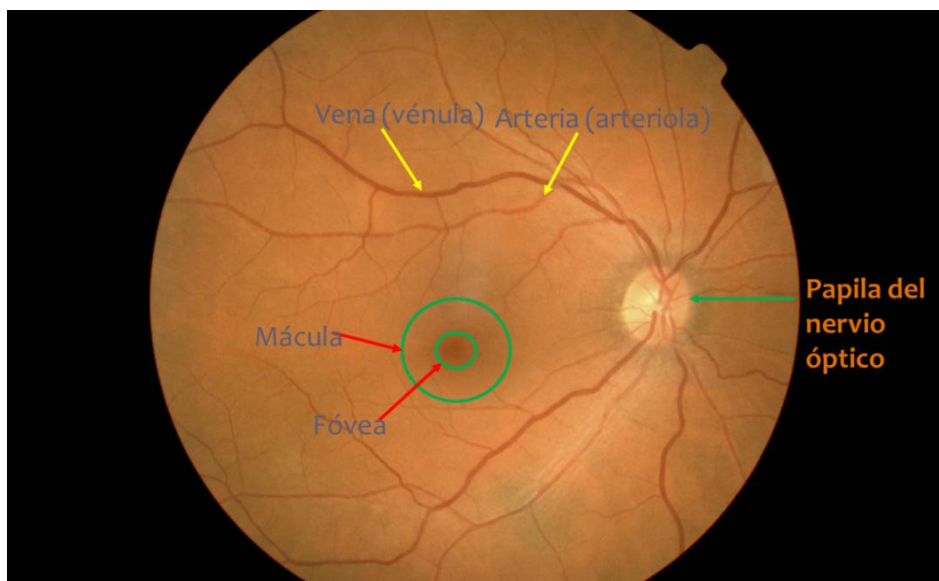


Figura 14. Localización de los principales elementos anatómicos del fondo de ojo a tener en cuenta en la exploración del fondo de ojo.

Para no interferir con la visión, la fovea no se ve atravesada por vasos sanguíneos, sino que queda vascularizada a partir de la circulación coroidea subyacente. La parte central de la fovea se denomina foveola y se corresponde con la zona central de la retina donde solo existen fotoreceptores.

En la definición de las distintas partes que conforman la mácula existe cierta controversia y muchos autores utilizan los términos mácula y fovea como si fueran equivalentes, en la **tabla 3** describimos las diferentes partes de componen la macula y sus equivalentes histológicos y clínicos [46].

La irrigación de la mácula y de su zona central avascular procede de la arteria central de la retina, pero en un 20% de la población, no obstante, la fovea ve incrementado su aporte sanguíneo a expensas de la arteria cilioretiniana, rama procedente de la circulación coroidea. Esta arteria de pequeño calibre se localiza en el lado temporal del nervio óptico y se dirige hasta el lado nasal de la fovea. Las personas que poseen esta doble circulación están más protegidas en caso de presentar una obstrucción de la arteria central de la retina.

Actualmente la exploración de la mácula se realiza habitualmente mediante el examen con tomografía de coherencia óptica (OCT), que nos permite identificar las distintas

capas de la retina mediante la utilización de técnicas de examen fotográfico. En la figura 13 exponemos los equivalentes anatómicos de la mácula en un corte histológico y mediante OCT, en la figura 12 realizamos una fotocomposición del equivalente entre una retinografía y el OCT y en las figuras 13 y 14 se expone un examen mediante OCT con mácula normal.

El tamaño de la mácula es de aproximadamente 4 diámetros papilares (el diámetro papilar es, tal como el nombre indica, el diámetro de la papila o disco óptico según la literatura anglosajona); traducido a una escala métrica, sería entre 5500 y 6000 μ (cada diámetro papilar es de 1500 μ). Realmente, en el diámetro del área macular es superior el horizontal, de unas 5500 μ , frente al vertical, de unas 4400 μ , pero se considera siempre como un círculo y no una elipse.

El área macular está comprendida entre la arcada vascular temporal superior y la arcada temporal inferior. En ella existen solo pequeños vasos: arteriolas y lecho capilar; este último rodea la siguiente área dentro de la mácula denominada fovea (**figura 15**).

Dentro de la mácula existen dos áreas:

- Una primera llamada fovea, que tiene un diámetro de 1500 μ , o sea un diámetro papilar. Está rodeada por el lecho capilar y está libre de vasos sanguíneos, lo que permite una mayor AV que el resto de la mácula, ya que no existe el impedimento de los vasos sanguíneos que se localizan en la capa más superficial de la retina y en una capa intermedia denominada nuclear interna (formada por los núcleos de las células bipolares).
- Una segunda área más central, denominada foveola, de unas 300 μ de radio, en la que solo existen fotorreceptores.

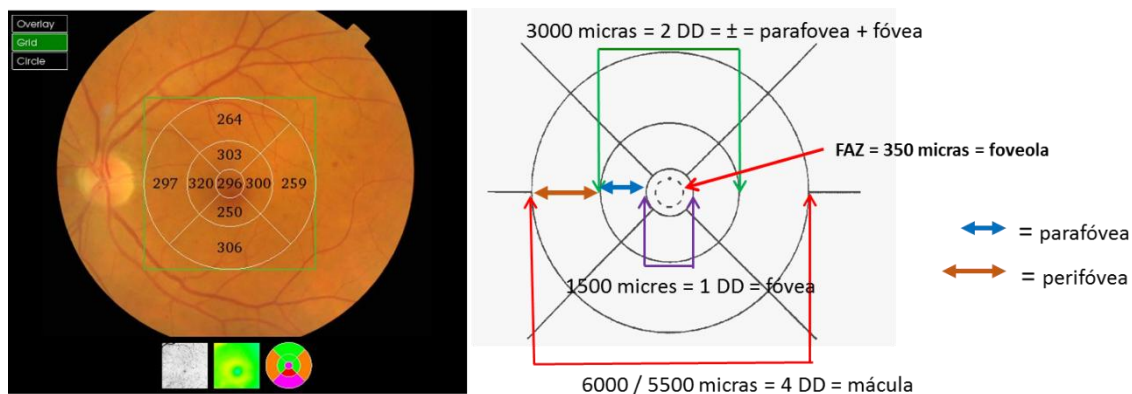


Figura 15. Estructura de la mácula.

De la estructura anatómica del área central o mácula que hemos descrito, podemos deducir que cualquier lesión en esta área dará lugar a una pérdida de visión importante, sobre todo si tenemos en cuenta que la máxima agudeza visual se da a nivel del centro de la mácula o foveola. La foveola nos permite obtener el máximo de agudeza visual, que se corresponde con el valor de la unidad ($AV= 1$) cuando exploramos la visión mediante los optotipos, a partir de la foveola, a medida que nos distanciamos de la misma la agudeza visual desciende de forma progresiva, de tal manera que en zonas alejadas de la misma, pero aun estando dentro de la mácula la visión puede llegar a ser de solo contar dedos a un metro (**Tabla 3**).

Término	Sinónimo	Definición histológica	Observación clínica
Mácula	Polo posterior Mácula lútea Retina central Área central	El límite periférico se localiza donde las células ganglionares se reducen a solamente una capa celular.	Área de 5,5 mm de diámetro centrada a una distancia de 4 mm del borde temporal de la papila y situada 0,8 mm por debajo de la misma.
Fóvea	Fovea centralis	Depresión en la parte central de la retina, donde los fotorreceptores se componen de conos.	Depresión cóncava central observada mediante lámpara de hendidura de 1,5 mm de diámetro (1500 micras), equivalente a un disco (papila) de diámetro o 5º de campo.
Foveola		Zona central de la fóvea, donde las capas de la retina: nuclear interna (células bipolares) y de células ganglionares están ausentes.	Zona de 0,35 mm (350 micras) de diámetro, equivalente a la foveal avascular zone (FAZ).
Umbus	Light réflex	Pequeña zona central de la foveola	Zona que se corresponde en parte al reflejo central, pero que no es responsable de la totalidad del mismo.
Zona parafoveal	Clivus	Zona donde las capas: de células ganglionares, nuclear interna, y capa de Henle son de mayor grosor.	Anillo de 0,5 mm de amplitud (500 micras que rodea la fóvea.
Zona perifoveal		Se delimita entre el extremo más externo de la parafovea y el límite externo de la mácula	Anillo de 1,5 mm de amplitud (1500 micras), que rodea la parafóvea

Tabla 3. Definición de cada una de las partes en que se compone la mácula.

7. Variantes del fondo de ojo, debidas a artefactos

En la exploración de la retina, podemos observar en algunos pacientes, imágenes que son secundarias a artefactos o efectos de la opacidad de medios:

- Presencia de gotitas de Pflugge en el objetivo de la cámara. Las presencias de artefactos debidos a problemas en los medios refractivos de la propia cámara no midriática se traducen en las retinografías pueden ser secundarios a opacidades internas de la cámara, pero lo más frecuente es que sean debidos a problemas de suciedad del objetivo de la misma, entre estas opacidades una de las más frecuentes es la presencia de gotitas secundarias a la respiración del paciente.
- La escasa midriasis genera sombras en partes de la retina. Uno de los problemas más frecuentes en la obtención de imágenes nítidas del fondo de ojo es la presencia de una buena midriasis. Aunque las cámaras no midriáticas, se denominan así porque no es necesaria la dilatación pupilar, para obtener imágenes de calidad, lo cierto es que entre un 20% y un 30% de casos precisan dilatación de la pupila.
- Si existen opacidades en el vítreo. La opacidad a nivel del humor vítreo es frecuente que aparezca con la edad, así con la edad todos observamos la aparición de sombras a nivel de nuestra visión, denominadas moscas volantes o denominadas de forma más correcta como miodesopsias, estas opacidades pueden confundirnos con la presencia de exudados blandos, pero independientemente de estas opacidades que podemos considerar fisiológicas, existen opacidades más importantes a nivel del humor vítreo como son los casos de como son los casos de hialosis asteriodea o sínquisis centelleante, que dificultan la visión de la retina de forma importante. Finalmente, la presencia de hemorragia en el vítreo en pacientes diabéticos o con otras enfermedades vasculares de la retina, van a dificultar o impedir la visión de la retina.
- Alteraciones del color o visualización del fondo de ojo, por opacidades en el cristalino. La presencia de cataratas induce la presencia de opacidad difusa en el

fondo de ojo que dificulta en gran medida la observación del fondo de ojo, impidiendo en ocasiones poder determinar la presencia o no de lesiones a nivel de la retina.

- En un paciente operado de catarata, la papila y todo el fondo de ojo se ve más pálido, y en el caso de no estar operado se observa más amarillento.

7.1. Variantes normales del fondo de ojo

En la exploración de la retina, podemos observar en algunos pacientes, imágenes que nos pueden hacer dudar sobre si son patológicas o no, pero que son variantes de la normalidad, como pueden ser las siguientes:

- Imágenes de reflejos en pacientes jóvenes, es muy frecuente que nos confundamos por la presencia de reflejos en el fondo de ojo, sobre todo en el caso de la existencia de un reflejo en la foveola.
- Alteraciones en el color de la retina debidas a diferencias en la pigmentación a nivel de la capa del epitelio pigmentario de la retina, como sucede en pacientes de razas más hiperpigmentadas.
- Alteraciones en los vasos sanguíneos, como puede ser una mayor tortuosidad, que puede observarse en personas jóvenes, en algunos casos la tortuosidad es muy importante y está vinculada a factores hereditarios, se ha querido involucrar estas tortuosidades con enfermedades vasculares retinianas, pero si resultados concluyentes actualmente.
- El pigmentado del fondo de ojo, ya hemos indicado que hace que se vea más o menos oscura la retina, pero además en pacientes con poco pigmento podemos observar nítidamente los vasos de la coroides, sobre todo en caso de ojos miopes elevados, en los que la capa del epitelio pigmentario de la retina contiene poca melanina.

7.2. Papila del nervio óptico.

Debido a sus características propias nos pararemos a describir la papila, que se corresponde al inicio del nervio óptico, y que nos permitirá obtener información de su estado a través de las retinografías, no olvidemos que diferentes enfermedades, como el glaucoma crónico tienen traducción a nivel del mismo.

El nervio óptico que en un ojo emétrope (aquel que no tiene defectos de graduación significativos) es redondeado y ligeramente anaranjado. Hemos de observar si está bien delimitado, si se observa bien los márgenes entre la retina y el nervio. En este paso del examen hemos de destacar que, si bien a nivel temporal se puede observar bien la delimitación entre papila del nervio óptico y retina, en el lado temporal debido a la presencia de los vasos procedentes de la arteria y vena centrales de la retina el límite es más borroso. Además, hay que fijarse en la coloración que debe ser sonrosada.

En el ojo miope, el nervio óptico tiene menor relieve y es ovalado presentando con frecuencia áreas de atrofia peripapilar, lo que dificulta precisar sus límites. En el ojo hipermetrope, la excavación central es mínima.

Por su parte central, zona denominada la excavación papilar, emergen las arterias retinianas y drenan las venas de la retina. Normalmente el diámetro de la excavación papilar no excede un tercio del diámetro total del nervio óptico, aunque existen variaciones anatómicas dentro de la normalidad. La presencia de asimetría marcada en los diámetros de ambas excavaciones papilares será sospechosa de presencia glaucoma crónico.

7.3. Cambios del fondo de ojo con la edad.

Con la edad aparecen cambios a nivel del globo ocular, se opacifica el cristalino, denominada catarata, a nivel del humor vítreo se forman cavidades acuosas y el colágeno y mucopolisacáridos que lo conforman forman fibras que son visible en forma de moscas volantes denominadas miodesopsias, y a nivel de la retina parecerán también una serie de cambios.

Algunos de estos cambios son debidos a agentes externos como la cirugía, así como hemos indicado anteriormente el hecho de ser intervenido de cataratas, cirugía muy frecuente en edades avanzadas, va a modificar la visión del fondo de ojo, de tal forma que la papila se observa más blanquecina, mientras que en los pacientes con catarata la papila es más amarillenta.

Pero independientemente de actuaciones quirúrgicas que puedan afectar la visualización de la retina, se producen una serie de cambios con la edad, así la retina pierde su brillo, formándose menos reflejos, esto es debido a la pérdida de nitidez de la membrana limitante interna, que es la responsable de los reflejos en las retinografías de los pacientes jóvenes.

A nivel de los vasos, también se observa una mayor rigidez a nivel arteriolar y venular, desapareciendo las tortuosidades más frecuentes en jóvenes, un hecho a destacar en este punto, es que si se forman tortuosidades de los vasos cercanos a la mácula precisamente en sujetos adultos pueden ser signos de afectación temprana de la vasculatura reetiniaria por la diabetes mellitus, anterior incluso a la aparición de lesiones típicas como son los microaneurismas, y serían el resultado de un aumento del flujo sanguíneo retiniano.

A nivel arteriolar además se produce una rectificación en el trayecto vascular siendo las arteriolas más rectilíneas y con menos tortuosidades, igualmente el eje central de la arteriola que es más pálido que las paredes aumenta en su diámetro y en su coloración menos roja, efecto secundario a la esclerosis vascular que aparece con la edad.

En este punto destacar que a lo largo del trayecto de los vasos retinianos a nivel de las arcadas se producen múltiples cruces entre las vénulas y las arteriolas, bien pasando la vénula por encima de la arteriola o a la inversa, no siendo los cruces por si mismos ningún signo de patología, solo se considera patológico un cruce si este está situado a una distancia de la papila de dos diámetros papilares, la arteriola pasa por encima de la vénula y si esta comprime a la vénula de tal forma que provoca que la parte distal de la misma se observa ingurgitada o ha desaparecido parte de la misma bajo la esclerosis de la arteriola, signos ambos de esclerosis importante a nivel arteriolar y que podrían indicar riesgo de oclusión venosa distal al punto de cruce patológico.

8. Cribado de la retinopatía diabética.

El diagnóstico de retinopatía diabética empezó a realizarse mediante el uso de los oftalmoscopios directos e indirectos. Asimismo, las lentes de contacto tipo Goldmann se utilizaron asociadas a la biomicroscopía con lámpara de hendidura, para la exploración del fondo de ojo, y resultaron de gran utilidad para el diagnóstico de patologías retinianas, en especial el diagnóstico de edema macular diabético. Con posterioridad se incorporaron lentes de elevada potencia (lentes de 90 dioptrías) de no contacto que son equivalentes a las lentes de contacto tipo Goldmann para la evaluación de la retina. La mejora de los sistemas de visualización del fondo de ojo, permitieron establecer como técnica de referencia (Gold estándar) de diagnóstico de retinopatía diabética la visualización directa de la retina mediante oftalmoscopia, bien directa, indirecta o con ayuda de biomicroscopía con lentes de contacto o de no contacto, siendo obligado a partir de entonces cualquier nuevo método de cribado compararlo con estos anteriormente citados.

El problema con todas estas técnicas es que son poco reproducibles y de difícil aprendizaje, lo que las convierte en poco útiles para un cribado sistemático de la población. Además, son técnicas que requieren la dilatación pupilar para poder ser realizadas, y habitualmente son usadas por oftalmólogos, lo que limita en gran medida el tipo de profesional que debe realizar el cribado de la retinopatía diabética.

En la década de los años ochenta del siglo pasado se introdujeron los equipos de retinografía, que rápidamente incorporaron cámaras fotográficas de tipo polaroid, estos equipos rápidamente se utilizaron para poder cribar los pacientes diabéticos [34-37]. Estas cámaras además permitían obtener imágenes nítidas del fondo de ojo sin dilatación pupilar previa. Si bien al principio las imágenes tenían un diámetro de 30º lo que limitaba el campo de visión, rápidamente se incorporaron cámaras de 45º o más de campo, que facilitaron la visión de áreas mayores del fondo de ojo, requiriendo un menor número de retinografías del fondo de ojo, para poder diagnosticar la presencia de retinopatía diabética.

A partir de ese momento empezaron a realizarse estudios de comparación del método de diagnóstico, mediante la utilización de las denominadas ya como cámaras no

midriáticas y los métodos de referencia de diagnóstico de retinopatía diabética, que hemos descrito previamente [39-41].

8.1. Evidencia de la utilidad de la cámara no midriática

La evidencia científica de la utilidad de la cámara no midriática en el diagnóstico de la retinopatía diabética o no, ha sido estudiada sistemáticamente. En diferentes artículos publicados desde la década de los años ochenta, básicamente existen dos fases. En una primera fase se evaluaron los resultados obtenidos al utilizar cámaras con componente fotográfico y soporte papel tipo polaroid, que se utilizaron desde la década de los ochenta hasta finalizar la década de los noventa, momento en que se empiezan a utilizar equipos con imágenes digitalizadas, que pueden ser retransmitidas por telemedicina a los monitores de los profesionales que van a realizar la lectura. Ya que existen dos épocas diferentes en las que se utilizaron dos equipos diferentes, y debido a que el soporte papel fotográfico tiene una menor resolución de tamaño que en el caso de imágenes digitalizadas, vamos a evaluar estas dos técnicas de forma separada, y podremos comprobar que los resultados van a ser diferentes según el equipo utilizado.

Para determinar la efectividad de la cámara no midriática en el cribado de la retinopatía diabética, tendremos en cuenta los criterios utilizados por la British Diabetic Association (BDA).

Dichos criterios editados como estándar para el cribado de la retinopatía diabética son [47-49]:

- El cribado debe cubrir la totalidad de la población designada
- El intervalo entre cribado no tiene que ser superior a un año
- El método utilizado debe tener una sensibilidad superior a un 80%
- El método utilizado debe tener una especificidad superior a un 95%
- El método utilizado debe tener error de técnica inferior a un 5%
- El coste básico del cribado debe ser inferior a 15 1500 £ (libra inglesa) por paciente
- El coste de los casos verdaderos positivos debe ser inferior a 1500 £ (libra inglesa) por caso

- Un 1% de las fotografías debe ser auditado externamente cada año
- La derivación de los pacientes debe ser auditada
- Todos los casos de baja visión y ceguera deben ser identificados

En estos criterios, lo más importante referido a la técnica es que esta debe tener una sensibilidad superior a un 80%, la especificidad ha de ser superior a un 95% y el número de fallos de técnica inferior a un 5%.

8.2. Efecto de la dilatación pupilar en la efectividad de la CNM

Uno de los problemas más importantes en la obtención de las imágenes de fondo de ojo, es que estas sean lo suficientemente nítidas, para poder distinguir correctamente los detalles de la retina. De hecho, en todas las series publicadas siempre existe un pequeño porcentaje de pacientes que no van a poder cribados, por mala calidad de las imágenes obtenidas (en los criterios de la BDA se ha denominado “fallo de técnica”), este porcentaje puede variar entre un 1% hasta un 3% de todas las imágenes obtenidas. No obstante, en muchos casos la dificultad se debe a la opacidad de medios, como es el caso de presencia de cataratas, que son frecuentes en los pacientes diabéticos, sobre todo los de edad más avanzada.

Además de la presencia de opacidades en los medios, la causa más frecuente de dificultad de visión correcta de las imágenes es secundaria a una mala midriasis. Las cámaras no midriáticas precisan de una pupila de tamaño mínimo para poder obtener imágenes nítidas. En los pacientes diabéticos las pupilas suelen ser poco reactivas, debido a la presencia de neuropatía diabética, lo que va a dificultar la visión del fondo de ojo si no se procede a dilatar la pupila.

8.3. Efecto del número de retinografías realizadas en la efectividad de la CNM

En la literatura existente sobre el cribado de retinopatía diabética, mediante cámara no midriática, se discute número de retinografías que se precisa realizar por ojo para poder realizar el cribado correctamente. En el primer apartado del capítulo, ya hicimos referencia a la existencia de diferentes equipos de cámara no midriática, según el campo de imagen obtenido. Así en un principio las cámaras obtenían imágenes de 30º de campo, que limitaban mucho la visión del fondo de ojo. Esta limitación fue evidenciada por los autores del estudio Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) que señalaron la necesidad de obtener imágenes de siete campos distintos de 30º cada uno, centrados en diferentes posiciones del fondo de ojo [31–38-39].

Con posterioridad la introducción de equipos que obtenían imágenes de 45º o más grados, permitió reducir el número de imágenes necesarias para diagnosticar la retinopatía diabética. El estudio EURODIAB definió la necesidad de sólo dos imágenes de 45º: una primera centrada en la mácula y una segunda centrada en el lado nasal de la papila [41].

Posteriormente Klein et al en su estudio realizado en Wisconsin consideraron necesario añadir un tercer campo de 45º a nivel temporal superior [42]. No obstante, este tercer campo no ha aportado ninguna mejora en el diagnóstico de la retinopatía diabética como ha demostrado el estudio EURODIAB.

Actualmente en la realización del cribado de la retinopatía diabética mediante la utilización de cámaras no midriáticas se pueden realizar varias retinografías de 45º en distintos campos. En la literatura se describen diferentes técnicas, desde la realización de únicamente una retinografía en un campo de 45º realizada en un punto centrado entre la mácula y el lado temporal de la papila, o hasta la realización de nueve campos de 45º, que es el máximo que permiten los equipos actuales de cámaras no midriáticas.

En los estudios analizados en el apartado anterior, se ha demostrado que la cámara no midriática era efectiva en el cribado de la retinopatía diabética.

La realización de retinografías en más de un campo, ha sido comparada en pocos estudios, en la literatura existen solamente cinco estudios (Tablas 6 –8), en ellos se comparan los resultados obtenidos en la sensibilidad y especificidad si se realizan retinografías en uno, dos o tres campos, la mayoría de los estudios solo compara la realización en uno o tres campos. Como podemos observar la media randomizada de todos los estudios indica que la sensibilidad pasa de un 81% en el caso de un campo a un 87% en el caso de realizar tres campos, en ambos supuestos la sensibilidad es suficiente para poder cribar los pacientes con retinopatía diabética pero el aumento del número de campos de uno a tres, mejora los resultados. Igualmente sucede con la especificidad que pasa de una media de un 95% a un 97%, siendo estos valores también suficientes para realizar el cribado de retinopatía diabética.

Solamente en el estudio de Baeza et al, se compararon tres posibles técnicas, la práctica de retinografías en uno, dos o tres campos. Como podemos ver los estudios que realizan dos o tres campos, no mejoran los valores obtenidos. Por ello podemos deducir que la realización de un segundo campo va a mejorar los parámetros, pero hacer más campos no nos va a mejorar los resultados, si orientamos el resultado sólo al cribado, no a la clasificación de retinopatía diabética.

Podríamos concluir que la realización de retinografías de 45º en un campo es suficiente para el diagnóstico de la presencia de retinopatía diabética, pero que para su clasificación necesitaríamos realizar retinografías en más de un campo de 45º.

9. Detección de la retinopatía diabética mediante cribado de los pacientes diabéticos.

El uso de telemedicina en el cribado de retinopatía diabética, por ser la enfermedad en la que se tiene mayor experiencia a nivel mundial. Es bien sabido que la detección temprana de la RD es crucial para prevención de la ceguera. Las terapias médicas y quirúrgicas han reducido drásticamente la progresión de la enfermedad, y la intervención oportuna puede reducir el riesgo de pérdida grave de la visión en más del 90 % [66].

9.1. Cribado de retinopatía diabética en Estados Unidos

Si bien la Academia Americana de Oftalmología (AAO) y la Asociación Americana de Diabetes [67], recomiendan evaluaciones anuales de la retina. Las tasas de evaluación de la DR siguen siendo inferiores al 50% en los Estados Unidos [68].

En un estudio realizado por Zhang y cols [69] en el año 2010, demuestra que la RD es la patología responsable de pérdida de visión, sobre todo en adultos entre 20 a 74 años en alrededor de 4,2 millones de pacientes en Estados Unidos (EE UU). A pesar de estos datos el cribado de la RD, este sigue siendo deficitario y con grandes disparidades, según el sexo, así las mujeres sufren formas más graves de RD, pero a la vez son las que menos acuden a revisiones de fondo de ojo. Asimismo, grupos como los latinos americanos, los nativos americanos o los afroamericanos sufren mayores prevalencias de RD por falta de diagnóstico temprano. Igualmente, la falta de cribado se ve asociado el efecto de los bajos niveles socioeconómicos de algunos grupos que dificultan el acceso a la sanidad. Un grupo interesante es el de pacientes jóvenes subsidiarios del sistema MEDICAID que tiene dificultades de acceso a la sanidad, la cual cosa deja de suceder al incorporarse al mercado laboral y a los sistemas de salud americanos. Las comunidades rurales también experimentan disparidades en la adherencia al cribado. Muchas de las barreras informadas eran similares a las de las comunidades urbanas, incluidos problemas de cobertura de seguro/asequibilidad y niveles de educación más bajos [69].

Por el contrario, otros colectivos siguen un cribado con cifras elevadas del mismo. Así los veteranos americanos tienen cifras de revisión de fondo de ojo superiores al 90%, superiores incluso a los grupos en los que el cribado es más elevado y se sitúa alrededor del 70%.

Debido a todos estos datos anteriores, el cribado de RD en EE. UU. es muy dispar [70], a pesar de ser un problema de salud pública reconocido, si bien hay pruebas que el uso de la telemedicina para detectar la RD en las clínicas de atención primaria en los EE. UU. conduce efectivamente a un aumento de las tasas de detección de la RD [71].

9.2. Cribado de retinopatía diabética en Europa.

Solo unos pocos países de Europa tienen programas nacionales de detección de RD (Reino Unido, Finlandia, Suecia, Irlanda y Dinamarca) [72]. El primer programa de cribado de la retinopatía diabética se introdujo en Islandia en 1980 [72]. Durante los últimos cuarenta años, se han adoptado diferentes programas de cribado en Europa, bien sea hospitalarios, regionales o nacionales.

Actualmente el programa nacional de cribado ocular para diabéticos del Reino Unido (UK) es el programa nacional más importante y mejor organizado en Europa. De todas maneras, a pesar de que el acceso al cribado es gratuito, más de un tercio de los pacientes con DM no aprovechan el servicio preventivo [73-74]:

Otros países con un sistema de cribado similar al de Reino Unido son los de Dinamarca [75] y Suecia [76], que también son muy eficaces.

En los actuales sistemas de cribado de RD en Europa se utilizan diferentes técnicas. Así, mientras que en el Reino Unido los técnicos realizan una o dos imágenes de fondo de ojo, y son clasificadas por técnicos capacitados en lectura de imágenes de retina. Por otro lado, en Dinamarca son los oftalmólogos quienes realizan la detección mediante retinografía, siendo el único país de la Unión Europea (UE) que tiene un registro de pacientes con retinopatía diabética.

Otros países, como Suecia e Irlanda, tienen programas nacionales de detección basados en un registro nacional de diabéticos y un registro de retinopatía diabética con información recopilada sistemáticamente en los pacientes cribados.

Otro país que dispone de registro de pacientes con DM es Finlandia en el que existe un Registro finlandés de discapacidad visual (RVI). Todo paciente con diagnóstico de discapacidad visual tiene derecho a un examen oftalmológico, y los pacientes con RD son incluidos por el oftalmólogo en el registro. No se especifica el método de detección, ya que cada oftalmólogo puede utilizar un enfoque diferente. La organización garantiza que casi todos los pacientes diabéticos son cribados, aunque no existe un registro particular de RD en el país [77].

Por su parte, Noruega dispone de dos tipos de registros. El primero es el Registro noruego de diabetes para adultos y el segundo el Registro noruego de diabetes infantil, ambos sirven como base para el programa nacional de detección de la retinopatía diabética [78]. El diagnóstico de RD lo realizan los oftalmólogos en base a los resultados de las retinografías. Los oftalmólogos consultores informan los resultados a los médicos remitentes, quienes a su vez informan los resultados al registro nacional de RD.

9.3. Cribado de retinopatía diabética en España.

En España, el Ministerio de Sanidad y Consumo aprobó la estrategia en diabetes del Sistema Nacional de Salud recomendado “el diagnóstico precoz, cribado, seguimiento, tratamiento y control adecuados de las complicaciones crónicas de la DM, promoviendo la cooperación clínico-asistencial entre los profesionales implicados, mediante protocolos consensuados y medidas de coordinación multidisciplinaria para su abordaje, y priorizando la importancia y la retinógrafos no midriáticos digitalizados en los servicios de Atención Primaria para detección de la retinopatía educación” [79]. Posteriormente, el año 2012 el Ministerio de Sanidad publicó una actualización del mismo plan indicando que la RD supone una de las complicaciones más limitantes para pacientes con DM [79], en este documento se recomendó favorecer la accesibilidad a retinógrafos no midriáticos en los servicios sanitarios asistenciales para la detección de la retinopatía diabética y prevención de la ceguera.

Debido a que el sistema público de salud universal en España está descentralizado en las comunidades autónomas (CCAA), son estas las encargadas de desarrollar sus propios programas de cribado de DR. En la tabla 1 resumimos los planes y estrategias de las comunidades autónomas (CCAA) [80-97]

En la actualidad, nueve CCAA son las que cuentan con planes dirigidos al abordaje de la RD: Andalucía, Aragón, Illes Balears, Castilla La Mancha, Comunitat Valenciana, Extremadura, región de Murcia y La Rioja. Por otra parte, Castilla y León, Cataluña, Comunidad de Madrid y País Vasco han implementado el proyecto DE-Plan cuyo objetivo ha consistido en intervenir sobre el estilo de vida para prevenir la DM tipo 2 en el ámbito de atención primaria. En la referencia número 35 podemos encontrar el link a dos páginas web donde se explican ambas estrategias.

9.3.1. Circuito de cribado de retinopatía diabética utilizado por los programas.

El actual sistema de cribado en todas las CCAA es oportunístico, o sea se criba a los pacientes a medida que estos acuden al médico de atención primaria, que los deriva para la realización de las retinografías.

El circuito de cribado de RD es muy similar en toda España, con mínimas variaciones, en la mayoría de los centros se realiza la siguiente manera (**figura 16**).

- Realización de la retinografía en el Centro de Salud por personal sanitario de la Zona Básica de Salud a todos los pacientes con diagnóstico de DM. Además, se aconseja tomar agudeza visual con corrección óptica y con estenopeico de ambos ojos.
- Una vez realizada la retinografía, las imágenes quedan almacenadas en la historia clínica electrónica del paciente, las cuales reciben una primera valoración diagnóstica por el médico de atención primaria. Los pacientes con retinografías sin signos de RD seguirán los controles establecidos según el protocolo para cada caso.
- El resto de retinografías (patológicas o dudosas) son derivadas telemáticamente desde Atención Primaria al centro consultor de oftalmología para recibir una

segunda valoración diagnóstica por el oftalmólogo de referencia. El oftalmólogo valorará las retinografías recibidas estableciendo un diagnóstico definitivo, y citará para consulta oftalmológica si el paciente lo precisa.

Figura 1. Circuito de flujo de la retinografía

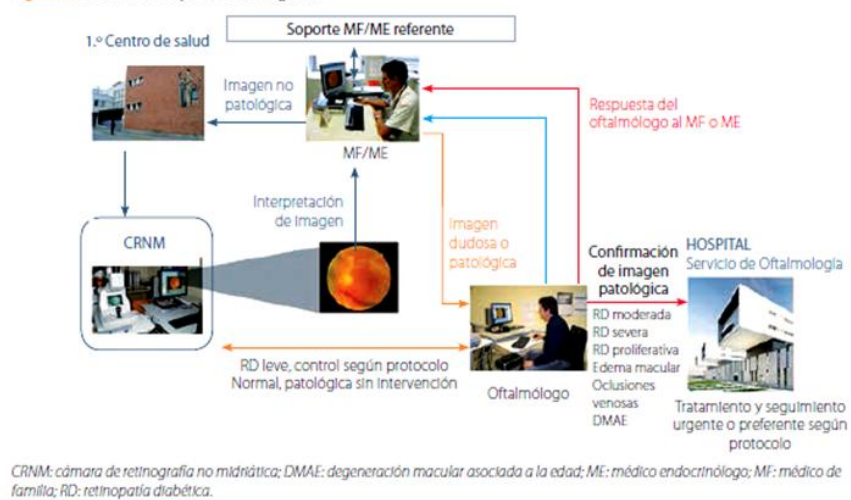


Figura 16. Esquema de actuación en el cribado de retinopatía diabética utilizado por los autores (Las imágenes de personas o equipos corresponden a los autores).

9.3.2. Impacto de la implantación de los programas de cribado en la diabetes mellitus.

Los programas de cribado han permitido realizar un mayor número de retinografías a los pacientes con DM, detectando un mayor número de pacientes con RD en España. Asimismo, la frecuencia con la que los pacientes han ido siendo revisados ha ido aumentando a medida que se implantaban los programas. De los estudios revisados el realizado por Rodríguez-Acuña et al [82], los autores observan un aumento progresivo del número de pacientes cribados desde el principio con una cifra inferior al 30% y terminando con un cribado del 90% de los pacientes.

Respecto a la satisfacción de los usuarios con los diferentes programas ha sido analizada en diferentes publicaciones siendo la que se focaliza más en la satisfacción es la de

Valpuesta y cols [100], en la que sobre un cuestionario de preguntas estandarizado el 93.8% de los encuestados está muy satisfecho con el programa.

Finalmente, gracias a las publicaciones derivadas de la implantación del cribado de RD, hemos podido conocer tanto la incidencia como la prevalencia de la RD en nuestra población, que es de un 3.83% en la incidencia y de un 15.28% en la prevalencia [101].

10. Sistema de lectura automáticos.

Para lograr un cribado masivo y precoz de la RD es necesario aproximar los chequeos a los pacientes, automatizar el proceso de cribado y reducir el coste asociado. Ello requiere el desarrollo de dispositivos portátiles que puedan tomar retinografías de alta calidad en el ámbito de la medicina primaria para su posterior lectura. Con esta finalidad, las diferentes casas comerciales de referencia mundial en la toma y procesamiento de imágenes retinianas ya están desarrollando retinógrafos portátiles y lentes adaptadas a smartphones con un coste menor respecto las cámaras no midriáticas convencionales.

Para lograr el cribado masivo de la RD es imprescindible la implementación de sistemas automáticos de lectura e interpretación de las imágenes de fondo de ojo que previamente hayan demostrado su eficacia en poblaciones de pacientes diabéticos del mundo real. Desde la aceptación en el año 2018 del primer algoritmo basado en la IA para la lectura automatizada de las retinografías de los pacientes diabéticos,⁴ existe un gran esfuerzo por parte de diversos grupos, también en nuestro país, para desarrollar modelos algorítmicos para la detección y clasificación de la RD.

La mayoría de los algoritmos actuales que interpretan las imágenes de fondo de ojo están basados en las redes neuronales. Algunos de ellos, han demostrado ser tan efectivos como los oftalmólogos especialistas en retina a la hora de detectar y clasificar las retinografías de los pacientes diabéticos en los diferentes tipos de RD.⁵

El tercer pilar necesario para lograr un chequeo masivo de los pacientes diabéticos es tener un sistema de cribado que sea coste-efectivo. Los grupos de Liu, Raumviboonsuk y Tufail, demostraron que la implementación de sus algoritmos basados en la IA en zonas de la China rural, India y Singapur, fueron coste-efectivos.^{6,7,8}

Los dos mayores inconvenientes actuales para la implementación de los modelos de IA son la falta de robustez y explicabilidad de los algoritmos. La mayoría de ellos han demostrado ser eficaces en la fase de validación y testado, pero baja su nivel predictivo cuando se les somete a poblaciones de pacientes diabéticos del mundo real.^{9,10} Además, el no poder explicar cómo decide el algoritmo el resultado final para cada paciente, dificulta su aceptación por parte del médico y del propio paciente.¹¹ Esta falta de explicabilidad ha sido en parte mitigada por la creación de mapas de resaltación o

saliency heatmaps. En éstos, se resaltan las áreas de las retinografías en las que se fija algoritmo a la hora de clasificar la RD.

En este capítulo describimos las fases requeridas en la construcción de los algoritmos de lectura para el cribado de la RD junto a los principales algoritmos validados a escala mundial y también en nuestro país.

Construcción de los modelos algorítmicos para el cribado de la RD

Desde que se construye un modelo predictivo de RD hasta que se pone en el mercado listo para aplicarse en poblaciones diabéticas, se requiere de distintas fases.

10.1. Construcción del modelo

La mayoría de los modelos algorítmicos que leen imágenes de fondo de ojo son CNN (Convolutional Neural Networks). Este tipo de red neuronal consta de dos partes: la primera, consiste en un set de filtros que leen las retinografías extrayendo las características de interés tales como la presencia de microaneurismas y hemorragias, y la segunda, clasifica la imagen en el tipo de RD teniendo en cuenta los hallazgos anteriores.

10.2. Training de los algoritmos

Una vez construida la red neuronal, ésta tiene que aprender a identificar las lesiones características de la RD. Para lograrlo, necesita entrenarse leyendo miles de retinografías diferentes. Con el objeto de evitar la introducción de sesgos en esta fase, es necesario disponer de un número similar de retinografías de cada tipo de RD, estando balanceadas por sexo, edad y grupo étnico.

La mayoría de los grupos que se disponen a diseñar redes neuronales para la identificación y clasificación de la RD no dispone de un número tan elevado de retinografías en su base de datos para poder entrenar a los algoritmos. Es por lo que, en la actualidad, se dispone de bases de datos públicas con un número muy elevado de imágenes de fondo de ojo que pueden ser utilizadas por los investigadores para entrenar

a sus algoritmos. Las más utilizadas son la americana EyePACS y la francesa MESSIDOR y MESSIDOR-2. Existen otras desarrolladas en Finlandia (DIARETDB), la India (APTOS 2019) y China (DDR).

Este tipo de aprendizaje es de tipo supervisado por lo que se requiere el marcado previo de las lesiones en las retinografías y su etiquetado por tipo de RD antes de ser mostradas a la red neuronal para entrenarla. Inicialmente, la red comete muchos errores en la clasificación de las retinografías los cuáles son aprovechados y computados para mejorar la función clasificadora de la red neuronal. Una vez la red neuronal va leyendo una y otra vez el set de retinografías (iteraciones), las neuronas van ajustado sus parámetros (denominados pesos) hasta convertirse en buena clasificadora de la RD.

La evaluación de la función clasificadora de la red neuronal se hace comparando sus predicciones respecto las retinografías etiquetadas previamente por retinólogos que sirven de referencia (ground truth). Los parámetros más habituales para evaluar a los algoritmos son la sensibilidad, la especificidad, los valores predictivos positivo y negativo, falsos positivos y negativos, precisión y área bajo la curva (AUC).

10.3. Validación de los algoritmos

Una vez el modelo algorítmico ha estado entrenado y se objetiva que clasifica razonablemente bien las retinografías por tipos de RD, se pasa a la fase de validación con el objeto de afinar un poco más su capacidad predictiva. Para ello, se utilizan retinografías que no han sido previamente mostradas al algoritmo de la propia población de diabéticos o de una base de datos pública.

10.4. Testado de los algoritmos

Es la última fase requerida antes de poner el modelo algorítmico en producción. Lo ideal es confrontar el algoritmo con imágenes de fondo de ojo de otras poblaciones distintas de las que se han utilizado para entrenarlo y validarlo, demostrando así su robustez. Algunos grupos han utilizado poblaciones propias, bases de datos públicas o una combinación de ambas. La consecuencia de ello es que, en la actualidad, los algoritmos no pueden compararse entre ellos respecto su capacidad de etiquetar correctamente las

retinografías de los pacientes diabéticos. Para poder compararlos, es necesario la creación de una única base de retinografías suficientemente extensa, correctamente etiquetadas y aplicando una única clasificación de la RD para todas ellas. Además, debe de estar compensada por grupos de edad, sexo, tipo de RD y grupos étnicos con el objeto de no introducir sesgos.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Hipótesis.

La retinopatía diabética (RD) se caracteriza por la aparición y progresión de diversas lesiones retinianas (como microaneurismas, hemorragias y exudados duros) cuyo número y distribución cambian en función del nivel de severidad de la enfermedad. En concreto, se plantea que:

1. El número y la localización (por cuadrantes de la rejilla ETDRS centrada en la mácula) de microaneurismas, hemorragias y exudados duros variarán de manera estadísticamente significativa entre los grados leve, moderado y severo (según la clasificación MESSIDOR 2).
2. El análisis automatizado de dichas lesiones mediante algoritmos de inteligencia artificial (IA) permitirá clasificar la retinopatía diabética según los cuadrantes afectados, ya que la concentración de estas lesiones aumenta o cambia de ubicación conforme progresa la RD.

Con ello, se postula que la detección y cuantificación de estas lesiones (mediante IA) facilitará la estratificación de la severidad de la RD y aportará evidencia sobre la relevancia de los cuadrantes retinianos más afectados, sentando las bases para una clasificación basada en la distribución de las lesiones. De esta forma, se espera demostrar que el patrón (número y localización) de microaneurismas, hemorragias y exudados duros difiere significativamente según el estadio de la retinopatía, y que ello puede optimizar la evaluación diagnóstica y la futura toma de decisiones clínicas.

Objetivos

Objetivo principal

Analizar mediante un sistema de lectura automático de imágenes de retina, la localización de las siguientes lesiones de la retinopatía diabética: microaneurismas, hemorragias y exudados duros. El análisis se hará en una retinografía de 45º, centrada en la macula. Realizando un contaje del número de lesiones (microaneurismas, hemorragias o exudados duros) según estén situados en cada cuadrante de la rejilla del ETDRS.

Objetivos secundarios

1. Determinar el número de microaneurismas que se encuentran en el polo posterior de la retinografía anteriormente descrita según cada cuadrante de la rejilla de ETDRS de 6x6 mm, centrada en la macula.
2. Determinar el número de hemorragias que se encuentran en el polo posterior de la retinografía anteriormente descrita según cada cuadrante de la rejilla de ETDRS de 6x6 mm, centrada en la macula.
3. Determinar el número de exudados duros que se encuentran en el polo posterior de la retinografía anteriormente descrita según cada cuadrante de la rejilla de ETDRS de 6x6 mm, centrada en la macula.
4. Determinar cómo se sitúan los microaneurismas en la rejilla del ETDRS de 6x 6 mm centrada en la macula, según el tipo de retinopatía diabética leve, moderada o severa
5. Determinar cómo se sitúan las hemorragias en la rejilla del ETDRS de 6x 6 mm centrada en la macula, según el tipo de retinopatía diabética leve, moderada o severa

6. Determinar cómo se sitúan los exudados duros en la rejilla del ETDRS de 6x 6 mm centrada en la macula según el tipo de retinopatía diabética leve, moderada o severa
7. Desarrollar un nuevo sistema de clasificación de retinopatía diabética en base a la distribución de las lesiones en la rejilla del ETDRS.

MATERIAL Y MÉTODOS

1. Diseño del estudio

Para conseguir el objetivo principal propuesto, hemos desarrollado un sistema de lectura automático de imágenes que detecta los microaneurismas, las hemorragias y los exudados duros por separado, la construcción del algoritmo la describimos en el apartado resultados.

Para conseguir los objetivos secundarios aplicando el algoritmo de lectura de retina construido, hemos utilizado dos bases de datos, una base de datos pública denominada MESSIDOR [102] con 1.200 imágenes de retina de pacientes diabéticos, y la base de datos MIRADATASET [103], elaborada por el grupo de investigación en oftalmología del Institut d'Investigacions Sanitaries Pere Virgili (IISPV), que dispone de 40.692 imágenes de retina de pacientes con diabetes mellitus, de la cual hemos utilizado 1200 Imágenes obtenidas de forma aleatoria a partir de cada tipo de retinopatía. Ambas las describimos en este mismo apartado métodos.

2. Construcción del sistema de lectura

Para el caso de Hemorragias y microaneurismas, LezioSeg representa un modelo de vanguardia diseñado para segmentar con precisión las lesiones en imágenes de fondo de ojo a través de técnicas avanzadas de aprendizaje profundo. Desarrollado por nuestro equipo de investigación ITAKA. Este modelo integra dos módulos multiescala destinados a mejorar el rendimiento de la segmentación mediante la extracción de características de imágenes de fondo de ojo [104].

El primer módulo multiescala opera en el cuello de botella de la red LezioSeg, mientras que el segundo módulo de atención multiescala (SAT) colabora con el decodificador. Esta colaboración mejora la extracción de objetos mediante la combinación de datos de baja y alta resolución de diferentes fuentes de capas decodificadoras, lo que garantiza la retención de objetos pequeños durante la reconstrucción de la imagen. Otra innovación radica en la incorporación de conexiones de salto compuerta (GSC) dentro del decodificador, lo que ayuda a que la red se centre en las características de las lesiones de la retina provenientes del codificador [104].

Como resultado, LezioSeg obtiene un costo computacional significativamente menor en comparación con los modelos basados en la red troncal como ResNets, VGG y DensNets, o aquellos que dependen de múltiples codificadores de la red troncal. La arquitectura de LezioSeg comprende tres componentes clave, como se muestra en la Figura 17.

1. La red de codificadores, responsable de codificar las imágenes de entrada y generar mapas de características.
2. Una capa de Atrous Spatial Pyramid Pooling (ASPP), colocada después de la red de codificadores, que captura información contextual a varias escalas para mejorar las representaciones de pequeñas lesiones retinianas.
3. La red decodificadora, compuesta por cuatro bloques, cada uno de los cuales incorpora un mecanismo GSC para lograr una integración eficiente de funciones.

En primer lugar, la red del codificador (red troncal) procesa la imagen de entrada y produce mapas de características. En segundo lugar, siguiendo la red de codificadores (cuello), existe una capa de Atrous Spatial Pyramid Pooling (ASPP) que puede capturar información contextual a través de múltiples escalas para producir representaciones mejoradas de pequeñas lesiones en el ojo de la retina. En tercer lugar, la red decodificadora (cabezal) consta de cuatro bloques, cada uno de los cuales incorpora un mecanismo de GSCs para facilitar al modelo el aprendizaje de las lesiones oculares relevantes [105]. Por último, con cada bloque decodificador se integra un mecanismo de atención multiescala adicional, conocido como SAT. Este mecanismo sirve como un impulso para la segmentación de las lesiones, mejorando la eficiencia del aprendizaje al combinar datos de baja y alta resolución de diferentes fuentes.

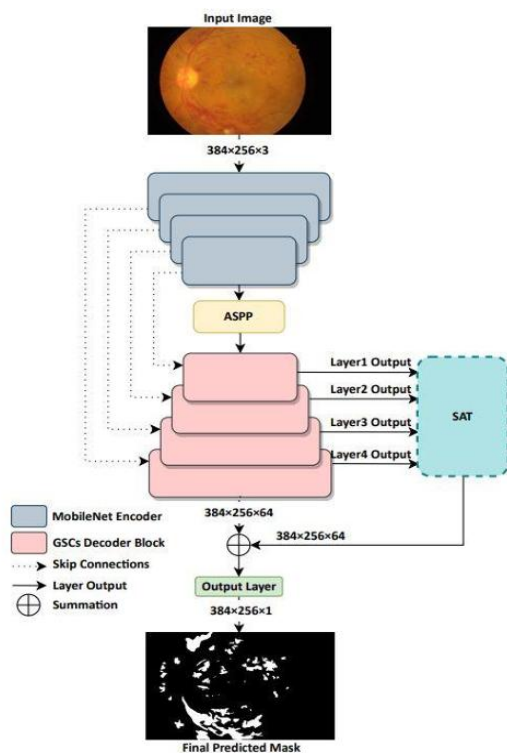


Figura 17. Arquitectura de LezioSeg network. [104]

2.1. Red de codificadores

LezioSeg utiliza un codificador MobileNet preentrenado de ImageNet como columna vertebral. Esta elección se debe a la reputación de MobileNet como una red neuronal profunda ligera con características efectivas de extracción de características y una base importante para diversas tareas de visión artificial. MobileNet utiliza la convolución separable en profundidad, que se elige por dos razones principales: implica un menor número de parámetros en comparación con las CNN estándar, lo que reduce el riesgo de sobreajuste, y es computacionalmente menos costoso debido al menor número de cálculos necesarios. Además, MobileNet incorpora dos hiperparámetros globales diferentes para reducir aún más los costos computacionales [106].

La columna vertebral consta de cuatro capas y está diseñada para codificar la imagen del fondo de ojo de entrada, extrayendo información abstracta sobre las lesiones de la retina en varios niveles de generalidad.

2.2. Cuello de la red

La arquitectura incluye un módulo Atrous Spatial Pyramid Pooling (ASPP) para facilitar la extracción de mapas de características multiescala y maximizar la captura de datos contextuales de lesiones pequeñas [105]. ASPP es un módulo diseñado para remuestrear una capa de características determinada a múltiples velocidades, similar a sondear la imagen original con múltiples filtros que tienen campos de visión efectivos complementarios. Este enfoque captura objetos, así como un contexto de imagen útil a múltiples escalas. En lugar de remuestrear entidades, el mapeo se implementa utilizando múltiples capas convolucionales atroces paralelas con diferentes velocidades de muestreo. En concreto, incluye cuatro circunvoluciones atroces paralelas.

La salida de ASPP son los resultados concatenados de mapas de características de varias escalas. Después del módulo ASPP, la red del decodificador se eleva como el bloque de cuello de LezioSeg.

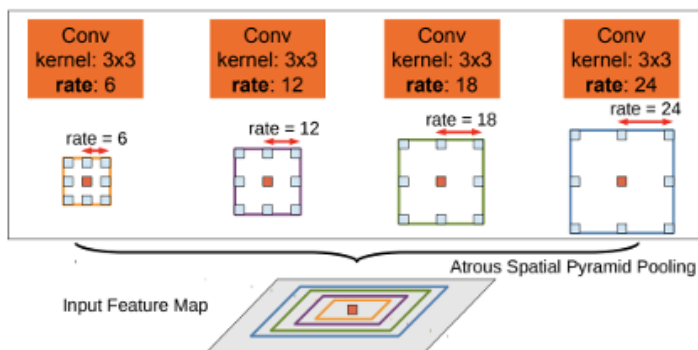


Figura 18. Los mapas de características crean la salida de ASPP. [105]

2.3. Red de decodificadores

La red decodificadora contiene cuatro capas, un mecanismo SAT (Spatial Attention and Temporal) y una capa de salida que genera la máscara final. Cada capa del decodificador utiliza el mecanismo de convoluciones espaciales agrupadas (GSC), seguido de capas de

convolución dobles, normalización por lotes y una función de activación de unidad lineal rectificadora (ReLU) [104].

2.4. Conexiones de salto de puerta (GSC)

LezioSeg emplea cuatro bloques de GSC para mejorar la producción de mapas de características y mejorar la discriminación entre los píxeles de la lesión y el fondo en la segmentación de la lesión ocular en la retina. Cada bloque decodificador de GSC recibe mapas de características del bloque codificador MobileNet correspondiente, que se concatenan con los mapas de características producidos por el bloque anterior (ya sea el bloque de cuello ASPP o un bloque decodificador anterior). Después de la concatenación, estos mapas de características se someten a varias operaciones, incluida una capa de convolución, multiplicación, suma y activación sigmoide.

Al final, los mapas de características mejorados pasan por capas de convolución dobles, seguidas de normalización por lotes y una función de activación de unidad lineal rectificadora (ReLU). A continuación, la salida de cada capa del decodificador se introduce en el segundo bloque multiescala (SAT).

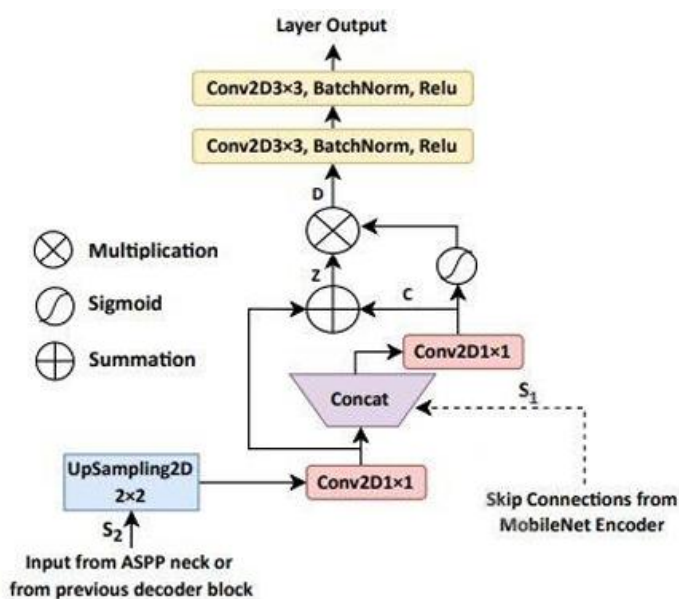


Figura 19. Arquitectura de GSCs. [104]

2.5. Mecanismo de Atención Multiescala (SAT)

La multiescala se emplea para capturar eficazmente un amplio espectro de características pertinentes esenciales para la segmentación precisa de las lesiones. Esta estrategia garantiza que cada bloque decodificador mantenga su salida multiescala.

El mecanismo de Atención Espacial y Temporal (SAT) es el principal contribuyente de la integración de características, desde diferentes etapas del decodificador mientras se reducen sus dimensiones. A través de este proceso, cada escala de características se sobremuestra para que coincida con las dimensiones originales de la imagen de entrada, facilitado por capas convolucionales con varios pasos.

Después de eso, los cuatro mapas de características resultantes se someten a una serie de operaciones, que incluyen la multiplicación, la suma y la activación sigmoide. Este procedimiento diseñado garantiza la mejora de las representaciones de características.

Por último, para actualizar la salida del mecanismo SAT con la salida final de la red del decodificador, se integra la salida SAT, configurando la máscara predicha para la segmentación de la lesión. Este enfoque garantiza la fiabilidad y precisión del proceso de segmentación, vital para las aplicaciones clínicas en el análisis de lesiones retinianas.

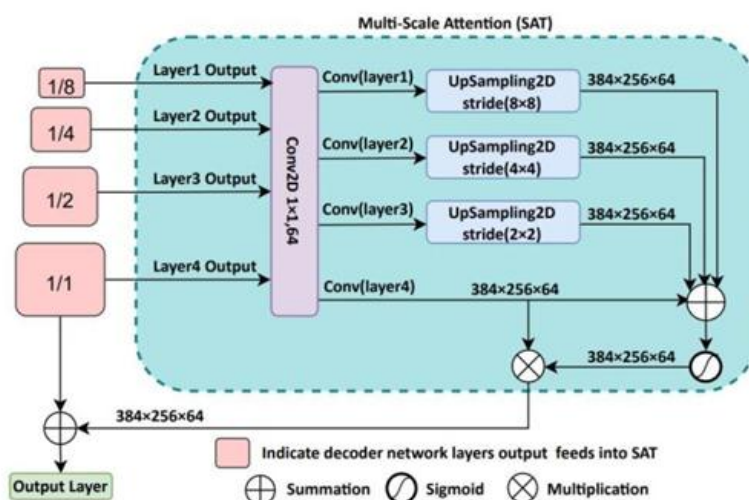


Figura 20. Arquitectura de SATs. [104]

Para el caso de Exudados se utilizó una red multiescala (MSN). Como se muestra en la Figura 21, el modelo está compuesto por las siguientes partes: un módulo multi-escala al inicio, que ayuda a mejorar la extracción de características del fondo del ojo antes de pasar al MobileNet, que actúa como la columna vertebral (encoder) del modelo, y un cuello (neck) que aparece después del encoder. La función principal del encoder es codificar la imagen de entrada y generar mapas de características en múltiples niveles de escala. El cuello es una capa ASPP que contribuye a extraer características de alta resolución y actúa como un segundo módulo multi-escala. Finalmente, el "Head", también conocido como la capa decodificadora, incorpora el mecanismo GSC en cada capa, seguido de una capa de salida. A continuación, se detalla cada componente:

2.6. Módulo multi-escala al inicio.

El componente principal del método MSN es el diseño de la parte multi-escala de la imagen antes de que sea procesada por el modelo. MSN preserva las múltiples escalas de la imagen de entrada para considerar características de diferentes etapas de la imagen. Para extraer estas características, se generan cuatro copias de la imagen que se pasan por una convolución de 3×3 con diferentes strides para reducir la escala de la imagen a 1, 1/2, 1/4 y 1/8 del tamaño original. Posteriormente, cada una de estas escalas se reescala al tamaño original de la imagen de entrada mediante convoluciones transpuestas de UpSampled2D, obteniendo así cuatro copias reescaladas de las imágenes reducidas [108]. Luego, se utiliza una convolución de 1×1 para reducir la dimensión de las características de las etapas más gruesas, igualándolas a la escala más fina. Después de esto, se emplea la fusión de características con atención para generar una característica tridimensional, la cual se alimenta a la columna vertebral del modelo. Además, el cuello ASPP es otro módulo multi-escala, descrito en la sección LezioSeg.

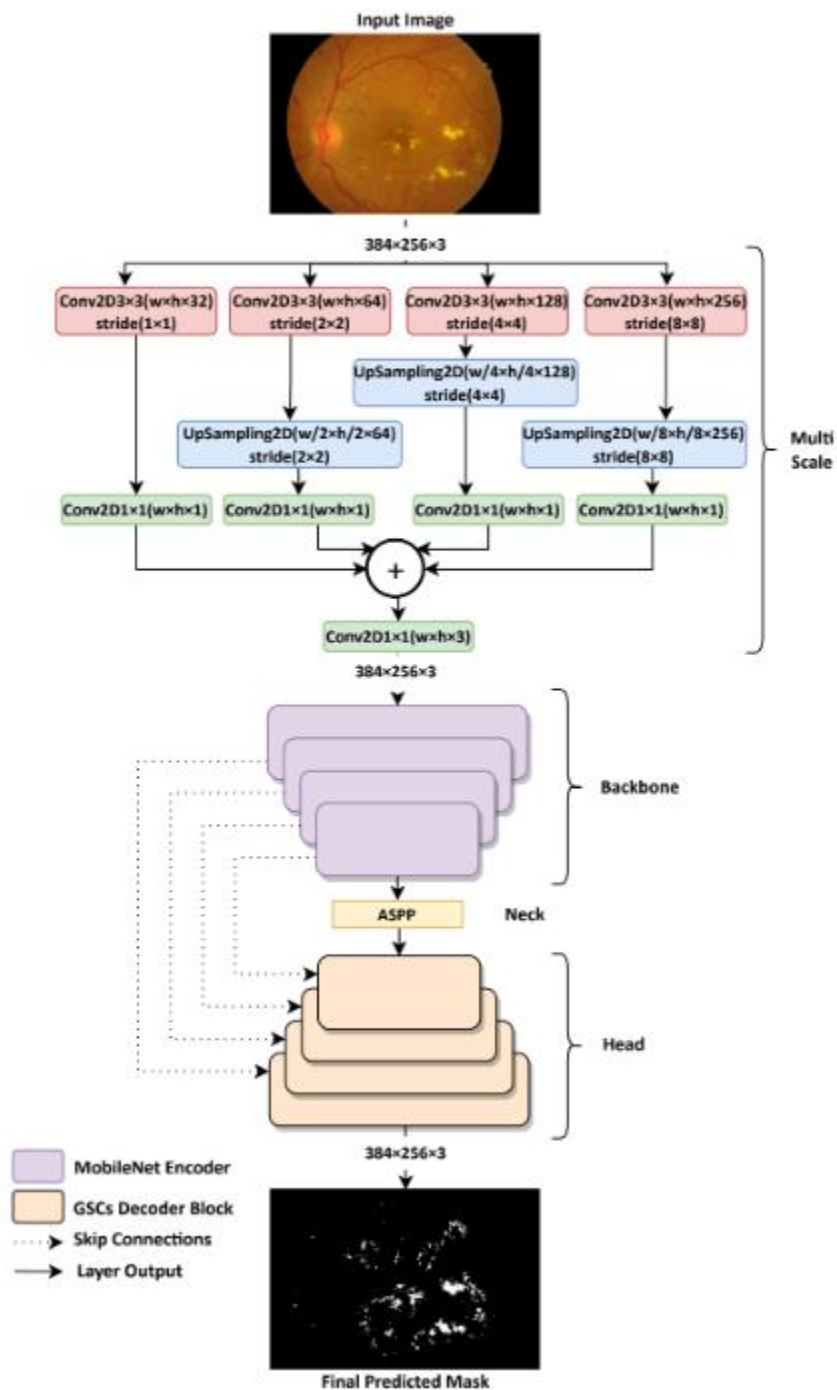


Figura 21. Esquema del diagrama de la red MSN para la segmentación de exudados en retinografías[108].

2.6.1. Capa de codificación (Encoder).

Se utiliza MobileNet [108] como encoder, preentrenado en el conjunto de datos ImageNet, como columna vertebral de nuestra red. Hemos seleccionado este modelo porque MobileNet es una red neuronal profunda ligera que ofrece alta precisión en

clasificación y es una columna vertebral de vanguardia para muchas tareas de visión por computadora [108]. El objetivo principal del encoder en nuestro modelo propuesto es codificar la imagen de fondo de ojo de entrada y extraer características abstractas y significativas en diferentes niveles de escala. La principal ventaja de MobileNet radica en sus dos hiperparámetros globales, que permiten reducir el coste computacional de manera efectiva: uno es el multiplicador de ancho y el otro es el multiplicador de resolución. La capa ASPP sigue al encoder y actúa como un puente entre el encoder y el decodificador.

2.6.2. Capa de decodificación (Decoder).

El decodificador MSN cuenta con cuatro GSCs, que modifican el decodificador estándar de Unet para mejorar la producción de mapas de características y aumentar la discriminación entre los píxeles de exudado y fondo. Los cuatro bloques del decodificador tienen la misma arquitectura interna de GSC en cada bloque. El GSC se explica en la Sección LezioSEG [108].

3. Descripción de la base de datos

3.1. MESSIDOR DATABASE

MESSIDOR es un proyecto financiado por el Ministerio de Investigación y Defensa de Francia dentro de un programa TECHNO-VISION de 2004 [102].

La base de datos MESSIDOR contiene 1.200 imágenes en color de la retina, adquiridas mediante retinógrafo no midriático Topcon TRC NW6 con un campo de visión de 45 grados, con o sin dilatación de la pupila durante los exámenes clínicos de rutina. Estos exámenes se realizaron en los cuatro departamentos de oftalmología que participaron en el programa. Para hacer su diagnóstico, los oftalmólogos utilizaron una imagen central y dos imágenes periféricas de la retina. Sin embargo, en la base de datos se anotó solamente la imagen central. Las imágenes se guardaron en formato TIFF sin comprimir con una resolución de 1440 * 960 píxeles, es decir, unos 4 MB por imagen.

Criterios MESSIDOR de clasificación de la retinopatía diabética.

1. No RD 0 (Normal): ($\mu A = 0$) AND ($H = 0$)
2. RD lleu o 1: ($0 < \mu A \leq 5$) AND ($H = 0$)
3. RD moderada o 2: ($(5 < \mu A < 15)$ OR ($0 < H < 5$)) AND ($NV = 0$)
4. RD greu o 3: ($\mu A \geq 15$) OR ($H \geq 5$) OR ($NV = 1$)
 - μA : number of microaneurysms
 - H: number of hemorrhages
 - $NV = 1$: neovascularization
 - $NV = 0$: no neovascularization

En la tabla 4 se describen el número de imágenes por cada nivel de retinopatía diabética.

Tipo de RD, nivel	Número de retinografías
No RD, nivel 0	609
RD leve, nivel 1	182
RD moderada, nivel 2	162
RD severa o superior, nivel 3	261
Total	1200

Tabla 4. Número de imágenes en cada nivel de clasificación de la retinopatía diabética.

3.2. MIRA DATABASE

En total contiene 40.692 retinografías en JPG y DICOM. Las imágenes se capturaron mediante retinografo no midriático Topcon TRC NW6 con un campo de visión de 45 grados. Las imágenes se guardaron en formato TIFF sin comprimir con una resolución de 1440 * 960 píxeles, es decir, unos 4 MB por imagen [103]. La clasificación se realizó según los criterios MESSIDOR

0. No RD 0 (Normal): ($\mu A = 0$) AND ($H = 0$)

1.RD lleu o 1: ($0 < \mu A \leq 5$) AND ($H = 0$)

2.RD moderada o 2: ($(5 < \mu A < 15)$ OR ($0 < H < 5$)) AND ($NV = 0$)

3 RD greu o 3: ($\mu A \geq 15$) OR ($H \geq 5$) OR ($NV = 1$)

- μA : number of microaneurysms
- H: number of hemorrhages
- NV = 1: neovascularization
- NV = 0: no neovascularization

Para el diagnóstico de la retinopatía diabética se utilizaron 3 retinografías, una centrada en macula, una segunda en el lado nasal de la papila y una tercera en el campo temporal superior (método JOSLIN). Las imágenes fueron analizadas por 4 oftalmólogos expertos en retina del hospital Universitario Sant Joan de Reus mediante dos rondas de revisión, y en caso de dudas un quinto oftalmólogo resolvió las mismas.

La clasificación de las imágenes del dataset se describen en la tabla 5.

Tipo de RD, nivel	Número de retinografías
No RD, nivel 0	37218
RD leve, nivel 1	715
RD moderada, nivel 2	1290
RD severa o superior, nivel 3	1469
Total	40692

Tabla 5. Clasificación de las imágenes de la base de datos MIRADATASET, de retinopatía diabética según MESSIDOR

La base de datos MIRADATASET está registrada en “SAFE CREATIVE, de la siguiente manera. Registro de la base de datos. Software MIRADATASET. Identificador de Certificado: 2311146122074-6WWWT2 Registro de Propiedad Intelectual de SAFE CREATIVE con el número de registro 2311146122074 tuvo lugar 14-nov-2023 a las 15:56 horas UTC Título de la obra: “Images Dataset” estudio donde se tiene en cuenta la prevalencia de la enfermedad que queremos detectar.

Muestra de imágenes de la base de datos MIRADATASET utilizada en el presente estudio.

De esta base de datos se seleccionó de forma aleatoria una muestra que incluía 300 imágenes de cada uno de los tres niveles de retinopatía, y 300 imágenes sin retinopatía, en total se analizaron 1200 imágenes, un número igual al del grupo de MESSIDOR pero con distinto porcentaje de pacientes por grupos como observamos en la **tabla 6**.

Tipo de RD, nivel	Número de retinografías	
No RD, nivel 0	609	300
RD leve, nivel 1	182	300
RD moderada, nivel 2	162	300
RD severa o superior, nivel 3	261	300
Total	1200	1200

Tabla 6. muestra de imágenes analizadas de la base de datos MESSIDOR y de la base de datos MIRADATABASE.

Criterios de inclusión

1. Imágenes obtenidas a través del dataset MESSIDOR 1200
2. Imágenes obtenidas a través del dataset MIRA DATASET 1200

Criterios de exclusión

Imágenes no gradables tanto por parte del lector automático como por parte del revisor oftalmólogo

Imágenes donde la macula no se encuentre bien centrada respecto a la retinografía.

Imágenes de otras patologías similares pero que no son retinopatía diabética, como la retinopatía hipertensiva o las oclusiones venosas.

3.2.1. Medida de la muestra y potencia del estudio

Para la potencia de la enfermedad que queremos detectar. En nuestro caso como partimos de dos bases de datos la MESSIDOR y la MIRAdataset, hemos de tener en cuenta a que nivel aparecen solo microaneurismas que es la lesión que queremos detectar en inicio como marca de la retinopatía diabética.

Para las bases de datos usadas la prevalencia de microaneurismas escogemos las formas de retinopatía diabética leve, ya que es donde solo hay microaneurismas sin otras lesiones de RD.

La prevalencia seria

MESSIDOR 182 de 1200 retinografías = 15,16%

MIRAdataset 715 de 40692 retinografías = 1,75%

La prevalencia pues oscila entre 1,75% y 15,16% para nuestro estudio aplicando la calculadora de medida de muestra a ClinCalc: (<https://clin-calc.com/Stats/SampleSize.aspx>)

2. Seleccionamos las siguientes opciones:
 - Study Design: Two Independent Study Groups
 - Primary Endpoint: Continuous (Means)

3. Introducimos la prevalencia de las dos bases de datos y nos da como resultado

Se requieren 177 retinografías del grupo RD leve utilizando la base de datos MESSIDOR y 26 en caso de utilizar MIRAdataset.

O sea entre 26 y 177 retinografias para obtener un nivel de confianza del 95% y un error del 5%

Al final del estudio para el grupo RD leve utilizamos 300 retinografías.

4. Clasificación de la Retiopatía diabética.

La clasificación de la retinopatía diabética (RD) ha tenido siempre en cuenta que la lesión que es la marca dicha patología es la presencia de microaneurismas a nivel de la retinografía. El utilizar retinografías y no angiografías fluoresceínicas (AGF) en el diagnóstico de la RD, fue decidido al principio de empezar a clasificar la RD, ya que en la AGF se observan por defecto un mayor número de microaneurismas no visibles en la retinografía, per dado que no se podían hacer AGF a todos los pacientes diabéticos, por la complejidad de la técnica y el hecho de ser mucho más asequibles las retinografías a partir de cámaras no midriáticas, se decidió que se utilizarían los microaneurismas visibles en las retinografías como marca determinante de diagnóstico de RD.

La primera clasificación de la RD fue la elaborada por el ETDRS en la década de los 80 del siglo XX, que fue muy útil al principio para empezar a realizar estudios, pero no era útil en la práctica clínica, se tenían que realizar retinografías de 20º en 7 campos diferentes a nivel del polo posterior. Además, el avance de los equipos de retinografía que pronto obtuvieron retinografías en 45 y 50 grados de campo, conllevaron a una clasificación mucho más útil en la práctica clínica, que es la que observamos en la tabla 1, donde comparamos la clasificación del ETDRS y la clasificación internacional [108, 109].

CI grados de severidad	signos observables	ETDRS escala de severidad
No apparent DR	No anormalidades	10 – RD ausente
RD leve	Solo microaneurismas	20 – Solo microaneurismas
RD moderada		35 – DR leve
	Más que solo microaneurismas, pero menos lesiones que en la forma severa	43 – DR moderada
		47 – RD moderada-severa
RD severa	<p>Alguno de los siguientes signos</p> <p>Más de 20 hemorragias intraretinales en cada uno de los 4 cuadrantes</p> <p>Definitivamente se visualizan tortuosidad (arrosamiento) venosa en dos cuadrantes</p> <p>Se observan IRMA en uno o más cuadrantes</p>	53 – RD severa
RD proliferativa	Uno o dos de los siguientes:	61 – RDP leve
		65 – RPD moderada
	Neovascularización	75 – RDP de alto riesgo
	Hemorragia en vitro o preretinal	81, 85 – RDP avanzada

Tabla 7. Comparación entre el nivel de gravedad de la enfermedad de la retinopatía clínica diabética en la clasificación internacional (CI) y el nivel de la escala de gravedad del Estudio de tratamiento temprano de la retinopatía diabética (ETDRS) [adaptado de Wilkinson et al., Ophthalmology 2003;110:1677–1682 [109-110]]

Finalmente, Aiello et al. [111] validaron en 2001 un nuevo protocolo para simplificar el examen y el diagnóstico de la gravedad de la RD, conocido como protocolo Joslin Vision Network (JVN). En lugar de 7 campos, este sistema utiliza 3 imágenes estereoscópicas en color de 45° con campo no midriático (NM) (denominadas NM 1, NM-2 y NM-3). En comparación con el uso de los 7 CFP estándar en el cribado de la RD, la sensibilidad y la

especificidad para detectar niveles referibles de RD fueron del 82% y el 92% para los 3 campos (NM-1, NM-2 y NM-3) y del 71% y el 96%, respectivamente, para el campo central NM-1 solo. Se comprobó que este sistema de 3 campos era tan eficaz para el cribado y la clasificación de la gravedad de la RD (en los niveles de Leve, Moderado, Severo y PDR) como las fotografías estándar de fondo de ojo de 30-35 mm de 7 campos, por lo que se implementó debido a su ventaja en términos de formación, tiempo y coste.

Si bien la clasificación internacional a nivel clínico es muy útil y la técnica de Joslin menos farragosa y útil incluso en el cribado, para el presente estudio en el que el objetivo es determinar el número de microaneurismas, hemorragias y exudados duros a nivel de una sola retinografía central, ambas resultan insuficientes para poder evaluar el nivel de severidad de la RD. Por ello utilizamos la clasificación MESSIDOR, que ya fue diseñada para poder evaluar sistemas de lectura automáticos de retina, de esta manera en el presente estudio utilizamos la clasificación de MESSIDOR, para poder comparar los resultados en las dos bases de datos que utilizamos, una construida en Francia y la nuestra con pacientes autóctonos.

La clasificación de MESSIDOR es la siguiente

Criterios MESSIDOR [102]

A. Clasificación de retinopatía diabética.

1. No RD 0 (Normal): ($\mu A = 0$) AND ($H = 0$)
2. RD lleu o 1: ($0 < \mu A \leq 5$) AND ($H = 0$)
3. RD moderada o 2: ($(5 < \mu A < 15)$ OR ($0 < H < 5$)) AND ($NV = 0$)
4. RD greu o 3: ($\mu A \geq 15$) OR ($H \geq 5$) OR ($NV = 1$)

μA : number of microaneurysms

H: number of hemorrhages

NV = 1: neovascularization

NV = 0: no neovascularization

B. Riesgo de presentar un edema macular diabético. Se han utilizado exudados duros para clasificar el riesgo de edema macular.

0 (Sin riesgo): No hay exudado duro visible

1: Distancia más corta entre la mácula y los exudados duros $>$ un diámetro de papila

2: Distancia más corta entre la mácula y los exudados duros \leq un diámetro de papila

En el presente estudio no hemos determinado el edema macular diabético, por lo que solamente utilizamos la clasificación de la retinopatía diabética.

5. Métodos de análisis de las imágenes

Se han analizado el número de microaneurismas, hemorragias y exudados duros, en cada uno de los cuatro cuadrantes de la rejilla de 6x6 del ETDRS [96], en todas las retinografías de la muestra, 1200 imágenes de la base de datos MESSIDOR y 1200 imágenes de la base de datos MIRADATASET.

El análisis de las lesiones se circunscribe a las halladas dentro de la rejilla del ETDRS de 6 x 6 mm (figura 6), se analizan según los cuadrantes temporal, superior, nasal o inferior, centrando la rejilla en la fóvea y determinando la papila en el lugar correspondiente según el ojo, siendo aislada automáticamente por el sistema de lectura automático de imágenes construido.

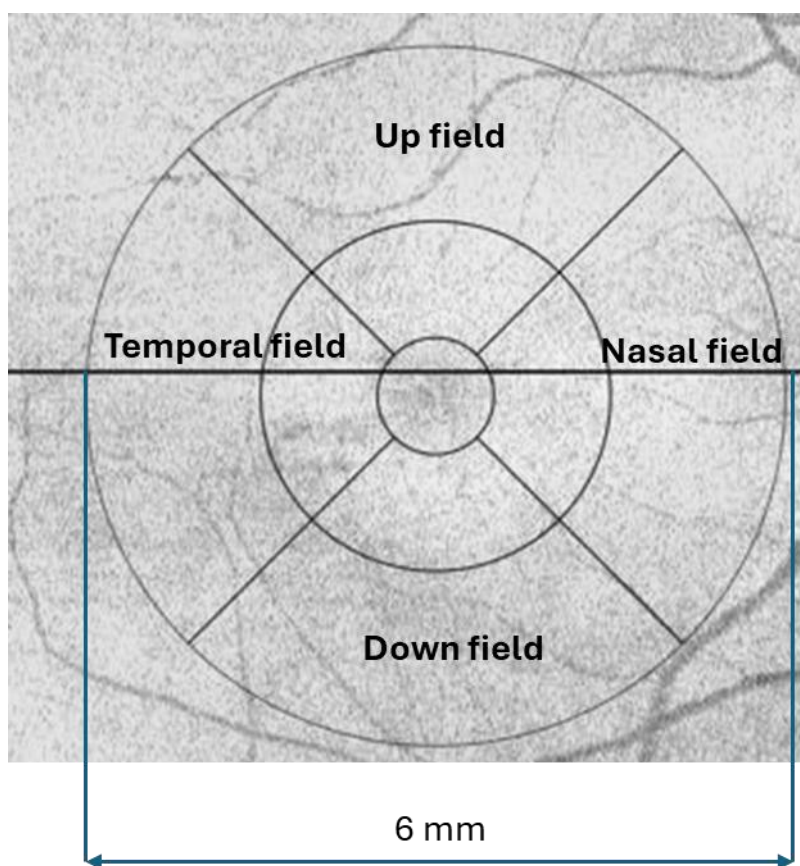


Figura 22. rejilla de ETDRS aplicada en el ojo derecho de un paciente, centrada en la fóvea, se indican los 4 cuadrantes que serán estudiados.

Se analizaron en cada cuadrante por separado los microaneurismas, hemorragias y exudados duro. Se calculo la media \pm desviación estándar en cada cuadrante y según el tipo de retinopatía diabética, leve o tipo 1, moderada o tipo 2 y severa o tipo 3.

5.2. Anatomía de la macula

La rejilla de ETDRS se ha centrado en la mácula de forma automática en todas las imágenes, eliminando de forma manual aquellas en las que el centro de la macula estaba descentrado respecto a la retinografía, se ha tenido en cuenta la **figura 23** como referencia

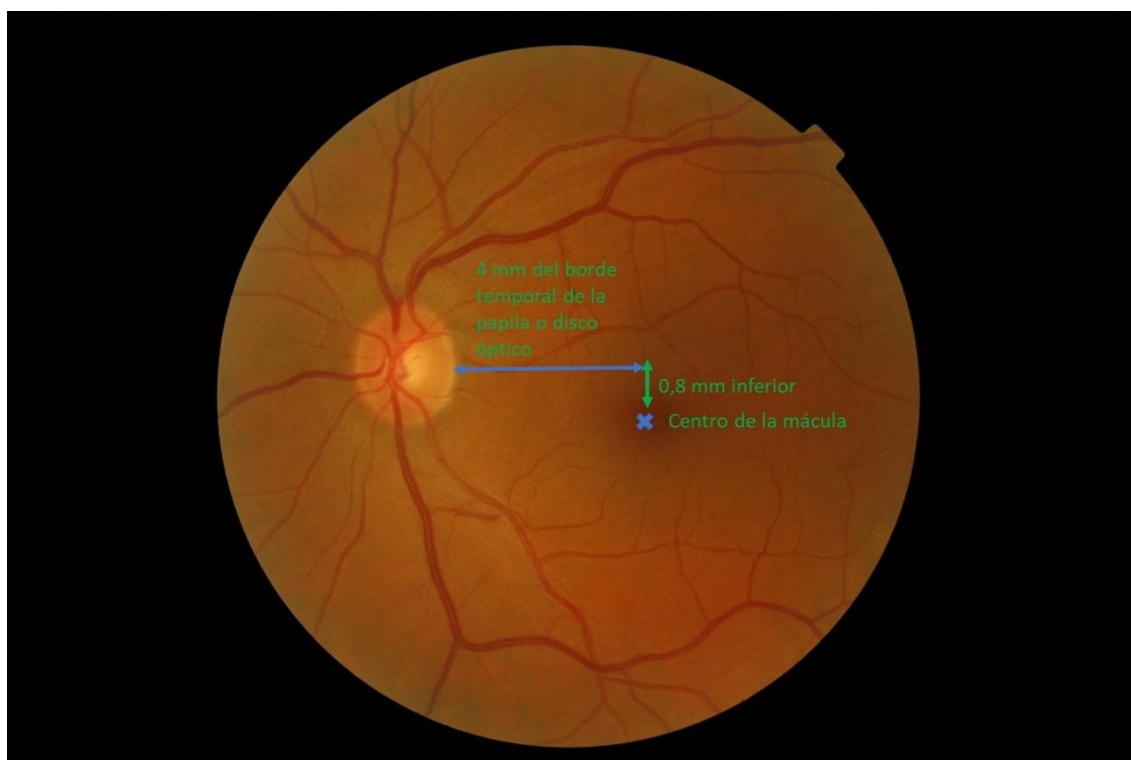
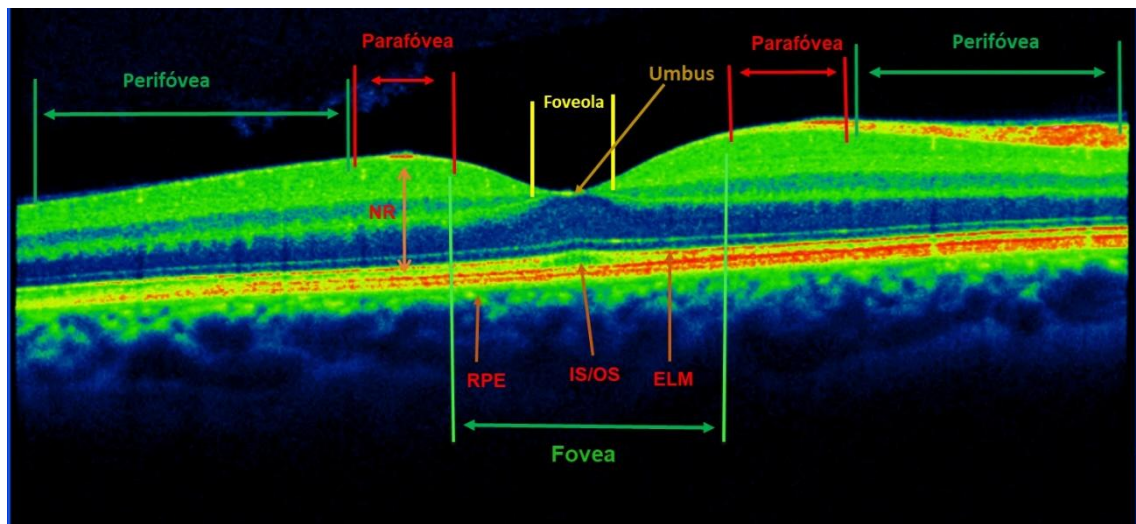
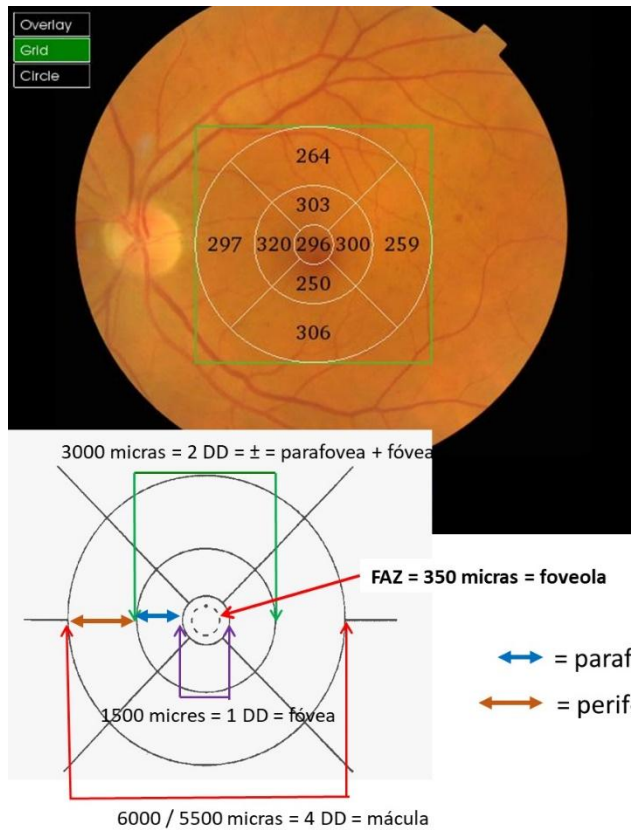


Figura 23. Anatomía de la macula.

La estructura de la mácula se describe en las figuras 23 y 24. La 24 se corresponde a una retinografía y los correspondientes valores de medida en la rejilla del ETDRS. Y la figura 23 se refiere a las mismas áreas de la mácula en una tomografía de coherencia óptica (OCT) de la mácula



Figuras 24 y 25. NR: Neurosensorial retina, RPE: Retinal pigment epithelium. Línia IS/OS o elipsoide: inner segment / outer segment dels fotoreceptors. Línia ELM: external limiting membrane

Para diferenciar MA, EXyHM utilizamos 300 imágenes y en cada una de ellas segmentamos manualmente con una aplicación llamada LabelBee cada lesión por separado obteniendo tres máscaras, una con cada lesión segmentada con la supervisión de los oftalmólogos Dr Romero y Dr Baget. Ya obtenidas las máscaras del dataset, se introdujeron en cada sistema ya explicado para su entrenamiento, en el caso de los MayHm en el sistema LezioSeg y los exudados en el Módulo Multiescala. Obteniendo así una clasificación separada para cada uno logrando dividirlos por su clase.

Posteriormente con las máscaras obtenidas para cada lesión se utiliza un algoritmo de contaje, con la exclusividad de dividir las máscaras por cuadrantes en formato rejilla ETDRS, obteniendo cuadrantes, temporal, nasal, inferior y superior. Seguidamente el algoritmo con una función de contaje de contornos cuenta las lesiones por cada cuadrante, finalmente obteniendo un Excel para cada tipo de lesión, con el número total y para cada cuadrante.

6. Análisis estadístico.

El estudio estadístico se realizó de la siguiente manera, los datos fueron introducidos, codificados y analizados mediante el programa SPSS, versión 22.0 (IBM® Statistics, Chicago, IL, EE. UU.).

El análisis estadístico descriptivo de los datos cuantitativos se calcularon estadísticas descriptivas (incluido el número de valores, media, desviación estándar (DE) y error estándar de la media (SEM) para cada lesión microvascular (microaneurismas, hemorragias y exudados duros) para cada nivel de grado de DR.

Para los datos cualitativos se utilizó el análisis de frecuencia absoluta y relativa y de porcentaje en cada categoría. La hipótesis de normalidad en las variables cuantitativas se contrastó mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov.

El estudio univariante se llevó a cabo utilizando las pruebas T de Student de dos muestras para comparar variables cuantitativas. Hemos determinado las diferencias intragrupo entre los cuatro cuadrantes. También comparamos las medias entre los tres tipos de retinopatía diabética y determinamos las diferencias de medias para cada cuadrante entre tipos de retinopatías. Las diferencias se realizaron mediante la prueba T no apareada, bilateral, $\alpha=0,05$.

En los casos de tres o más muestras, para determinar qué muestras individuales eran diferentes entre sí, utilizamos pruebas post-hoc.

El test ANOVA (Analysis of Variance, por sus siglas en inglés) es un método estadístico utilizado para comparar las medias de tres o más grupos independientes para determinar si existen diferencias significativas entre ellas. ANOVA analiza la variabilidad dentro de cada grupo y la variabilidad entre los grupos, comparando estas dos fuentes de variabilidad para discernir si las diferencias observadas en las medias son lo suficientemente grandes como para no ser atribuibles al azar.

El test ANOVA es útil y se justifica su uso cuando se desea comparar las medias de tres o más grupos simultáneamente, ya que proporciona una manera eficiente y estadísticamente sólida de detectar diferencias significativas en sus medias.

7. Aspectos éticos y legales.

La utilización de bases de datos, una pública y la segunda de nuestra propiedad, ha hecho innecesario la obtención de los consentimientos informados de todos los pacientes, ya que en el primer caso al ser pública este requisito no es necesario y en el segundo caso, la base de datos de nuestra propiedad, los pacientes antes de ceder las imágenes en su día ya fueron informados previamente que se utilizarían para estudios con la conveniente anonimización completa de sus datos personales.

Este estudio se realizó después de haber sido aprobado por el Comité de Ética en Investigaciones Científicas local (CEIC / CEIM local ethics committee of Hospital Universitari Sant Joan de Reus).

El estudio se ha desarrollado bajo el proyecto europeo EIT Health con el número ID 220718. Título Diabetic Retinopathy risk assessment using image-based deeplearning and clinical variables (RetinaReadRisk). EIT HEALTH Innovation Programme BP2022. Fecha de concesión 09/12/2021. Título: RetinaReadRisk. Duración desde 01/01/2022 hasta 31/12/2024. Referencia aprobación CEIM intranet PV22031S. RetinaReadRisk

Y con los proyectos nacionales previos siguientes:

1. Expediente PI12/01535 concedido en junio de 2013 Ref. aprobación CEIC: 13-01-31/1proj6
2. Expediente PI15/001150 concedido en julio de 2015 Ref. aprobación CEIC: 15-07-30/7proj3 código RETIPROGRAM (ANEXO 2)
3. Expediente PI18/00169 concedido en julio de 2018. Ref. CEIM: 028/2018 Código RETIPROGRAM
4. Expediente PI21/00064 concedido en julio de 2021, para el periodo de 3 años 2022-2024. Ref. CEIM: 028/2018 Versión Protocolo: v. 23/06/2021 código ADRIANA

Se tuvieron presentes en todo momento los principios expuestos en la Declaración de Helsinki (Asociación Médica Mundial, 59a Asamblea General, Corea, 2008) para la investigación médica en seres humanos.

RESULTADOS

Hemos dividido los resultados en dos grandes apartados apartados.

El primero es el estudio de la distribución de los microaneurismas y hemorragias según la rejilla del ETDRS ampliada a la periferia de la retinografía y eliminando el círculo central. El estudio se realiza en dos partes una aplicando el sistema de conteo de lesiones a las retinografías de la base de datos MESSIDOR y una segunda en que aplicamos el sistema a una muestra de 1200 retinografías de la base de datos MIRAdataset. En este apartado mostramos los resultados de la distribución de lesiones por cuadrantes y según tipo de retinopatía diabética. El análisis se ha realizado mediante la T de Student y resumimos al final del apartado los resultados que hemos encontrado significativos. Seguido del estudio mediante el análisis ANOVA de las diferencias de distribución de los microaneurismas y hemorragias. Como este apartado coincide con la publicación que hemos realizado incluimos el artículo y un resumen de los resultados que hemos encontrado en la distribución de microaneurismas y hemorragias.

Este primer apartado se ha realizado mediante el sistema de lectura LezioSeg.

El segundo apartado realizamos el estudio de la distribución de los exudados duros en la retinografía según la rejilla del ETDRS extendida a la periferia de la retinografía. El estudio se realiza en dos partes una aplicando el sistema de conteo de lesiones a las retinografías de la base de datos MESSIDOR y una segunda en que aplicamos el sistema a una muestra de 1200 retinografías de la base de datos MIRAdataset. En este apartado analizamos la distribución de los exudados mediante los dos estadísticos que hemos utilizado antes, por un lado, la T de Student y un segundo análisis con el estadístico ANOVA. Este apartado se ha realizado mediante el sistema de lectura LezioSeg.

Finalmente realizamos un resumen de los hallazgos encontrados en los resultados para que sea más comprensible la lectura de estos.

1. Estudio de las medias de los microaneurismas y hemorragias del dataset MESSIDOR

1.1 Evaluación clínica de la media de microaneurismas en MESSIDOR: comparación estadística mediante T de Student

En este apartado se analizan, mediante la prueba **T de Student**, las diferencias en las medias de cada cuadrante según el tipo de retinopatía diabética. Se omite la fila "No retinopatía diabética" porque no presenta ningún valor.

Se estudian de forma secuencial los microaneurismas en vertical, es decir, por columnas o cuadrantes de la **tabla 8**. El orden de comparación es RD leve vs RD moderada, RD leve vs RD severa y RD moderada vs RD severa. Se aplica el análisis a cada columna.

Se realiza el mismo estudio en horizontal, es decir, por filas de la **tabla 8**, distinguiendo el tipo de retinopatía. Para RD leve se compara el cuadrante superior vs temporal, superior vs nasal y superior vs inferior. Para RD moderada se compara el cuadrante superior vs temporal, superior vs nasal y superior vs inferior. Para RD severa se compara el cuadrante superior vs temporal, superior vs nasal y superior vs inferior.

Type DR/Quadrant	SUPERIOR	TEMPORAL	NASAL	INFERIOR
NO DR	0	0	0	0
MILD	0.25±0.71	1.01±1.08	0.38±0.62	0.86±0.92
MODERATE	0.64±0.92	1.50±2.07	0.65±1.13	1.01±1.27
SEVERE	2.47±2.80	5.50±6.52	1.86±2.22	3.10±3.23

Tabla 8. Distribución de la media de los microaneurismas por cuadrantes del dataset MESSIDOR.

1.1.1. Comparación de la media de microaneurismas en posición vertical según el tipo de retinopatía diabética (MESSIDOR)

Columna del cuadrante SUPERIOR

- **Medias \pm DE del número de microaneurismas**
 - RD Leve (RDL): **0.25 \pm 0.71**
 - RD Moderada (RDM): **0.64 \pm 0.92**
 - RD Severa (RDS): **2.47 \pm 2.80**

Comparación T de Student	Valor p
RDL/RDM	p: < 0.001
RDL / RDS	p: < 0.001
RDM / RDS	p: < 0.001

Tabla 9. Resultados de la comparación T de Student entre RDL, RDM y RDS (cuadrante superior).

Interpretación (Cuadrante Superior)

- A medida que aumenta la severidad de la RD, se incrementa significativamente el número de microaneurismas en este cuadrante.
- Todas las comparaciones (Leve vs. Moderada, Leve vs. Severa y Moderada vs. Severa) son estadísticamente significativas.

Columna del cuadrante Temporal

- **Medias \pm DE del número de microaneurismas**
 - RD Leve (RDL): **1.01 \pm 1.08**
 - RD Moderada (RDM): **1.50 \pm 2.07**
 - RD Severa (RDS): **5.50 \pm 6.52**

Comparación T de Student	Valor p
RDL/RDM	p: 0.007
RDL / RDS	p: < 0.001
RDM / RDS	p: < 0.001

Tabla 10. Resultados de la comparación T de Student entre RDL, RDM y RDS (cuadrante temporal).

Interpretación (Cuadrante Temporal)

- Existe un aumento notable de microaneurismas a medida que se eleva la severidad de la RD.
- Todas las comparaciones son significativas, destacando que la media en RD Severa (5.50) es bastante mayor.

Columna del cuadrante Nasal

- **Medias \pm DE del número de microaneurismas**
 - RD Leve (RDL): **0.38 \pm 0.62**
 - RD Moderada (RDM): **0.65 \pm 1.13**
 - RD Severa (RDS): **1.86 \pm 2.22**

Comparación T de Student	Valor p
RDL/RDM	p: < 0.001
RDL / RDS	p: < 0.001
RDM / RDS	p: < 0.001

Tabla 11. Resultados de la comparación T de Student entre RDL, RDM y RDS (cuadrante nasal).

Interpretación (Cuadrante Nasal)

- Se confirma el mismo patrón: el número de microaneurismas aumenta conforme progresa la retinopatía (Leve \rightarrow Moderada \rightarrow Severa).

- Todas las comparaciones son estadísticamente significativas.

Columna del cuadrante INFERIOR

- **Medias \pm DE del número de microaneursimas**
 - RD Leve (RDL): **0.86 \pm 0.92**
 - RD Moderada (RDM): **1.01 \pm 1.27**
 - RD Severa (RDS): **3.10 \pm 3.23**

Comparación T de Student	Valor p
RDL/RDM	p: 0.2155
RDL / RDS	p: < 0.001
RDM / RDS	p: < 0.001

Tabla 12. Resultados de la comparación T de Student entre RDL, RDM y RDS (cuadrante inferior).

Interpretación (Cuadrante Inferior)

- No se observa una diferencia estadísticamente significativa entre RD Leve y RD Moderada en este cuadrante.
- Sin embargo, entre Leve vs. Severa y Moderada vs. Severa sí hay diferencias significativas.
- Ello podría indicar que la progresión inicial (de Leve a Moderada) no se plasma de forma contundente en el cuadrante inferior, a diferencia de los demás cuadrantes.

1.1.2. Comparación de la media de microaneurismas en posición horizontal según el tipo de retinopatía diabética (MESSIDOR)

Tipo de retinopatía LEVE

Cuadrantes (media \pm DE) del número de microaneurismas

- Superior: 0.25 ± 0.71
- Temporal: 1.01 ± 1.08
- Nasal: 0.38 ± 0.62
- Inferior: 0.86 ± 0.92

Comparación T de Student	Valor p
Superior/Temporal	p: < 0.001
Superior/Nasal	p: 0.06362
Superior/Inferior	p: < 0.001
Temporal/Nasal	p: < 0.001
Temporal/Inferior	p: 0.1546
Nasal/Inferior	p: < 0.001

Tabla 13. Resultados de la prueba T de Student para la comparación de cuadrantes retinianos (RDL).

Interpretación (RD Leve)

- Superior vs. Temporal/Inferior: hay diferencias significativas (p < 0.001).
- Superior vs. Nasal: no hay diferencia.
- Temporal vs. Nasal: hay diferencia (p < 0.001).
- Temporal vs. Inferior: no hay diferencia.
- Nasal vs. Inferior: sí hay diferencia.

Así, en RD leve, **Temporal** (1.01) e **Inferior** (0.86) presentan valores más altos, mientras que **Superior** (0.25) y **Nasal** (0.38) muestran recuentos más bajos.

Tipo de retinopatía MODERADA

Cuadrantes (media \pm DE) del número de microaneurismas

- Superior: **0.64 \pm 0.92**
- Temporal: **1.50 \pm 2.07**
- Nasal: **0.65 \pm 1.13**
- Inferior: **1.01 \pm 1.27**

Comparación T de Student	Valor p
Superior/Temporal	p: < 0.001
Superior/Nasal	p: 0.93045
Superior/Inferior	p: < 0.002
Temporal/Nasal	p: < 0.001
Temporal/Inferior	p: 0.01
Nasal/Inferior	p: 0.007

Tabla 14. Resultados de la prueba T de Student para la comparación de cuadrantes retinianos (RDM).

Interpretación (RD Moderada)

- Superior vs. Temporal/Inferior: hay diferencias significativas.
- Superior vs. Nasal: no hay diferencia.
- Temporal vs. Nasal/Inferior: hay diferencia significativa (Temporal > Nasal e Inferior).
- Nasal vs. Inferior: también hay diferencia (Inferior > Nasal).

En RD moderada, el cuadrante **Temporal** (1.50) muestra el valor **más alto**, seguido por **Inferior** (1.01), en tanto **Superior** (0.64) y **Nasal** (0.65) quedan más bajos y no difieren entre sí.

Tipo de retinopatía SEVERA

Cuadrantes (media \pm DE) del número de microaneurismas

- Superior: 2.47 ± 2.80
- Temporal: 5.50 ± 6.52
- Nasal: 1.86 ± 2.22
- Inferior: 3.10 ± 3.23

Comparación T de Student	Valor p
Superior/Temporal	p: < 0.001
Superior/Nasal	p: 0.006
Superior/Inferior	p: < 0.04
Temporal/Nasal	p: < 0.001
Temporal/Inferior	p: 0.001
Nasal/Inferior	p: < 0.001

Tabla 15. Resultados de la prueba T de Student para la comparación de cuadrantes retinianos (RDS).

Interpretación (RD Severa)

- El cuadrante **Temporal** (5.50 ± 6.52) es el más elevado y difiere de todos los demás.
- **Nasal** (1.86 ± 2.22) es el más bajo, diferente de **Superior** (2.47 ± 2.80) e **Inferior** (3.10 ± 3.23).
- **Superior vs. Inferior:** también hay diferencia significativa.

En RD severa, el **Temporal** concentra la mayor cantidad de microaneurismas y el **Nasal** la menor.

1.1.3. RESUMEN DEL ESTUDIO DE LOS MICROANEURISMAS

El estudio por columnas o cuadrantes muestra que las diferencias en las medias del recuento de microaneurismas son significativas en todos los casos. En otras palabras, cuanto más severa es la retinopatía diabética, mayor es el número de microaneurismas en cada nivel de la enfermedad.

El estudio por filas evidencia diferencias significativas en las medias del recuento de microaneurismas en todos los tipos de retinopatía, excepto en las siguientes combinaciones:

- **RD leve** en el cuadrante **superior** y **RD leve** en el cuadrante **nasal**
- **RD leve** en el cuadrante **nasal** y **RD leve** en el cuadrante **inferior**
- **RD moderada** en el cuadrante **superior** y **RD severa** en el cuadrante **nasal**

1.2 Evaluación clínica de la media de hemorragias en MESSIDOR: comparación estadística mediante T de Student

Igual que en apartado anterior realizamos el siguiente estudio

Se analizan, mediante la prueba **T de Student**, las diferencias en las medias de cada cuadrante según el tipo de retinopatía diabética.

Se omite la fila "No retinopatía diabética" porque no presenta ningún valor.

Se estudian de forma secuencial las hemorragias en vertical, es decir, por columnas o cuadrantes de la **tabla 16**. El orden de comparación es RD leve vs RD moderada, RD leve vs RD severa y RD moderada vs RD severa. Se aplica el análisis a cada columna.

Se realiza el mismo estudio en horizontal, es decir, por filas de la **tabla 16**, distinguiendo el tipo de retinopatía. Para RD leve se compara el cuadrante superior vs temporal, superior vs nasal y superior vs inferior. Para RD moderada se compara el cuadrante superior vs temporal, superior vs nasal y superior vs inferior. Para RD severa se compara el cuadrante superior vs temporal, superior vs nasal y superior vs inferior

Type DR/Quadrant	SUPERIOR	TEMPORAL	NASAL	INFERIOR
NO DR	0	0	0	0
MILD	0.07±0.27	0.53±0.77	0.12±0.48	0.17±0.64
MODERATE	0.26±0.50	0.69±0.98	0.29±0.55	0.31±0.58
SEVERE	2.08±3.44	4.98±6.55	1.60±2.66	2.18±3.22

Tabla 16. Estudio de las medias de las hemorragias Dataset MESSIDOR.

1.2.1 Comparación de la media de las hemorragias en posición vertical según el tipo de retinopatía diabética y cuadrantes (MESSIDOR)

Columna del cuadrante SUPERIOR

Medias \pm DE del número de hemorragias

- RD Leve (RDL): 0.07 ± 0.27
- RD Moderada (RDM): 0.26 ± 0.50
- RD Severa (RDS): 2.08 ± 3.44

Comparación T de Student	Valor p
RDL/RDM	p: < 0.001
RDL / RDS	p: < 0.001
RDM / RDS	p: < 0.001

Tabla 17. Resultados de la comparación T de Student entre RDL, RDM y RDS (cuadrante superior).

Interpretación (Cuadrante Superior)

- Se observa un **incremento significativo** de hemorragias conforme avanza la retinopatía (de Leve \rightarrow Moderada \rightarrow Severa).
- **Todas** las comparaciones son estadísticamente significativas ($p < 0.05$).

Columna del cuadrante TEMPORAL

Medias \pm DE del número de hemorragias

- RD Leve (RDL): 0.53 ± 0.77
- RD Moderada (RDM): 0.69 ± 0.98
- RD Severa (RDS): 4.98 ± 6.55

Comparación T de Student	Valor p
--------------------------	---------

RDL/RDM	p: < 0.096
RDL / RDS	p: < 0.001
RDM / RDS	p: < 0.001

Tabla 18. Resultados de la comparación T de Student entre RDL, RDM y RDS (cuadrante temporal).

Interpretación (Cuadrante Temporal)

- No hay diferencia estadísticamente significativa entre RD Leve (0.53) y Moderada (0.69), pero sí entre Leve vs. Severa y entre Moderada vs. Severa.
- El salto más marcado ocurre en la transición a RD Severa (media de 4.98).

Columna del cuadrante NASAL

Medias \pm DE del número de hemorragias

- RD Leve (RDL): 0.12 ± 0.48
- RD Moderada (RDM): 0.29 ± 0.55
- RD Severa (RDS): 1.60 ± 2.66

Comparación T de Student	Valor p
RDL/RDM	p: < 0.002
RDL / RDS	p: < 0.001
RDM / RDS	p: < 0.001

Tabla 19. Resultados de la comparación T de Student entre RDL, RDM y RDS (cuadrante nasal).

Interpretación (Cuadrante Nasal)

- El número de hemorragias aumenta significativamente de Leve (0.12) a Moderada (0.29) y de Moderada (0.29) a Severa (1.60).
- Al igual que en el cuadrante superior, **todas** las comparaciones son significativas (p < 0.05).

Columna del cuadrante INFERIOR

Medias \pm DE del número de hemorragias

- RD Leve (RDL): 0.17 ± 0.64
- RD Moderada (RDM): 0.31 ± 0.58
- RD Severa (RDS): 2.18 ± 3.22

Comparación T de Student	Valor p
RDL/RDM	p: < 0.03
RDL / RDS	p: < 0.001
RDM / RDS	p: < 0.001

Tabla 20. Resultados de la comparación T de Student entre RDL, RDM y RDS (cuadrante inferior).

Interpretación (Cuadrante Inferior)

- En el cuadrante inferior también se observa un **aumento** progresivo de hemorragias al pasar de Leve (0.17) a Moderada (0.31) y de Moderada (0.31) a Severa (2.18).
- **Todas** las comparaciones muestran diferencia significativa ($p < 0.05$).

1.2.2 Comparación de la media de las hemorragias en posición horizontal según el tipo de retinopatía diabética y cuadrantes (MESSIDOR)

Retinopatía LEVE

Cuadrantes (media \pm DE) del número de hemorragias

- Superior (S): 0.07 ± 0.27
- Temporal (T): 0.53 ± 0.77
- Nasal (N): 0.12 ± 0.48
- Inferior (I): 0.17 ± 0.64

Comparación T de Student	Valor p
Superior/Temporal	p: < 0.001
Superior/Nasal	p: 0.2216
Superior/Inferior	p: 0.053
Temporal/Nasal	p: < 0.001
Temporal/Inferior	p: < 0.001
Nasal/Inferior	p: 0.3997

Tabla 21. Resultados de la prueba T de Student para la comparación de cuadrantes retinianos (RDL).

Interpretación (RD Leve)

- **S vs. T** y **T vs. N/I**: el cuadrante **Temporal** (0.53) es significativamente mayor que el Superior (0.07) y también mayor que el Nasal (0.12) e Inferior (0.17).
- **S vs. N/I**: no hay diferencias significativas, lo que sugiere que Superior (0.07), Nasal (0.12) e Inferior (0.17) están en rangos similares.
- **N vs. I**: tampoco difiere significativamente.

En conjunto, en RD leve, se observa que el **Temporal** es el cuadrante con mayor conteo de hemorragias, mientras que Superior, Nasal e Inferior muestran cifras más bajas y similares entre sí.

Retinopatía MODERADA

Cuadrantes (media \pm DE) del número de hemorragias

- Superior (S): 0.26 ± 0.50
- Temporal (T): 0.69 ± 0.98
- Nasal (N): 0.29 ± 0.55
- Inferior (I): 0.31 ± 0.58

Comparación T de Student	Valor p
Superior/Temporal	p: < 0.001
Superior/Nasal	p: 0.6078
Superior/Inferior	p: 0.40657
Temporal/Nasal	p: < 0.001
Temporal/Inferior	p: < 0.001
Nasal/Inferior	p: 0.750334

Tabla 22. Resultados de la prueba T de Student para la comparación de cuadrantes retinianos (RDM).

Interpretación (RD Moderada)

- **S vs. T:** Temporal (0.69) es significativamente mayor que Superior (0.26).
- **T vs. N/I:** Temporal (0.69) también es mayor que Nasal (0.29) e Inferior (0.31).
- **S vs. N/I y N vs. I:** no muestran diferencias significativas, lo que indica que Superior (0.26), Nasal (0.29) e Inferior (0.31) están en un rango parecido.

En conjunto, en RD moderada, nuevamente destaca el **Temporal** (0.69) como el cuadrante con más hemorragias, mientras que Superior, Nasal e Inferior se ubican en valores más bajos y sin diferencias estadísticas importantes entre ellos.

Retinopatía SEVERA

Cuadrantes (media \pm DE) del número de hemorragias

- Superior (S): 2.08 ± 3.44
- Temporal (T): 4.98 ± 6.55
- Nasal (N): 1.60 ± 2.66
- Inferior (I): 2.18 ± 3.22

Comparación T de Student	Valor p
Superior/Temporal	p: < 0.001
Superior/Nasal	p: 0.07515
Superior/Inferior	p: 0.7318
Temporal/Nasal	p: < 0.001
Temporal/Inferior	p: < 0.001
Nasal/Inferior	p: 0.02

Tabla 23. Resultados de la prueba T de Student para la comparación de cuadrantes retinianos (RDS).

Interpretación (RD Severa)

- **S vs. T:** El cuadrante **Temporal** (4.98) es significativamente mayor que el Superior (2.08).
- **T vs. N/I:** Temporal (4.98) también supera a Nasal (1.60) e Inferior (2.18).
- **S vs. N/I:** no hay diferencia significativa entre Superior (2.08) y Nasal (1.60), ni entre Superior (2.08) e Inferior (2.18).
- **N vs. I:** sí hay diferencia ($p = 0.02$), siendo Inferior (2.18) un poco mayor que Nasal (1.60).

Así, en RD severa, **Temporal** presenta el valor más elevado. Superior e Inferior tienen valores intermedios y similares (sin diferencia estadística), y Nasal aparece un poco por debajo del Inferior, pero sí difieren entre sí.

1.2.3 RESUMEN DEL ESTUDIO DE LAS HEMORRAGIAS

El estudio por columnas o cuadrantes muestra que las diferencias en las medias del contaje de hemorragias son significativas en todos los casos. En otras palabras, cuanto más severa es la retinopatía diabética, mayor es el número de hemorragias en cada nivel de la enfermedad.

El estudio por filas o tipo de retinopatía diabética evidencia diferencias significativas en las medias del contaje de hemorragias en todos los grupos, excepto en las siguientes combinaciones:

- RD leve en el cuadrante SUPERIOR y en los cuadrantes NASAL e INFERIOR.
- RD leve entre los cuadrantes NASAL e INFERIOR.
- RD moderada en el cuadrante SUPERIOR y en los cuadrantes NASAL e INFERIOR.
- RD moderada entre los cuadrantes NASAL e INFERIOR.
- RD severa en el cuadrante SUPERIOR y en los cuadrantes NASAL e INFERIOR.

2. Estudio de las medias de los microaneurismas y hemorragias del dataset HUSJ

2.1 Evaluación clínica de la media de microaneurismas del HUSJ: comparación estadística mediante T de Student

En este apartado se analizan, mediante la prueba **T de Student**, las diferencias en las medias de cada cuadrante según el tipo de retinopatía diabética. Se omite la fila "No retinopatía diabética" porque no presenta ningún valor.

Se estudian de forma secuencial los microaneurismas en vertical, es decir, por columnas o cuadrantes de la **tabla 24**. El orden de comparación es RD leve vs RD moderada, RD leve vs RD severa y RD moderada vs RD severa. Se aplica el análisis a cada columna.

Se realiza el mismo estudio en horizontal, es decir, por filas de la **tabla 24**, distinguiendo el tipo de retinopatía. Para RD leve se compara el cuadrante superior vs temporal, superior vs nasal y superior vs inferior. Para RD moderada se compara el cuadrante superior vs temporal, superior vs nasal y superior vs inferior. Para RD severa se compara el cuadrante superior vs temporal, superior vs nasal y superior vs inferior

Type DR/Quadrant	SUPERIOR	TEMPORAL	NASAL	INFERIOR
NO DR	0	0	0	0
MILD	0.65±1.10	1.18±1.51	0.86±1.16	1.01±1.25
MODERATE	1.04±1.33	2.23±2.85	1.47±1.72	1.76±2.05
SEVERE	4.72±4.19	7.51±7.72	5.16±4.78	7.46±7.67

Tabla 24. Distribución de las medias de los Microaneurismes Dataset Hospital Universitari Sant Joan.

2.1.1 Comparación de las media de microaneurismas en posición vertical según tipo de RD y cuadrantes (HUSJ)

Columna del cuadrante SUPERIOR

Medias \pm DE del número de microaneurismas

- RD LEVE(RDL): 0.65 ± 1.10
- RD MODERADA (RDM): 1.04 ± 1.33
- RD SEVERA (RDS): 4.72 ± 4.19

Comparación T de Student	Valor p
RDL/RDM	p: < 0.001
RDL / RDS	p: < 0.001
RDM / RDS	p: < 0.001

Tabla 25. Resultados de la comparación T de Student entre RDL, RDM y RDS (cuadrante superior).

Interpretación (Superior)

Se observa un **incremento estadísticamente significativo** de 0.65 (leve) a 1.04 (moderada) y de 1.04 (moderada) a 4.72 (severa). El cuadrante superior manifiesta mayores recuentos de microaneurismas en la etapa severa.

Columna del cuadrante Temporal

Medias \pm DE del número de microaneurismas

- RD LEVE (RDL): 1.18 ± 1.51
- RD MODERADA (RDM): 2.23 ± 2.85
- RD SEVERA (RDS): 7.51 ± 7.72

Comparación T de Student	Valor p
RDL/RDM	p: < 0.001
RDL / RDS	p: < 0.001
RDM / RDS	p: < 0.001

Tabla 26. Resultados de la comparación T de Student entre RDL, RDM y RDS (cuadrante temporal).

Interpretación (Temporal)

El **cuadrante temporal** exhibe un **notable incremento** al pasar de leve a moderada y, sobre todo, al llegar a severa (7.51). Todas las comparaciones son significativas, indicando un aumento claro con la progresión de la RD.

Columna del cuadrante NASAL

Medias \pm DE del número de microaneurismas

- RD LEVE (RDL): **0.86 \pm 1.16**
- RD MODERADA (RDM): **1.47 \pm 1.72**
- RD SEVERA (RDS): **5.16 \pm 4.78**

Comparación T de Student	Valor p
RDL/RDM	p: < 0.001
RDL / RDS	p: < 0.001
RDM / RDS	p: < 0.001

Tabla 27. Resultados de la comparación T de Student entre RDL, RDM y RDS (cuadrante nasal).

Interpretación (Nasal)

Igualmente, en el cuadrante nasal se pasa de 0.86 en leve a 1.47 en moderada y a 5.16 en severa, con **diferencias significativas** entre todas las comparaciones.

Columna del cuadrante INFERIOR

Medias \pm DE del número de microaneurismas

- RD LEVE (RDL): **1.01 \pm 1.25**
- RD MODERADA (RDM): **1.76 \pm 2.05**
- RD SEVERA (RDS): **7.46 \pm 7.67**

Comparación T de Student	Valor p
RDL/RDM	p: < 0.001
RDL / RDS	p: < 0.001
RDM / RDS	p: < 0.001

Tabla 28. Resultados de la comparación T de Student entre RDL, RDM y RDS (cuadrante inferior).

Interpretación (Inferior)

Se advierte el mismo **patrón ascendente**: de 1.01 (leve) a 1.76 (moderada) y finalmente 7.46 (severa), con todas las comparaciones mostrando diferencias significativas.

2.1.2 Comparación de las medias de microaneurismas en posición horizontal según los tipos de retinopatía diabética y cuadrantes (HUSJ)

Tipo de retinopatía LEVE

Medias \pm DE por cuadrante

- Superior (S): 0.65 ± 1.10
- Temporal (T): 1.18 ± 1.51
- Nasal (N): 0.86 ± 1.16
- Inferior (I): 1.01 ± 1.25

Comparación T de Student	Valor p
Superior/Temporal	p: < 0.001
Superior/Nasal	p: < 0.001
Superior/Inferior	p: < 0.001
Temporal/Nasal	p: 0.003
Temporal/Inferior	p: 0.1336
Nasal/Inferior	p: 0.12816

Tabla 29. Resultados de la prueba T de Student para la comparación de cuadrantes retinianos (RDL).

Interpretación (RD Leve)

- El cuadrante Superior (0.65) difiere significativamente de los otros tres (Temporal, Nasal e Inferior).
- El cuadrante Temporal (1.18) supera a Superior (0.65) y Nasal (0.86), pero no difiere de Inferior (1.01).
- Nasal (0.86) e Inferior (1.01) también son estadísticamente similares.

En conjunto, Temporal tiende a presentar mayor recuento de microaneurismas que Superior y Nasal, mientras que Superior es el más bajo y Nasal e Inferior se sitúan en un rango intermedio

Tipo de retinopatía MODERADA

Medias \pm DE por cuadrante

- Superior (S): 1.04 ± 1.33
- Temporal (T): 2.23 ± 2.85
- Nasal (N): 1.47 ± 1.72
- Inferior (I): 1.76 ± 2.05

Comparación T de Student	Valor p
Superior/Temporal	p: < 0.001
Superior/Nasal	p: < 0.001
Superior/Inferior	p: < 0.001
Temporal/Nasal	p: < 0.001
Temporal/Inferior	p: 0.0207
Nasal/Inferior	p: 0.061

Tabla 30. Resultados de la prueba T de Student para la comparación de cuadrantes retinianos (RDM).

Interpretación (RD Moderada)

- Superior (1.04) es **menor** que los otros tres cuadrantes: Temporal (2.23), Nasal (1.47) e Inferior (1.76).
- Temporal (2.23) supera tanto a Nasal (1.47) como a Inferior (1.76).
- Nasal (1.47) e Inferior (1.76) no difieren entre sí (p = 0.061).

En conjunto, **Temporal** se consolida como el cuadrante con más microaneurismas, **Superior** el más bajo, y **Nasal** e **Inferior** están en una franja media bastante cercana.

Tipo de retinopatía SEVERA

Medias \pm DE por cuadrante

- Superior (S): **4.72 \pm 4.19**
- Temporal (T): **7.51 \pm 7.72**
- Nasal (N): **5.16 \pm 4.78**
- Inferior (I): **7.46 \pm 7.67**

Comparación T de Student	Valor p
Superior/Temporal	p: < 0.001
Superior/Nasal	p: 0.9159
Superior/Inferior	p: < 0.001
Temporal/Nasal	p: 0.574
Temporal/Inferior	p: 0.91866
Nasal/Inferior	p: 0.5813

Tabla 31. Resultados de la prueba T de Student para la comparación de cuadrantes retinianos (RDS).

Interpretación (RD Severa)

- Superior (4.72) es significativamente menor que Temporal (7.51) e Inferior (7.46), pero no difiere de Nasal (5.16).
- Temporal (7.51) e Inferior (7.46) son prácticamente iguales y no se diferencian de Nasal (5.16) en términos estadísticos.

En este estadio, se observa que **Superior** se ubica algo por debajo, mientras que **Temporal**, **Nasal** e **Inferior** presentan valores más elevados y sin distinción estadística clara entre sí. En otras palabras, la severidad de la enfermedad hace que la mayoría de los cuadrantes (Temporal, Nasal e Inferior) muestren recuentos muy altos de microaneurismas, con **Superior** un poco rezagado pero aún significativamente mayor que en estadios previos.

2.1.3 RESUMEN DEL ESTUDIO DE LOS MICROANEURISMAS

El análisis por columnas o cuadrantes muestra que todas las diferencias en las medias del recuento de microaneurismas son significativas. Dicho de otro modo, cuanto más severa es la retinopatía diabética, mayor es el número de microaneurismas en cada cuadrante.

El estudio por filas (según el tipo de retinopatía diabética) evidencia diferencias significativas en las medias del recuento de microaneurismas para todos los grupos, excepto en las siguientes combinaciones:

- **RD leve** en el cuadrante **temporal** y **RD leve** en el cuadrante **inferior**.
- **RD leve** en el cuadrante **nasal** y **RD leve** en el cuadrante **inferior**.
- **RD severa** en el cuadrante **superior** y **RD severa** en el cuadrante **nasal**.
- **RD severa** en el cuadrante **temporal** y **RD severa** en los cuadrantes **nasal** e **inferior**.
- **RD severa** en el cuadrante **nasal** y **RD severa** en el cuadrante **inferior**.

2.2 Evaluación clínica de la media de hemorragias del dataset HUSJ: comparación estadística mediante T Student

Igual que en apartado anterior realizamos el siguiente estudio:

Se analizan, mediante la prueba **T de Student**, las diferencias en las medias de cada cuadrante según el tipo de retinopatía diabética. Se omite la fila “No retinopatía diabética” porque no presenta ningún valor.

Se estudian de forma secuencial las hemorragias en vertical, es decir, por columnas o cuadrantes de la **tabla 32**. El orden de comparación es RD leve vs RD moderada, RD leve vs RD severa y RD moderada vs RD severa. Se aplica el análisis a cada columna.

Se realiza el mismo estudio en horizontal, es decir, por filas de la **tabla 32**, distinguiendo el tipo de retinopatía. Para RD leve se compara el cuadrante superior vs temporal, superior vs nasal y superior vs inferior. Para RD moderada se compara el cuadrante superior vs temporal, superior vs nasal y superior vs inferior. Para RD severa se compara el cuadrante superior vs temporal, superior vs nasal y superior vs inferior

Type DR/Quadrant	SUPERIOR	TEMPORAL	NASAL	INFERIOR
NO DR	0	0	0	0
MILD	0.34±0.76	0.39±0.80	0.24±0.56	0.29±0.64
MODERATE	0.52±0.85	0.76±1.25	0.55±0.88	0.45±0.85
SEVERE	2.28±3.25	3.13±4.81	2.47±3.79	3.19±5.30

Tabla 32. Distribución de las medias de las hemorragias del Dataset Hospital Universitari Sant Joan.

2.2.1 Comparación de las medias de hemorragias en posición vertical según el tipo de retinopatía diabética y por cuadrantes (HUSJ)

Columna del cuadrante SUPERIOR

Medias \pm DE del número de hemorragias

- RD LEVE (RDL): 0.34 ± 0.76
- RD MODERADA (RDM): 0.52 ± 0.85
- RD SEVERA (RDS): 2.28 ± 3.25

Comparación T de Student	Valor p
RDL/RDM	p: 0.0064
RDL / RDS	p: < 0.001
RDM / RDS	p: < 0.001

Tabla 33. Resultados de la comparación T de Student entre RDL, RDM y RDS (cuadrante superior).

Interpretación (Superior)

Se observa un aumento progresivo en la media de hemorragias de leve (0.34) a moderada (0.52) y a severa (2.28). Todas las comparaciones resultan significativas, lo que indica un incremento claro de hemorragias en el cuadrante superior a medida que avanza la retinopatía.

Columna del cuadrante TEMPORAL

Medias \pm DE del número de hemorragias

- RD LEVE (RDL): 0.39 ± 0.80
- RD MODERADA (RDM): 0.76 ± 1.25
- RD SEVERA(RDS): 3.13 ± 4.81

Comparación T de Student	Valor p
RDL/RDM	p: < 0.001

RDL / RDS	p: < 0.001
RDM / RDS	p: < 0.001

Tabla 34. Resultados de la comparación T de Student entre RDL, RDM y RDS (cuadrante temporal).

Interpretación (Temporal)

El cuadrante temporal exhibe un incremento significativo de hemorragias al pasar de RD leve (0.39) a moderada (0.76) y de moderada a severa (3.13). Cada comparación muestra diferencias estadísticamente significativas, evidenciando un aumento importante en la fase severa.

Columna del cuadrante NASAL

Medias \pm DE del número de las hemorragias

- RD LEVE (RDL): 0.24 ± 0.56
- RD MODERADA (RDM): 0.55 ± 0.88
- RD SEVERA (RDS): 2.47 ± 3.79

Comparación T de Student	Valor p
RDL/RDM	p: < 0.001
RDL / RDS	p: < 0.001
RDM / RDS	p: < 0.001

Tabla 35. Resultados de la comparación T de Student entre RDL, RDM y RDS (cuadrante nasal).

Interpretación (Nasal)

En el cuadrante nasal también se evidencia un incremento claro de hemorragias (0.24 \rightarrow 0.55 \rightarrow 2.47). Todas las comparaciones entre los distintos grados de retinopatía son estadísticamente significativas, confirmando la progresión de lesiones en esta región.

Columna del cuadrante INFERIOR

Medias \pm DE

- RD LEVE (RDL): 0.29 ± 0.64
- RD MODERADA (RDM): 0.45 ± 0.85
- RD SEVERA (RDS): 3.19 ± 5.30

Comparación T de Student	Valor p
RDL/RDM	p: 0.00948
RDL / RDS	p: < 0.001
RDM / RDS	p: < 0.001

Tabla 36. Resultados de la comparación T de Student entre RDL, RDM y RDS (cuadrante inferior).

Interpretación (Inferior)

El cuadrante inferior muestra de igual forma un **incremento escalonado** de hemorragias al pasar de RD leve (0.29) a moderada (0.45) y de moderada a severa (3.19). Todas las comparaciones son significativas, confirmando una progresión marcada en este cuadrante.

2.2.2 Comparación de la media de hemorragias en posición horizontal según el tipo de retinopatía diabética y entre cuadrantes (HUSJ)

Retinopatía LEVE

Medias \pm DE del número de hemorragias

- Superior (S): 0.34 ± 0.76
- Temporal (T): 0.39 ± 0.80
- Nasal (N): 0.24 ± 0.56
- Inferior (I): 0.29 ± 0.64

Comparación T de Student	Valor p
Superior/Temporal	p: 0.43363
Superior/Nasal	p: 0.06754
Superior/Inferior	p: 0.3845
Temporal/Nasal	p: 0.008
Temporal/Inferior	p: 0.09
Nasal/Inferior	p: 0.3097

Tabla 37. Resultados de la prueba T de Student para la comparación de cuadrantes retinianos (RDL).

Interpretación (Leve)

- La **única** comparación con diferencia estadísticamente significativa es **Temporal (0.39) vs. Nasal (0.24)**, lo que indica que el cuadrante Temporal presenta más hemorragias que el Nasal en RD leve.
- Superior (0.34) e Inferior (0.29) no difieren de los demás ni entre sí.
- En conjunto, los valores de hemorragias son **similares** en la mayoría de los cuadrantes para RD leve, con un ligero aumento en el Temporal.

Retinopatía MODERADA

Medias \pm DE por cuadrante del número de hemorragias

- Superior (S): 0.52 ± 0.85
- Temporal (T): 0.76 ± 1.25
- Nasal (N): 0.55 ± 0.88
- Inferior (I): 0.45 ± 0.85

Comparación T de Student	Valor p
Superior/Temporal	p: 0.006
Superior/Nasal	p: 0.6712
Superior/Inferior	p: 0.3135
Temporal/Nasal	p: 0.017
Temporal/Inferior	p: 0.0004
Nasal/Inferior	p: 0.15739

Tabla 38. Resultados de la prueba T de Student para la comparación de cuadrantes retinianos (RDM).

Interpretación (Moderada)

- **Temporal (0.76)** es mayor que los otros cuadrantes, mostrando diferencias significativas con **Superior (0.52)**, **Nasal (0.55)** e **Inferior (0.45)**.
- Superior (0.52), Nasal (0.55) e Inferior (0.45) no difieren entre sí.
- Esto sugiere que, en RD moderada, **Temporal** es el cuadrante con mayor número de hemorragias, mientras que los demás muestran valores similares.

Retinopatía SEVERA

Medias \pm DE por cuadrante

- Superior (S): 2.28 ± 3.25
- Temporal (T): 3.13 ± 4.81
- Nasal (N): 2.47 ± 3.79

- Inferior (I): 3.19 ± 5.30

Comparación T de Student	Valor p
Superior/Temporal	p: 0.01
Superior/Nasal	p: 0.51006
Superior/Inferior	p: 0.01154
Temporal/Nasal	p: 0.06
Temporal/Inferior	p: 0.884
Nasal/Inferior	p: 0.056

Tabla 39. Resultados de la prueba T de Student para la comparación de cuadrantes retinianos (RDS).

Interpretación (Severa)

- **Superior (2.28)** es estadísticamente **menor** que **Temporal (3.13)** e **Inferior (3.19)**, pero no difiere de **Nasal (2.47)**.
- **Temporal (3.13)**, **Nasal (2.47)** e **Inferior (3.19)** no presentan diferencias estadísticamente significativas entre sí, aunque T vs. N ($p=0.06$) y N vs. I ($p=0.056$) están cerca del umbral de significancia.

En RD severa, se aprecia una tendencia a que **Temporal** e **Inferior** alcancen los valores más altos de hemorragias, con **Superior** un poco por debajo. No obstante, las diferencias entre T, N e I no son concluyentes estadísticamente.

2.2.3 RESUMEN DEL ESTUDIO DE LAS HEMORRAGIAS

El estudio por columnas o cuadrantes muestra que todas las diferencias en las medias del recuento de hemorragias son significativas. Dicho de otro modo, cuanto más severa es la retinopatía diabética, mayor es el número de hemorragias en cada cuadrante.

El estudio por filas (según el tipo de retinopatía diabética) evidencia diferencias significativas en las medias del recuento de hemorragias para todos los grupos, excepto en las siguientes combinaciones:

- **RD leve** en el cuadrante **superior** y los otros tres cuadrantes **temporal, nasal e inferior**.
- **RD moderada** del cuadrante **superior** y los cuadrantes **nasal e inferior**.
- **RD moderada** del cuadrante **superior** y los cuadrantes **nasal e inferior**.
- **RD severa** del cuadrante **superior** y **RD severa** del cuadrante **nasal**.
- **RD severa** del cuadrante **temporal** y los cuadrantes **nasal e inferior**.
- **RD severa** del cuadrante **nasal** y del cuadrante **inferior**.

3. Evaluación clínica de la media de hemorragias y microaneurismas en MESSIDOR i HUSJ: comparación estadística mediante ANOVA

	Tipo de RD	UP	TEMPORAL	NASAL	DOWN	ANOVA
Microaneurismas	<i>leve</i>	1.25 ± 0.71	1.01 ± 1.08	0.38 ± 0.62	0.86 ± 0.92	<0.001
	<i>moderada</i>	1.64 ± 0.92	1.50 ± 2.07	0.65 ± 1.13	1.01 ± 1.27	<0.001
	<i>severa</i>	2.47 ± 2.80	5.50 ± 6.52	1.86 ± 2.22	3.10 ± 3.23	<0.001
ANOVA test	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	
	Tipo de RD	UP	TEMPORAL	NASAL	DOWN	
Hemorragia	<i>leve</i>	1.07 ± 0.27	1.53 ± 0.77	1.12 ± 0.48	1.17 ± 0.64	<0.001
	<i>moderada</i>	1.26 ± 0.50	1.69 ± 0.98	1.29 ± 0.55	1.31 ± 0.58	<0.001
	<i>severa</i>	2.08 ± 3.44	4.98 ± 6.55	1.96 ± 2.66	2.18 ± 3.22	<0.001
ANOVA test	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	

Tabla 40. Resultados utilizando la base de datos MESSIDOR

Interpretación (Microaneurismas):

- Se observa un efecto significativo ($p < 0.001$) al comparar los grupos de retinopatía (leve, moderada, severa) en cada cuadrante (UP, TEMPORAL, NASAL, DOWN).
- A mayor severidad de la RD, mayor es el recuento de microaneurismas, con un incremento destacado en el cuadrante Temporal en RD Severa (5.50 ± 6.52).

Interpretación (Hemorragias):

- El ANOVA confirma un **efecto estadísticamente significativo** ($p < 0.001$) al comparar los diferentes grados de RD (leve, moderada, severa) en cada cuadrante.
- Se observa un incremento progresivo de las hemorragias conforme aumenta la severidad de la retinopatía, con un ascenso notable en el cuadrante Temporal en la etapa severa (4.98 ± 6.55).

Conclusiones Globales de la Tabla 11

1. Microaneurismas:

- Tanto en UP, TEMPORAL, NASAL como DOWN se registran aumentos graduales y estadísticamente significativos ($p < 0.001$) de microaneurismas a medida que la retinopatía avanza de leve a moderada y a severa.
- El cuadrante TEMPORAL en RD severa muestra el recuento más elevado (5.50 ± 6.52), lo que concuerda con otros estudios que señalan la porción temporal como más propensa a presentar mayor densidad de lesiones.

2. Hemorragias:

- De igual modo, en los cuatro cuadrantes se registran incrementos estadísticamente significativos ($p < 0.001$) de hemorragias al compararse los grupos leve, moderado y severo.
- Destaca el cuadrante TEMPORAL también en RD severa (4.98 ± 6.55) con la mayor media, seguido del cuadrante DOWN (2.18 ± 3.22).

3. ANOVA test global:

- En la fila final se muestran los valores p del ANOVA aplicado en cada columna (cuadrante) y globalmente, corroborando la influencia del **tipo de RD** en las variables “microaneurismas” y “hemorragias”.

- Al ser todos los valores $p < 0.001$, se concluye que existe una **diferencia altamente significativa** entre los grupos de severidad de la RD en todos los cuadrantes analizados.

4. Relevancia clínica:

- Estos hallazgos refuerzan la importancia de la **evaluación por cuadrantes** y destacan que, a medida que la retinopatía diabética se agrava, se intensifica la presencia de microaneurismas y hemorragias de forma significativa en toda la retina, con énfasis en el **cuadrante temporal**.

En síntesis, los resultados del ANOVA validan el hallazgo de que las lesiones (microaneurismas y hemorragias) aumentan de manera significativa según el **grado de retinopatía** (leve → moderada → severa) en todos los cuadrantes, con **temporal** siendo recurrentemente el más afectado en los estadios avanzados.

	Type of DR	UP	TEMPORA L	NASAL	DOWN	ANOVA Test
Microaneurismas	<i>leve</i>	1.65 ± 1.10	1.18 ± 1.51	1.86 ± 1.16	1.01 ± 1.25	<0.001
	<i>moderada</i>	1.04 ± 1.33	2.23 ± 2.85	1.47 ± 1.72	1.76 ± 2.05	<0.001
	<i>severa</i>	4.72 ± 4.19	7.51 ± 7.72	5.16 ± 4.78	7.46 ± 7.67	<0.001
ANOVA test	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	

	Tipo de RD	UP	TEMPORA L	NASAL	DOWN	ANOVA test
Hemorragias	<i>leve</i>	1.34 ± 0.76	1.39 ± 0.80	1.24 ± 0.56	1.29 ± 0.64	<0.001
	<i>moderada</i>	1.52 ± 0.85	1.76 ± 1.25	1.55 ± 0.88	1.45 ± 0.85	<0.001
	<i>severa</i>	2.28 ± 3.25	3.13 ± 4.81	2.47 ± 3.79	3.19 ± 5.30	<0.001
ANOVA test	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	

Tabla 40. Resultados utilizando la base de datos MIRADASTASET**Interpretación (Microaneurismas)**

- El test ANOVA arroja $p < 0.001$ en cada cuadrante y de forma global, lo que indica una **diferencia estadísticamente significativa** al comparar los tres grupos de RD (leve, moderada, severa).
- Se evidencia un **incremento progresivo** de microaneurismas a medida que la retinopatía se hace más severa, con registros máximos en la fase severa, especialmente marcados en los cuadrantes **Temporal** y **Down** (p.ej., 7.51 ± 7.72 en Temporal y 7.46 ± 7.67 en Down).
- El cuadrante **UP** también muestra un salto notable al pasar a RD Severa (4.72 ± 4.19), mientras que **NASAL** (5.16 ± 4.78) se encuentra en un rango intermedio dentro del estadio severo.

Interpretación (Hemorragias)

- Al igual que con los microaneurismas, el **ANOVA** en todos los cuadrantes (UP, TEMPORAL, NASAL, DOWN) y de manera global muestra $p < 0.001$, confirmando la existencia de **diferencias significativas** entre RD leve, moderada y severa.
- Se observa un **aumento** gradual de las hemorragias conforme se agrava la RD, con valores más elevados en la fase severa, sobre todo en el cuadrante **Temporal** (3.13 ± 4.81) e **Inferior** (3.19 ± 5.30).
- En la etapa moderada, los promedios se sitúan en un rango intermedio (por ejemplo, 1.76 ± 1.25 en Temporal), ya **mayores** que en la fase leve (1.39 ± 0.80), pero **menores** que en la fase severa.

3 Conclusiones Globales

1. **ANOVA:** El hecho de que todos los valores p sean < 0.001 indica **diferencias altamente significativas** al comparar la severidad de la RD (leve, moderada, severa) en cada cuadrante.

2. **Microaneurismas:** A medida que empeora la RD, el recuento se incrementa en **todos** los cuadrantes, con las medias más altas en la etapa severa, particularmente marcadas en **Temporal** (7.51 ± 7.72) y **Down** (7.46 ± 7.67).
3. **Hemorragias:** El patrón es similar: aumentan según avanza la retinopatía, con valores destacados en **Temporal** (3.13 ± 4.81) e **Inferior** (3.19 ± 5.30) en la fase severa, aunque UP y Nasal también muestran incrementos relevantes (2.28 ± 3.25 y 2.47 ± 3.79 , respectivamente).
4. **Relevancia clínica:** Estos resultados refuerzan la importancia de evaluar cada cuadrante de la retina para seguir la progresión de la RD, señalando que en los estadios avanzados **Temporal** y **Down** suelen presentar las cifras más altas de lesiones (microaneurismas y hemorragias), si bien **UP** y **Nasal** tampoco deben desestimarse dado su **incremento notable** en la RD severa.

4. Estudio de exudados en dataset HUSJ

4.1. Evaluación clínica de la media de exudados del HUSJ: comparación estadística mediante T de Student

En este apartado se analizan, mediante la prueba **T de Student**, las diferencias en las medias de cada cuadrante según el tipo de retinopatía diabética. Se omite la fila "No retinopatía diabética" porque no presenta ningún valor.

Se estudian de forma secuencial los exudados duros en vertical, es decir, por columnas o cuadrantes de la **tabla 42**. El orden de comparación es RD leve vs RD moderada, RD leve vs RD severa y RD moderada vs RD severa. Se aplica el análisis a cada columna.

Se realiza el mismo estudio en horizontal, es decir, por filas de la **tabla 42**, distinguiendo el tipo de retinopatía. Para RD leve se compara el cuadrante superior vs temporal, superior vs nasal y superior vs inferior. Para RD moderada se compara el cuadrante superior vs temporal, superior vs nasal y superior vs inferior. Para RD severa se compara el cuadrante superior vs temporal, superior vs nasal y superior vs inferior

Type/quadrant	temporal	nasal	SUPERIOR	INFERIOR
NODR	0	0	0	0
MILD	1.02±3.32	0.39±1.40	0.24±1.26	0.44±2.76
MOD	1.97±5.22	0.62±2.28	0.82±3.37	0.93±3.38
SEVERE	19.36±39.82	3.75±11.78	8.76±17.50	4.78±14.49

Tabla 42. Distribución de la media de los exudados duros según cuadrante y tipo de retinopatía diabética.

4.1.1. Comparación de la media de exudados en posición vertical según el tipo de RD y cuadrantes (HUSJ)

Análisis de la columna del cuadrante TEMPORAL

Medias \pm DE del número de exudados

- RD Leve (RDL): 1.02 ± 3.32
- RD Moderada (RDM): 1.97 ± 5.22
- RD Severa (RDS): 19.36 ± 39.82

Comparación T de Student	Valor p
RDL/RDM	p: 0.04
RDL / RDS	p: < 0.001
RDM / RDS	p: < 0.001

Tabla 43. Resultados de la comparación T de Student entre RDL, RDM y RDS (cuadrante temporal).

Interpretación (Temporal)

- Las diferencias entre Leve vs. Moderada, Leve vs. Severa y Moderada vs. Severa son **todas** estadísticamente significativas.
- Se observa un **gran incremento** en el cuadrante temporal al pasar a la retinopatía severa (19.36 ± 39.82), muy superior a los valores en leve y moderada.

Análisis de la columna del cuadrante NASAL

Medias \pm DE del número de exudados

- RD Leve (RDL): 0.39 ± 1.40
- RD Moderada (RDM): 0.62 ± 2.28
- RD Severa (RDS): 3.75 ± 11.78

Comparación T de Student	Valor p

RDL/RDM	p: 0.2675
RDL / RDS	p: < 0.001
RDM / RDS	p: < 0.001

Tabla 44. Resultados de la comparación T de Student entre RDL, RDM y RDS (cuadrante nasal).

Interpretación (Nasal)

- No hay diferencia significativa entre Leve y Moderada ($p=0.2675$).
- Sí la hay entre Leve vs. Severa y Moderada vs. Severa ($p<0.001$).
- Esto indica un **aumento relevante** de lesiones nasales especialmente cuando se llega a la retinopatía severa (3.75 ± 11.78).

Análisis de la columna del cuadrante SUPERIOR

Medias \pm DE del número de exudados

- RD Leve (RDL): 0.24 ± 1.26
- RD Moderada (RDM): 0.82 ± 3.37
- RD Severa (RDS): 8.76 ± 17.50

Comparación T de Student	Valor p
RDL/RDM	p: 0.04
RDL / RDS	p: < 0.001
RDM / RDS	p: < 0.001

Tabla 44. Resultados de la comparación T de Student entre RDL, RDM y RDS (cuadrante superior).

Interpretación (Superior)

- Existen diferencias significativas entre Leve vs. Moderada, Leve vs. Severa y Moderada vs. Severa.
- El paso a la retinopatía severa (8.76 ± 17.50) supone un **salto notable** en la afectación del cuadrante superior.

Análisis de la columna del cuadrante INFERIOR

Medias \pm DE del número de exudados

- RD Leve (RDL): **0.44 \pm 2.76**
- RD Moderada (RDM): **0.93 \pm 3.38**
- RD Severa (RDS): **4.78 \pm 14.49**

Comparación T de Student	Valor p
RDL/RDM	p: 0.14483
RDL / RDS	p: < 0.001
RDM / RDS	p: < 0.001

Tabla 45. Resultados de la comparación T de Student entre RDL, RDM y RDS (cuadrante inferior).

Interpretación (Inferior)

- **No** hay diferencia significativa entre Leve (0.44) y Moderada (0.93).
- **Sí** hay diferencia significativa entre Leve vs. Severa y Moderada vs. Severa.
- De igual manera, el cuadrante inferior muestra un **aumento marcado** de lesiones en la etapa severa (4.78 \pm 14.49).

4.1.2. Comparación de la media de exudados en posición horizontal según tipo de RD y cuadrantes (HUSJ)

Tipo de retinopatía LEVE

Medias \pm DE por cuadrante

- Temporal (T): 1.02 ± 3.32
- Nasal (N): 0.39 ± 1.40
- Superior (S): 0.24 ± 1.26
- Inferior (I): 0.44 ± 2.76

Comparación T de Student	Valor p
Superior/Temporal	p: 0.003
Superior/Nasal	p: 0.2834
Superior/Inferior	p: 0.3747
Temporal/Nasal	p: 0.01
Temporal/Inferior	p: 0.0708
Nasal/Inferior	p: 0.8276

Tabla 46. Resultados de la prueba T de Student para la comparación de cuadrantes retinianos (RDL).

Interpretación (Leve)

- **Temporal** (1.02) es significativamente mayor que **Nasal** (0.39) y **Superior** (0.24), pero **no** difiere de **Inferior** (0.44).
- **Nasal** (0.39), **Superior** (0.24) e **Inferior** (0.44) **no** muestran diferencias estadísticamente significativas entre sí.
- En conjunto, en RD leve, **Temporal** presenta un conteo mayor de lesiones que Nasal y Superior, y se ubica en valores parecidos a Inferior.

Tipo de retinopatía MODERADA

Medias \pm DE del número de exudados

- Temporal (T): 1.97 ± 5.22
- Nasal (N): 0.62 ± 2.28
- Superior (S): 0.82 ± 3.37
- Inferior (I): 0.93 ± 3.38

Comparación T de Student	Valor p
Superior/Temporal	p: 0.01
Superior/Nasal	p: 0.5321
Superior/Inferior	p: 0.7695
Temporal/Nasal	p: 0.002
Temporal/Inferior	p: 0.03
Nasal/Inferior	p: 0.3340

Tabla 47. Resultados de la prueba T de Student para la comparación de cuadrantes retinianos (RDM).

Interpretación (Moderada)

- **Temporal** (1.97) es significativamente **mayor** que **Nasal** (0.62), **Superior** (0.82) e **Inferior** (0.93).
- **Nasal** (0.62), **Superior** (0.82) e **Inferior** (0.93) **no** difieren estadísticamente entre sí.
- De esta forma, en RD moderada, **Temporal** se consolida como el cuadrante con más lesiones, mientras que Nasal, Superior e Inferior se mantienen en un rango similar.

Tipo de retinopatía SEVERA**Medias \pm DE del número de exudados**

- Temporal (T): 19.36 ± 39.82

- Nasal (N): 3.75 ± 11.78
- Superior (S): 8.76 ± 17.50
- Inferior (I): 4.78 ± 14.49

Comparación T de Student	Valor p
Superior/Temporal	p: <0.001
Superior/Nasal	p: <0.001
Superior/Inferior	p: 0.004
Temporal/Nasal	p: <0.001
Temporal/Inferior	p: <0.001
Nasal/Inferior	p: 0.3733

Tabla 48. Resultados de la prueba T de Student para la comparación de cuadrantes retinianos (RDS).

Interpretación (Severa)

- **Temporal** (19.36) es significativamente **mayor** que **Nasal** (3.75), **Superior** (8.76) e **Inferior** (4.78).
- **Superior** (8.76) difiere de **Nasal** (3.75) e **Inferior** (4.78), mostrando un valor intermedio, pero mucho menor que Temporal.
- **Nasal** (3.75) e **Inferior** (4.78) no presentan diferencias significativas entre sí.
- El orden de mayor a menor, por tanto, es: Temporal (19.36) > Superior (8.76) > Inferior (4.78) \approx Nasal (3.75).

4.1.3. RESUMEN DEL ESTUDIO DE LOS EXUDADOS DUROS

El estudio por columnas o cuadrantes muestra que las diferencias en las medias del recuento de exudados duros son significativas en todos los cuadrantes, excepto en:

- **Columna nasal, entre retinopatía leve y moderada.**
- **Columna inferior, entre retinopatía leve y moderada.**

El estudio por filas (según el tipo de retinopatía diabética) evidencia diferencias significativas en las medias del recuento de exudados duros en todos los grupos, excepto en:

- **RD leve** en el cuadrante **temporal** y **RD leve** en los cuadrantes **nasal** y **superior**.
- **RD moderada** en el cuadrante **temporal** y **RD leve** en los demás cuadrantes (nasal, superior e inferior).
- **RD severa** en el cuadrante **nasal** y **RD severa** en el cuadrante **inferior**.

4.2 Evaluación clínica de la media de exudados en HUSJ de los exudados duros: comparación estadística mediante ANOVA

En la **Tabla 48** se observan las medias (\pm desviación estándar) de exudados duros para los cuatro cuadrantes de la rejilla ETDRS, según el tipo de retinopatía diabética: leve (B), moderada (C) y Severa (D). El grupo A corresponde a sujetos sin retinopatía diabética, cuyos valores se han considerado en el análisis ANOVA pero no están reflejados en la tabla original facilitada (se muestran de manera indirecta en el post-hoc de Tukey).

Tipo cuadrante /	temporal	nasal	superior	inferior
RD leve	1.02 \pm 3.32	0.39 \pm 1.40	0.24 \pm 1.26	0.44 \pm 2.76
RD moderada	1.97 \pm 5.22	0.62 \pm 2.28	0.82 \pm 3.37	0.93 \pm 3.38
RD severa	19.36 \pm 39.82	3.75 \pm 11.78	8.76 \pm 17.50	4.78 \pm 14.49

Tabla 48. Medias de los exudados duros según tipo de retinopatía diabética y cuadrante.

4.2.1. Comparación media de lo exudados en posición vertical según tipos de RD y cuadrantes (HUSJ)

TEMPORAL

Valor $p < 0,001$

Resumen de resultados (Número de exudados)

Comparación de Grupos	Diferencia Media	p-valor	Límite Inferior	Límite Superior	Significativa
No Retinopatía (A) vs Leve (B)	-0.1115	0.9999	-4.0647	3.8417	No (False)

No Retinopatía (A) vs Moderada (C)	0.7993	0.9542	-3.1506	4.7492	No (False)
No Retinopatía (A) vs Severa (D)	23.2782	0.000	19.3283	27.2281	Sí (True)
Leve (B) vs Moderada (C)	0.9108	0.9343	-3.0424	4.864	No (False)
Leve (B) vs Severa (D)	23.3897	0.0	19.4366	27.3429	Sí (True)
Moderada (C) vs Severa (D)	22.4789	0.0	18.5291	26.4288	Sí (True)

Tabla 49. Resultados del análisis ANOVA y comparaciones post-hoc de los diferentes grupos de retinopatía (No, Leve, Moderada, Severa) en cuadrante Temporal.

Interpretación

En el cuadrante temporal, **solamente** la retinopatía severa (D) presenta valores de exudados duros significativamente mayores con respecto a los otros grupos. Los grupos sin retinopatía (A), leve (B) y moderada (C) no difieren de forma significativa entre sí.

NASAL

Valor $p < 0,001$

Resumen de resultados (Número de exudados)

Comparación de Grupos	Diferencia Media	p-valor	Límite Inferior	Límite Superior	Significativa
No Retinopatía (A) vs Leve (B)	-0.3853	0.8429	-1.5879	0.8172	No (False)
No Retinopatía (A) vs Moderada (C)	-0.1793	0.9807	-1.3809	1.0222	No (False)

No Retinopatía (A) vs Severa (D)	4.5259	0.0	3.3243	5.7275	Sí (True)
Leve (B) vs Moderada (C)	0.206	0.9714	-0.9966	1.4086	No (False)
Leve (B) vs Severa (D)	4.9112	0.0	3.7087	6.1138	Sí (True)
Moderada (C) vs Severa (D)	4.7052	0.0	3.5037	5.9068	Sí (True)

Tabla 50. Resultados del análisis ANOVA y comparaciones post-hoc de los diferentes grupos de retinopatía (No, Leve, Moderada, Severa) en cuadrante nasal.

Interpretación

Como en el cuadrante temporal, la **retinopatía severa** presenta valores significativamente más altos de exudados duros que cualquiera de los otros grupos. La retinopatía leve y moderada, así como la ausencia de retinopatía, no difieren estadísticamente.

SUPERIOR

Valor $p < 0,001$

Resumen de resultados (número de exudados)

Comparación de Grupos	Diferencia Media	p-valor	Límite Inferior	Límite Superior	Significativa
No Retinopatía (A) vs Leve (B)	-0.339	0.9601	-2.0996	1.4216	No (False)
No Retinopatía (A) vs Moderada (C)	0.0944	0.9991	-1.6647	1.8536	No (False)

No Retinopatía (A) vs Severa (D)	10.373	0.0	8.6138	12.1321	Sí (True)
Leve (B) vs Moderada (C)	0.4334	0.9213	-1.3272	2.194	No (False)
Leve (B) vs Severa (D)	10.7119	0.0	8.9513	12.4725	Sí (True)
Moderada (C) vs Severa (D)	10.2785	0.0	8.5194	12.0376	Sí (True)

Tabla 51. Resultados del análisis ANOVA y comparaciones post-hoc de los diferentes grupos de retinopatía (No, Leve, Moderada, Severa) en cuadrante superior.

Interpretación

El cuadrante superior muestra la misma pauta: un salto estadísticamente significativo en el número de exudados duros en el grupo severo, mientras que no hay diferencias claras entre los grupos sin retinopatía, leve y moderada.

INFERIOR

Valor $p < 0,001$

Resumen de resultados

Comparación de Grupos	Diferencia Media	p-valor	Límite Inferior	Límite Superior	Significativa
No Retinopatía (A) vs Leve (B)	-0.1767	0.9902	-1.6683	1.3148	No (False)
No Retinopatía (A) vs Moderada (C)	0.3717	0.9185	-1.1187	1.862	No (False)
No Retinopatía (A) vs Severa (D)	6.2139	0.0	4.7236	7.7042	Sí (True)

Leve (B) vs Moderada (C)	0.5484	0.78	-0.9432	2.04	No (False)
Leve (B) vs Severa (D)	6.3906	0.0	4.899	7.8822	Sí (True)
Moderada (C) vs Severa (D)	5.8422	0.0	4.3519	7.3325	Sí (True)

Tabla 52. Resultados del análisis ANOVA y comparaciones post-hoc de los diferentes grupos de retinopatía (No, Leve, Moderada, Severa) en cuadrante inferior.

Interpretación

El cuadrante inferior confirma la misma tendencia: la retinopatía severa tiene un recuento de exudados duros claramente superior en comparación con el resto de estadios (o a usencia de retinopatía).

4.2.2. Comparación de la media de exudados en posición horizontal según el tipo de RD y cuadrantes (HUSJ)

Retinopatía diabética leve (número de exudados)

Valor $p < 0,001$

Resumen de resultados

Comparación de Cuadrantes	Diferencia Media	p-valor	Límite Inferior	Límite Superior	Significativa
Temporal (A) vs Nasal (B)	-0.9037	0.000	-1.3884	-0.4191	Sí (True)
Temporal (A) vs Superior (C)	-0.9958	0.000	-1.4805	-0.5112	Sí (True)
Temporal (A) vs Inferior (D)	-0.3145	0.3404	-0.7992	0.1701	No (False)
Nasal (B) vs Superior (C)	-0.0921	0.9616	-0.5768	0.3925	No (False)
Nasal (B) vs Inferior (D)	0.5892	0.0098	0.1045	1.0739	Sí (True)
Superior (C) vs Inferior (D)	0.6813	0.0018	0.1967	1.166	Sí (True)

Tabla 53. Comparación post-hoc (ANOVA) entre cuadrantes retinianos (Temporal, Nasal, Superior, Inferior) en RDL.

Interpretación (RD leve)

- El **cuadrante temporal (A)** difiere de manera significativa respecto a **nasal (B)** y **superior (C)**, lo que sugiere que, en casos de retinopatía leve, el cuadrante temporal puede presentar una concentración de exudados duros diferente (por lo general, más alta) que la de los cuadrantes nasal y superior.

- **Temporal (A)**, sin embargo, **no** se diferencia estadísticamente del **inferior (D)**, indicando valores similares de exudados duros en ambas zonas en este estadio leve.
- Los cuadrantes **nasal (B)** y **superior (C)** no muestran diferencias significativas entre sí, pero sí se separan ambos del **inferior (D)**.

En conjunto, esto sugiere que, en la retinopatía leve, la región temporal tiende a destacar frente a nasal y superior, mientras que la región inferior se mantiene en valores intermedios, diferenciándose de nasal y superior, pero no de temporal.

Retinopatía diabética moderada

Valor $p < 0,001$

Resumen de resultados (número de exudados)

Comparación de Cuadrantes	Diferencia Media	p-valor	Límite Inferior	Límite Superior	Significativa
Temporal (A) vs Nasal (B)	-1.807	0.000	-2.5716	-1.0425	Sí (True)
Temporal (A) vs Superior (C)	-1.6158	0.000	-2.3803	-0.8513	Sí (True)
Temporal (A) vs Inferior (D)	-0.7826	0.0425	-1.5471	-0.018	Sí (True)
Nasal (B) vs Superior (C)	0.1912	0.9178	-0.5733	0.9558	No (False)
Nasal (B) vs Inferior (D)	1.0245	0.0033	0.26	1.789	Sí (True)
Superior (C) vs Inferior (D)	0.8333	0.0263	0.0687	1.5978	Sí (True)

Tabla 54. Comparación post-hoc (ANOVA) entre cuadrantes retinianos (Temporal, Nasal, Superior, Inferior) en RDM.

Interpretación (RD moderada)

- El **cuadrante temporal (A)** se diferencia de **todos** los demás (B, C, D). En otros términos, los valores de exudados duros en temporal divergen de los de nasal, superior e inferior.
- **Nasal (B)** y **superior (C)** no difieren entre sí, pero ambos muestran diferencias significativas con **inferior (D)**.

Esto indica que, en la retinopatía moderada, el cuadrante temporal concentra un número de exudados duros estadísticamente mayor o menor (dependiendo del sentido de la diferencia) frente a todos los otros cuadrantes. Nasal y superior se comportan de manera similar, mientras que inferior marca una separación estadística con respecto a ambos.

Retinopatía diabética severa

Valor $p < 0,001$

Resumen de resultados (número de exudados)

Comparación de Cuadrantes	Diferencia Media	p-valor	Límite Inferior	Límite Superior	Significativa
Temporal (A) vs Nasal (B)	-18.3252	0.000	-23.2484	-13.4019	Sí (True)
Temporal (A) vs Superior (C)	-13.3689	0.000	-18.2922	-8.4457	Sí (True)
Temporal (A) vs Inferior (D)	-13.9566	0.0	-18.8798	-9.0333	Sí (True)

Nasal (B) vs Superior (C)	4.9562	0.0478	0.033	9.8795	Sí (True)
Nasal (B) vs Inferior (D)	4.3686	0.1026	-0.5547	9.2919	No (False)
Superior (C) vs Inferior (D)	-0.5876	0.99	-5.5109	4.3356	No (False)

Tabla 55. Comparación post-hoc (ANOVA) entre cuadrantes retinianos (Temporal, Nasal, Superior, Inferior) en RDS.

Interpretación (RD severa)

- El **cuadrante temporal (A)** vuelve a distinguirse del resto (B, C, D) de manera altamente significativa. Dado que las medias registradas en temporal suelen ser muy superiores, se confirma que es la zona donde más se acumulan exudados duros en la retinopatía severa.
- **Nasal (B)** y **superior (C)** también presentan una diferencia significativa entre sí, lo que no ocurre con **inferior (D)**: ni B ni C difieren de D.

Así, en la retinopatía severa, el cuadrante temporal muestra valores significativamente más altos que los demás cuadrantes. Entre nasal, superior e inferior, solo nasal y superior se separan estadísticamente, lo que sugiere que en estadios muy avanzados, el patrón de distribución puede ser algo más variable, pero siempre con un predominio destacado de la región temporal.

4.2.3. Resumen del estudio de los exudados duros

Resumen del estudio con el test ANOVA de las diferencias de las medias de los exudados duros.

1. Las diferencias de medias de los exudados duros según cuadrantes o columnas indica que en todos los casos las diferencias son significativas con el temporal.
2. Las diferencias de las medias de los exudados duros según tipo de retinopatía diabética o estudio horizontal nos indica que las mismas son significativas para todos los tipos de retinopatía diabética en cuadrante temporal ver **tabla 15**.

Tipo/cuadrante	temporal	nasal	superior	inferior	Estudio ANOVA
RD leve	1.02±3.32	0.39±1.40	0.24±1.26	0.44±2.76	P<0,001
RD moderada	1.97±5.22	0.62±2.28	0.82±3.37	0.93±3.38	P<0,001
RD severa	19.36±39.82	3.75±11.78	8.76±17.50	4.78±14.49	P<0,001
Estudio ANOVA	P<0,001	P<0,001	P<0,001	P<0,001	

Tabla 55. estudio con el test ANOVA de las diferencias de las medias de los exudados duros.

En esta misma tabla observamos que el mayor número de exudados duros se encuentran en la forma severa de retinopatía diabética en los cuadrantes temporal y superior.

5. Estudio de exudados en dataset MESSIDOR

5.1. Evaluación clínica de la media de exudados en MESSIDOR: comparación estadística mediante T de Student

Como en el apartado anterior, se analizan mediante la prueba **T de Student**, las diferencias en las medias de cada cuadrante según el tipo de retinopatía diabética. Se omite la fila "No retinopatía diabética" porque no presenta ningún valor.

Se estudian de forma secuencial los exudados duros en vertical, es decir, por columnas o cuadrantes de la **tabla 56**. El orden de comparación es RD leve vs RD moderada, RD leve vs RD severa y RD moderada vs RD severa. Se aplica el análisis a cada columna.

Se realiza el mismo estudio en horizontal, es decir, por filas de la **tabla 56**, distinguiendo el tipo de retinopatía. Para RD leve se compara el cuadrante superior vs temporal, superior vs nasal y superior vs inferior. Para RD moderada se compara el cuadrante superior vs temporal, superior vs nasal y superior vs inferior. Para RD severa se compara el cuadrante superior vs temporal, superior vs nasal y superior vs inferior

Temporal Severe	Median	Nasal Severe	Median Up Severe	Median Down Severe	Median
20.81±45.26		3.82±12.57	6.45±14.49	5.44±15.39	
Temporal Mod	Median	Nasal Mod	Median up Mod	Median down Mod	Median
1.85±4.47		0.32±0.90	0.41±1.52	0.49±1.62	
Temporal Mild	Median	nasal Mild	Median up Mild	Median down Mild	Median
0.78±1.87		0.38±1.37	0.17±0.60	0.65±1.47	

Tabla 56. Medias de los exudados duros según tipo de retinopatía diabética y cuadrante

5.1.1. Comparación de la media de exudados en posición vertical según el tipo de RD y cuadrantes (MESSIDOR)

Cuadrante Temporal

Resumen de resultados (número de exudados)

- **Retinopatía severa (RDS):** 20.81 ± 45.26
- **Retinopatía moderada (RDM):** 1.85 ± 4.47
- **Retinopatía leve (RDL):** 0.78 ± 1.87

Comparaciones estadísticas

Comparación T de Student	Valor p
RDL/RDM	p: 0.005
RDL / RDS	p: < 0.001
RDM / RDS	p: < 0.001

Tabla 57. Resultados de la comparación T de Student entre RDL, RDM y RDS (cuadrante temporal).

Interpretación

La **retinopatía severa** se asocia con una proporción de exudados duros mucho mayor en el cuadrante temporal. Además, incluso entre la retinopatía moderada y la leve, se observan diferencias estadísticamente significativas, lo cual indica que la progresión hacia fases más graves se manifiesta de manera clara en este cuadrante.

Cuadrante Nasal

Resumen de resultados (número de resultados)

- **Retinopatía severa:** 3.82 ± 12.57
- **Retinopatía moderada:** 0.32 ± 0.90
- **Retinopatía leve:** 0.38 ± 1.37

Comparación T de Student	Valor p
--------------------------	---------

RDL/RDM	p: 0.6281
RDL / RDS	p: < 0.001
RDM / RDS	p: < 0.001

Tabla 58. Resultados de la comparación T de Student entre RDL, RDM y RDS (cuadrante nasal).

Interpretación

En el cuadrante nasal, la **retinopatía severa** mantiene el patrón de presentar mayor número de exudados duros. Sin embargo, entre la retinopatía moderada y leve no se observa una diferencia estadísticamente relevante, sugiriendo que la variación de exudados duros entre estos estadios no resulta tan marcada en esta región.

Cuadrante Superior

Resumen de resultados (número de resultados)

- **Retinopatía severa:** 6.45 ± 14.49
- **Retinopatía moderada:** 0.41 ± 1.52
- **Retinopatía leve:** 0.17 ± 0.60

Comparación T de Student	Valor p
RDL/RDM	p: 0.06
RDL / RDS	p: < 0.001
RDM / RDS	p: < 0.001

Tabla 59. Resultados de la comparación T de Student entre RDL, RDM y RDS (cuadrante superior).

Interpretación

La **retinopatía severa** vuelve a exhibir mayor número de exudados duros. El hecho de que la diferencia entre moderada y leve no sea concluyente podría deberse al bajo recuento de exudados en ambas categorías, haciendo más difícil evidenciar brechas estadísticas claras en este cuadrante.

Cuadrante Inferior

Resumen de resultados

- **Retinopatía severa:** 5.44 ± 15.39
- **Retinopatía moderada:** 0.49 ± 1.62
- **Retinopatía leve:** 0.65 ± 1.47

Comparación T de Student	Valor p
RDL/RDM	p: 0.3403
RDL / RDS	p: < 0.001
RDM / RDS	p: < 0.001

Tabla 60. Resultados de la comparación T de Student entre RDL, RDM y RDS (cuadrante inferior).

Interpretación

El cuadrante inferior muestra de nuevo una mayor concentración de exudados duros en la **retinopatía severa**, siguiendo el patrón observado en los cuadrantes temporal y superior. La ausencia de diferencias entre moderada y leve sugiere que la progresión entre estos estadios no se ve reflejada claramente en este cuadrante.

5.1.2. Comparación de la media de exudados en posición horizontal según el tipo de RD y cuadrantes (MESSIDOR)

Retinopatía diabética severa

Medias por cuadrante (número de exudados):

- Temporal: 20.81 ± 45.26
- Nasal: 3.82 ± 12.57
- Superior: 6.45 ± 14.49
- Inferior: 5.44 ± 15.39

Comparación T de Student	Valor p
Superior/Temporal	p: < 0.001
Superior/Nasal	p: 0.02
Superior/Inferior	p: 0.4405
Temporal/Nasal	p: < 0.001
Temporal/Inferior	p: < 0.001
Nasal/Inferior	p: 0.1884

Tabla 60. Resultados de la prueba T de Student para la comparación de cuadrantes retinianos (RDS).

Resumen e Interpretación

- El cuadrante **temporal** presenta significativamente más exudados duros que los otros cuadrantes ($p < 0.05$).
- El cuadrante **nasal** muestra menos exudados que el **superior** ($p = 0.02$), mientras que no hay diferencias significativas con el **inferior** ($p = 0.1884$).
- Los cuadrantes **superior** e **inferior** no presentan diferencias significativas entre ellos ($p = 0.4405$).

Retinopatía diabética moderada

Medias por cuadrante (número de exudados):

- Temporal: 1.85 ± 4.47
- Nasal: 0.32 ± 0.90
- Superior: 0.41 ± 1.52
- Inferior: 0.49 ± 1.62

Comparación T de Student	Valor p
Superior/Temporal	p: < 0.001
Superior/Nasal	p: 0.51724
Superior/Inferior	p: 0.6469
Temporal/Nasal	p: < 0.001
Temporal/Inferior	p: < 0.001
Nasal/Inferior	p: 0.244

Tabla 61. Resultados de la prueba T de Student para la comparación de cuadrantes retinianos (RDM).

Resumen e Interpretación

- En la retinopatía moderada, el cuadrante **temporal** muestra significativamente más exudados que los cuadrantes **nasal**, **superior** e **inferior** ($p < 0.001$).
- No se encontraron diferencias significativas entre los cuadrantes **nasal**, **superior** e **inferior** ($p > 0.05$).

Retinopatía diabética leve

Medias por cuadrante (número de exudados):

- Temporal: 0.78 ± 1.87
- Nasal: 0.38 ± 1.37
- Superior: 0.17 ± 0.60
- Inferior: 0.65 ± 1.47

Comparación T de Student	Valor p
Superior/Temporal	p: < 0.001
Superior/Nasal	p: 0.0593
Superior/Inferior	p: < 0.001
Temporal/Nasal	p: 0.02052
Temporal/Inferior	p: 0.4614
Nasal/Inferior	p: 0.0707

Tabla 62. Resultados de la prueba T de Student para la comparación de cuadrantes retinianos (RDL).

Resumen e Interpretación

- En la retinopatía leve, el cuadrante **temporal** tiene significativamente más exudados que los cuadrantes **nasal** ($p = 0.02$) y **superior** ($p < 0.001$).
- No se encontraron diferencias significativas entre los cuadrantes **temporal** e **inferior** ($p = 0.4614$).
- El cuadrante **superior** presenta menos exudados que el **inferior** ($p < 0.001$).

5.2. Evaluación clínica de la media de exudados en MESSIDOR: comparación estadística mediante ANOVA

En la **Tabla 63** se observan las medias (\pm desviación estándar) de exudados duros para los cuatro cuadrantes de la rejilla ETDRS, según el tipo de retinopatía diabética: leve (B), moderada (C) y Severa (D). El grupo A corresponde a sujetos sin retinopatía diabética, cuyos valores se han considerado en el análisis ANOVA pero no están reflejados en la tabla original facilitada (se muestran de manera indirecta en el post-hoc de Tukey).

Temporal Severe	Median Nasal Severe	Median Up Severe	Median Down Severe	Median	ANOVA p
20.81 \pm 45.26	3.82 \pm 12.57	6.45 \pm 14.49	5.44 \pm 15.39		p<0.001
Temporal Mod	Median Nasal Mod	Median up Mod	Median down Mod	Median	
1.85 \pm 4.47	0.32 \pm 0.90	0.41 \pm 1.52	0.49 \pm 1.62		p<0.001
Temporal Mild	Median nasal Mild	Median up Mild	Median down Mild	Median	
0.78 \pm 1.87	0.38 \pm 1.37	0.17 \pm 0.60	0.65 \pm 1.47		p<0.001
p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001		

Tabla 63. Medias de los exudados duros ANOVA, según tipo de retinopatía diabética y cuadrante.

5.2.1. Comparación de la media de exudados en posición vertical según el tipo de RD y cuadrantes (MESSIDOR).

Temporal

Valor $p < 0.001$

Comparación de Grupos	Diferencia Media	p-valor	Límite Inferior	Límite Superior	Significativa
Severa (A) vs Leve (B)	-20.183	0.000	-25.5659	-14.8001	Sí (True)
Severa (A) vs Moderada (C)	-21.1455	0.000	-26.3427	-15.9483	Sí (True)
Severa (A) vs No Retinopatía (D)	-21.6474	0.000	-25.629	-17.6658	Sí (True)
Leve (B) vs Moderada (C)	-0.9625	0.974	-6.7756	4.8506	No (False)
Leve (B) vs No Retinopatía (D)	-1.4644	0.8582	-6.2219	3.2932	No (False)
Moderada (C) vs No Retinopatía (D)	-0.5019	0.992	-5.0483	4.0445	No (False)

Tabla 64. Resultados del análisis ANOVA y comparaciones post-hoc de los diferentes grupos de retinopatía (No, Leve, Moderada, Severa) en cuadrante temporal.

La retinopatía severa (A) presenta **más exudados** que las formas **no retinopatía (D)**, leve (B) y moderada (C), con diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$).

No se encontraron diferencias significativas ($p > 0.05$) entre las formas leve (B), moderada (C) y no retinopatía (D), indicando patrones similares en los niveles más bajos de severidad.

NasalValor $p < 0.001$

Comparación de Grupos	Diferencia Media	p-valor	Límite Inferior	Límite Superior	Significativa
Severa (A) vs Leve (B)	-3.8102	0.000	-5.3087	-2.3117	Sí (True)
Severa (A) vs Moderada (C)	-3.8763	0.000	-5.3232	-2.4295	Sí (True)
Severa (A) vs No Retinopatía (D)	-4.0526	0.000	-5.161	-2.9441	Sí (True)
Leve (B) vs Moderada (C)	-0.0661	0.9996	-1.6844	1.5522	No (False)
Leve (B) vs No Retinopatía (D)	-0.2424	0.9655	-1.5668	1.0821	No (False)
Moderada (C) vs No Retinopatía (D)	-0.1762	0.9843	-1.4419	1.0894	No (False)

Tabla 65. Resultados del análisis ANOVA y comparaciones post-hoc de los diferentes grupos de retinopatía (No, Leve, Moderada, Severa) en cuadrante nasal.

La retinopatía severa (A) presenta más exudados que las formas no retinopatía (D), leve (B) y moderada (C), con diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$).

No se encontraron diferencias significativas ($p > 0.05$) entre las formas leve (B), moderada (C) y no retinopatía (D), indicando patrones similares en los niveles más bajos de severidad.

SuperiorValor $p < 0.001$

Comparación de Grupos	Diferencia Media	p-valor	Límite Inferior	Límite Superior	Significativa
Severa (A) vs Leve (B)	-6.4392	0.000	-8.1632	-4.7152	Sí (True)
Severa (A) vs Moderada (C)	-6.6373	0.000	-8.3019	-4.9728	Sí (True)
Severa (A) vs No Retinopatía (D)	-6.7181	0.000	-7.9933	-5.4429	Sí (True)
Leve (B) vs Moderada (C)	-0.1981	0.9928	-2.0599	1.6637	No (False)
Leve (B) vs No Retinopatía (D)	-0.2789	0.9655	-1.8026	1.2448	No (False)
Moderada (C) vs No Retinopatía (D)	-0.0808	0.999	-1.5368	1.3753	No (False)

Tabla 66. Resultados del análisis ANOVA y comparaciones post-hoc de los diferentes grupos de retinopatía (No, Leve, Moderada, Severa) en cuadrante superior.

La **retinopatía severa (A)** presenta **más exudados** que las formas **no retinopatía (D)**, **leve (B)** y **moderada (C)**, con diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$).

No se encontraron diferencias significativas ($p > 0.05$) entre las formas **leve (B)**, **moderada (C)** y **no retinopatía (D)**, indicando patrones similares en los niveles más bajos de severidad.

Inferior

Valor $p < 0.001$

Comparación de Grupos	Diferencia Media	p-valor	Límite Inferior	Límite Superior	Significativa
-----------------------	------------------	---------	-----------------	-----------------	---------------

Severa (A) vs Leve (B)	-5.3745	0.000	-7.2107	-3.5383	Sí (True)
Severa (A) vs Moderada (C)	-5.2934	0.000	-7.0662	-3.5206	Sí (True)
Severa (A) vs No Retinopatía (D)	-5.7247	0.000	-7.0829	-4.3666	Sí (True)
Leve (B) vs Moderada (C)	0.0811	0.9996	-1.9018	2.0640	No (False)
Leve (B) vs No Retinopatía (D)	-0.3502	0.9451	-1.9731	1.2726	No (False)
Moderada (C) vs No Retinopatía (D)	-0.4314	0.8909	-1.9822	1.1194	No (False)

Tabla 67. Resultados del análisis ANOVA y comparaciones post-hoc de los diferentes grupos de retinopatía (No, Leve, Moderada, Severa) en cuadrante inferior.

La retinopatía severa (A) muestra más exudados que los grupos No Retinopatía (D), Leve (B) y Moderada (C), con diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$).

No se encontraron diferencias significativas ($p > 0.05$) entre los grupos Leve (B), Moderada (C) y No Retinopatía (D), indicando patrones similares entre estos grupos.

5.2.2. Comparación de la media de exudados en posición horizontal según el tipo de RD y cuadrantes (MESSIDOR)

Retinopatía severa

Valor $p < 0.001$

Comparación de Cuadrantes	Diferencia Media	p-valor	Límite Inferior	Límite Superior	Significativa
Temporal (A) vs Nasal (B)	-18.7607	0.000	-24.5014	-13.0200	Sí (True)
Temporal (A) vs Superior (C)	-17.3460	0.000	-23.0867	-11.6053	Sí (True)
Temporal (A) vs Inferior (D)	-15.4994	0.000	-21.2400	-9.7587	Sí (True)
Nasal (B) vs Superior (C)	1.4147	0.921	-4.3259	7.1554	No (False)
Nasal (B) vs Inferior (D)	3.2614	0.4611	-2.4793	9.0021	No (False)
Superior (C) vs Inferior (D)	1.8466	0.8413	-3.8941	7.5873	No (False)

Tabla 68. Comparación post-hoc (ANOVA) entre cuadrantes retinianos (Temporal, Nasal, Superior, Inferior) en RDS.

El cuadrante Temporal (A) presenta **más exudados** que los cuadrantes Nasal (B), Superior (C) e Inferior (D), con diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$).

No se encontraron diferencias significativas ($p > 0.05$) entre los cuadrantes Nasal (B), Superior (C) e Inferior (D), lo que indica una distribución homogénea entre ellos.

Retinopatía moderada

Valor $p < 0.001$

Comparación de Cuadrantes	Diferencia Media	p-valor	Límite Inferior	Límite Superior	Significativa
Temporal (A) vs Nasal (B)	-2.1159	0.000	-2.8539	-1.3778	Sí (True)
Temporal (A) vs Superior (C)	-2.1088	0.000	-2.8469	-1.3707	Sí (True)
Temporal (A) vs Inferior (D)	-2.0772	0.000	-2.8153	-1.3391	Sí (True)
Nasal (B) vs Superior (C)	0.007	1.000	-0.7310	0.7451	No (False)
Nasal (B) vs Inferior (D)	0.0386	0.9991	-0.6995	0.7767	No (False)
Superior (C) vs Inferior (D)	0.0316	0.9995	-0.7065	0.7697	No (False)

Tabla 69. Comparación post-hoc (ANOVA) entre cuadrantes retinianos (Temporal, Nasal, Superior, Inferior) en RDM.

El cuadrante **Temporal (A)** presenta **más exudados** que los cuadrantes **Nasal (B)**, **Superior (C)** e **Inferior (D)**, con diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$).

No se encontraron diferencias significativas ($p > 0.05$) entre los cuadrantes **Nasal (B)**, **Superior (C)** e **Inferior (D)**, lo que indica una distribución homogénea entre ellos.

Retinopatía leve

Estadístico F: 12.12410875805865

Valor $p < 0.001$

Comparación de Cuadrantes	Diferencia Media	p-valor	Límite Inferior	Límite Superior	Significativa
Temporal (A) vs Nasal (B)	-0.7023	0.000	-1.0803	-0.3243	Sí (True)
Temporal (A) vs Superior (C)	-0.8178	0.000	-1.1958	-0.4399	Sí (True)
Temporal (A) vs Inferior (D)	-0.5052	0.0034	-0.8831	-0.1272	Sí (True)
Nasal (B) vs Superior (C)	-0.1155	0.8604	-0.4935	0.2624	No (False)
Nasal (B) vs Inferior (D)	0.1971	0.5357	-0.1808	0.5751	No (False)
Superior (C) vs Inferior (D)	0.3127	0.1445	-0.0653	0.6906	No (False)

Tabla 70. Comparación post-hoc (ANOVA) entre cuadrantes retinianos (Temporal, Nasal, Superior, Inferior) en RDS.

El cuadrante **Temporal (A)** presenta **más exudados** que los cuadrantes **Nasal (B)**, **Superior (C)** e **Inferior (D)**, con diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$).

No se encontraron diferencias significativas ($p > 0.05$) entre los cuadrantes **Nasal (B)**, **Superior (C)** e **Inferior (D)**, lo que indica una distribución homogénea entre ellos.

5.2.3. Resumen del estudio de los exudados duros.

Las medias de exudados duros aumentan según la severidad de la retinopatía diabética, y respecto a los cuadrantes el temporal con una media de 20.81 ± 45.26 y el superior o up 6.45 ± 14.49 con una media de son los que tienen más exudados duros.

Respecto a la aplicación del estadístico T de Student son significativas todas las diferencias excepto las medias entre los cuadrantes nasal, up y down entre las formas de retinopatía diabética leve y moderada.

En el cuadrante temporal todas las medias de exudados son significativas entre los tres tipos de retinopatía diabética en forma creciente a más severidad más número de exudados duros

Si lo son para las formas severas respecto a las otras formas en todos los cuadrantes

Respecto a la aplicación del estadístico ANOVA las diferencias entre medias de exudados duros son significativas tanto entre cuadrantes como entre las formas de retinopatía diabética.

Finalmente, podemos decir que las medias de exudados duros se dan más en las formas severas y más en los cuadrantes temporal y down (inferior).

6. Resumen general de los resultados

Los resultados que hemos encontrado en el presente estudio nos indican que la distribución de las lesiones que aparecen en la retinopatía diabética desde sus fases iniciales, o sea los microaneurismas y hemorragias seguido en el tiempo de los exudados duros, no se realiza al azar sino de una manera determinada según el grado de severidad de la retinopatía diabética.

En las siguientes tablas resumimos los resultados encontrados de la distribución de microaneurismas y hemorragias según cuadrantes y tipo de retinopatía diabética

Según nuestros resultados los microaneurismas se concentran más en los cuadrantes temporal y inferior a medida que aumenta la severidad de la retinopatía diabética, siendo máxima la concentración en caso de retinopatía diabética severa.

	Tipo RD	superior	temporal	nasal	inferior	ANOVA
Microaneurismas	RD leve	1.25 ±0.71	1.01 ± 1.08	0.38 ±0.62	0.86 ± 0.92	<0.001
	RD Moderada	1.64 ±0.92	1.50 ± 2.07	0.65 ±1.13	1.01 ± 1.27	<0.001
	RD severa	2.47 ±2.80	5.50 ± 6.52	1.86 ±2.22	3.10 ± 3.23	<0.001
ANOVA test	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	
	Tipo RD	superior	temporal	nasal	inferior	
Hemorragias	RD leve	1.07 ±0.27	1.53 ± 0.77	1.12 ±0.48	1.17 ± 0.64	<0.001
	RD moderada	1.26 ±0.50	1.69 ± 0.98	1.29 ±0.55	1.31 ± 0.58	<0.001
	RD severa	2.08 ±.44	4.98 ± 6.55	1.96 ±2.66	2.18 ± 3.22	<0.001
ANOVA	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	

Tabla 71. Distribución de los microaneurismas y hemorragias y análisis ANOVA

Base de datos	Lesiones	Cuadrantes	Significacion p (t Value)
MESSIDOR	Microaneurismas	Temporal versus nasal	$p < 0.001$, (t = 8.53),
		Temporal versus superior	$p = 0.02$, (t = 6.89),
		Temporal versus inferior	$p = 0.03$, (t = 5.34)
	Hemorragias	Temporal versus nasal	$p < 0.001$, (t = 7.72)
		Temporal versus superior	$p = 0.02$, (t = 6.33)
		Temporal versus inferior	$p = 0.02$, (t = 6.19).
MIRADATASET	Microaneurismas	Temporal versus nasal	$p = 0.03$, (t = 3.53)
		Temporal versus superior	$p = 0.02$, (t = 4.89)
		Temporal versus inferior	$p = 0.87$, (t = 1.04)
	Hemorragias	Temporal versus nasal	$p = 0.03$, (t = 2.72),
		Temporal versus superior	$p = 0.04$, (t = 2.33)
		Temporal versus inferior	$p = 0.91$, (t = 1.02).

Tabla 72. Análisis mediante T de Student de la distribución de microaneurismas y hemorragias según cuadrantes

Respecto a los exudados duros, observamos los resultados en la tabla 20. En ella observamos que la media de exudados duros es superior en la retinopatía diabética severa en el lado temporal, tal y como también sucede con los microaneurismas y hemorragias, si bien en segundo lugar aparece la localización del cuadrante superior enfrente a la inferior que es lo que sucedía en el caso de microaneurismas y hemorragias.

Tipo/cuadrante	temporal	nasal	superior	inferior	Estudio ANOVA
RD leve	1.02±3.32	0.39±1.40	0.24±1.26	0.44±2.76	P<0,001
RD moderada	1.97±5.22	0.62±2.28	0.82±3.37	0.93±3.38	P<0,001
RD severa	19.36±39.82	3.75±11.78	8.76±17.50	4.78±14.49	P<0,001

Estudio					
ANOVA	P<0,001	P<0,001	P<0,001	P<0,001	

Tabla 73. Estudio ANOVA de la distribución de exudados según cuadrantes.

Como resumen final podemos decir, que de los resultados se extrae que la media de microaneurismas, hemorragias y exudados duros se concentra en mayor número en el cuadrante temporal de las retinografías sobre todo en caso de retinopatía severa, si bien en los otros dos tipos de retinopatía, leve y moderada también es el lado temporal donde hay más lesiones, es por lo tanto un cuadrante a tener en cuenta en el diagnóstico de la retinopatía diabética.

En segundo lugar, los cuadrantes inferior y superior son donde se concentran en segundo término más número de microaneurismas y hemorragias en el inferior y exudados duros en el superior.

Discusión

La detección automática de lesiones de retinopatía diabética (RD) se ha vuelto necesaria debido al aumento exponencial de la diabetes mellitus (DM) en la población. Se prevé que, entre unos 800 millones de pacientes, para el año 2045, entre el 20 y el 30% de ellos tendrán alguna forma de RD, con el consiguiente riesgo de mala visión o ceguera [111,112]. Para evitar esto, se ha implementado sistemas de cribado, para todos los pacientes con DM. Dado el número de pacientes afectados, varios profesionales, como médicos generales, pediatras y endocrinólogos, junto con oftalmólogos, forman parte de los programas de tamizaje. El aumento, de pacientes afectados creará la necesidad de ayudas diagnósticas que involucren sistemas automáticos de lectura de imágenes contruidos con técnicas de inteligencia artificial.

La tecnología de IA, en particular el aprendizaje profundo o deep learning, ha demostrado un gran potencial en la clasificación y detección de enfermedades oculares a partir de imágenes de fondo de ojo. Algoritmos como el desarrollado por Gulshan et al. (2016), uno de los primeros en utilizar IA para detectar RD, han alcanzado una alta sensibilidad y especificidad, lo que valida la capacidad de esta tecnología para su implementación en la práctica clínica [113]. No obstante, estos sistemas suelen ofrecer un diagnóstico global de RD, sin la capacidad de cuantificar las lesiones individuales, como microaneurismas, hemorragias o exudados duros. Esta limitación es uno de los retos que abordamos en este estudio, desarrollando un algoritmo que no solo detecta la presencia de RD, sino que también cuantifica las lesiones en diferentes cuadrantes de la retina utilizando la rejilla ETDRS, un patrón circular que se sobrepone en la imagen de la retina, centrado en la mácula. Esta rejilla ayuda a los oftalmólogos a dividir la retina en diferentes zonas o subcampos para evaluar y cuantificar de forma sistemática el área afectada por edema macular u otras alteraciones.

Los resultados de nuestro sistema demostraron que las lesiones, en particular los microaneurismas y las hemorragias, tienden a concentrarse de manera significativa en los cuadrantes temporal e inferior. En estudios como el de Fernández Carneado et al. (2023), los resultados son similares con la diferencia que las lesiones están en una foto central pero sin haber hecho la división por cuadrantes con la rejilla ETDRS.

Para evaluar la significancia estadística de la distribución de las lesiones, hemos aplicado análisis t-test y ANOVA. El t-test se utilizó para comparar las diferencias en el número de microaneurismas y hemorragias entre los cuadrantes de la retina, mientras que el ANOVA nos permitió evaluar si las diferencias en la concentración de lesiones entre los cuadrantes superior, inferior, nasal y temporal eran estadísticamente significativas. Los resultados de estas pruebas revelaron una distribución no homogénea de las lesiones, siendo el cuadrante temporal el más afectado.

El análisis de ANOVA también mostró una significancia estadística clara en la diferencia de lesiones entre los cuadrantes, lo que respalda la idea de que la distribución de las lesiones no es aleatoria. En particular, el cuadrante temporal mostró una mayor concentración de microaneurismas y hemorragias en comparación con los cuadrantes nasal y superior, lo que puede tener implicaciones clínicas importantes en el manejo de la RD. Esto sugiere que los pacientes con una mayor concentración de lesiones en el cuadrante temporal podrían estar en un mayor riesgo de progresión a RD severa.

En el presente estudio, los resultados del algoritmo que hemos desarrollado no solo detectan la presencia o ausencia de RD, sino que también cuentan el número de lesiones en la retina (microaneurismas, hemorragias y exudados duros), en los cuatro cuadrantes de la rejilla del ETDRS, separando las lesiones con dos sistemas diferentes uno para hemorragias, microaneurismas y otro para exudados, extendiéndose a toda la superficie de la retinografía en un ángulo de 45°. Los dos sistemas se han distinguido por tener dos arquitecturas diferentes con coste computacional disminuido y por ser entrenados con la misma base de datos pero independientemente para diferenciar las lesiones por separado con su marcage individualizado. Los resultados muestran que la distribución de microaneurismas y hemorragias no es aleatoria en toda la retina, sino que se distribuyen de manera irregular según su ubicación en la cuadrícula extendida hacia la periferia de la retinografía del ETDRS. Es muy interesante que tanto los microaneurismas como las hemorragias se concentren en mayor número en los cuadrantes temporal e inferior, especialmente en la RD grave. Este enfoque no solo mejora la precisión en la localización de las lesiones, sino que también ofrece una mejor comprensión de la progresión de la enfermedad. La distribución de las lesiones, en particular la concentración de microaneurismas y hemorragias en los cuadrantes temporal e inferior,

es un hallazgo interesante y consistente con estudios previos. Silva et al. (2015) indicaron que las lesiones periféricas en imágenes de campo amplio predicen un mayor riesgo de progresión de la RD, sugiriendo que una distribución no homogénea de las lesiones en la retina es un indicador relevante para el pronóstico de la enfermedad [114]. Por ende una distribución estadísticamente significativa de microaneurismas y hemorragias concentradas en el cuadrante temporal, y en menor medida en el cuadrante inferior, podría permitirnos comenzar a clasificar la RD en pacientes que se someten a cribado, y remitir a aquellos con predominio de lesiones en el lado temporal, quienes estarán en riesgo de RD severa, a un oftalmólogo.

La capacidad de nuestro algoritmo para cuantificar lesiones de manera precisa y en diferentes cuadrantes proporciona una herramienta crucial para los oftalmólogos al momento de tomar decisiones clínicas. La cantidad de microaneurismas y hemorragias en la retina puede ser un indicador temprano de la progresión de la RD, y una mayor concentración de lesiones en el cuadrante temporal podría ser un marcador de gravedad de la enfermedad, lo que justificaría un tratamiento más agresivo.

Estudios como los de Cunha-Vaz et al. han desarrollado sistemas que cuantifican el recambio de microaneurismas, utilizando estos datos para determinar el riesgo de progresión de la RD. Estos estudios han sido pioneros en la cuantificación de lesiones, pero se han limitado principalmente al área macular, mientras que nuestro estudio se extiende a toda la retina, proporcionando una visión más integral de la distribución de las lesiones [115].

En este sentido, la cuantificación detallada de las lesiones en los cuadrantes de la rejilla ETDRS podría ayudar a identificar a los pacientes en mayor riesgo de progresión a formas más severas de RD, como la retinopatía diabética proliferativa (PDR). Esto es coherente con la evidencia presentada por otros estudios que han utilizado técnicas de deep learning para detectar RD. Por ejemplo, el trabajo de Abràmoff et al. (2016) demostró que la inclusión de imágenes de campo amplio aumenta la precisión en la predicción de la progresión de la RD, lo que refuerza la necesidad de analizar cuidadosamente la distribución de las lesiones en toda la retina y no solo en la región macular [116].

Los avances en IA han permitido desarrollar sistemas cada vez más precisos para la detección de RD. Un ejemplo notable es el algoritmo desarrollado por Ting et al. (2017), que logró un rendimiento comparable al de los oftalmólogos en la detección de RD a partir de imágenes de fondo de ojo . Sin embargo, como mencionamos anteriormente, la mayoría de los sistemas disponibles en la actualidad ofrecen un diagnóstico global de RD, sin proporcionar un conteo detallado de las lesiones [117]. Esta limitación reduce la capacidad de los clínicos para evaluar de manera precisa la gravedad de la enfermedad y su riesgo de progresión.

La mayoría de otros sistemas similares que se han desarrollado son del tipo Deep Learning [118]. Este tipo de aprendizaje, llamado supervisado, requiere el marcado previo de las lesiones en la retinografía y su etiquetado por tipo de RD antes de ser aplicado para el entrenamiento. Inicialmente, la red comete muchos errores en la clasificación de la retinografía, pero luego estos son calculados para mejorar la función de clasificación de la red neuronal. Una vez que la red neuronal lee el conjunto de retinografías repetidamente (iteraciones), las neuronas ajustan sus parámetros (llamados "pesos") hasta que se convierten en un buen clasificador de RD. En resumen, este tipo de aprendizaje, conocido como supervisado, requiere un conjunto de datos previamente etiquetados, donde los expertos han marcado manualmente las lesiones de RD. En cada iteración, la red analiza las imágenes y compara sus predicciones con las etiquetas reales. Este proceso permite calcular la diferencia o "error" entre las predicciones y los resultados esperados. El error es clave para ajustar los pesos de las conexiones neuronales, utilizando un algoritmo de retropropagación que redistribuye el valor del error a través de las distintas capas de la red neuronal.

Con cada ajuste, los pesos de las conexiones se modifican de tal manera que el sistema disminuye la probabilidad de cometer el mismo error en el futuro. Este proceso se repite durante múltiples iteraciones, lo que permite que la red se refine y sea capaz de identificar las características visuales que corresponden a las lesiones de RD con mayor precisión. Este refinamiento continuo convierte a la red en un clasificador cada vez más confiable. Los sistemas de lectura automática disponibles en el mercado actualmente utilizan esta técnica de aprendizaje profundo, pero no permiten contar las lesiones individualmente, sino que clasifican la RD de manera global según la distribución y el

número de lesiones en la retinografía sin proporcionar el número de microaneurismas o hemorragias [119,120].

El algoritmo propuesto en nuestro estudio se diferencia de otros sistemas de detección automáticos al proporcionar un análisis detallado de las lesiones en los diferentes cuadrantes de la rejilla ETDRS, lo que ofrece una mayor granularidad en el diagnóstico. Esto es fundamental para personalizar el tratamiento de los pacientes, ya que la cuantificación precisa de las lesiones puede ayudar a los oftalmólogos a tomar decisiones clínicas más informadas, como la necesidad de un tratamiento con láser panretiniano (PRP) o terapia anti-VEGF. Liu et al. (2019) señalaron que la terapia anti-VEGF ha demostrado ser eficaz en el manejo de la PDR, particularmente en aquellos pacientes con una mayor densidad de lesiones en áreas específicas de la retina, lo que subraya la importancia de un diagnóstico preciso basado en la distribución de las lesiones [121].

En la literatura, hay pocos estudios que se centren en contar el número de lesiones retinianas. Los más notables son los del grupo Cunha Vaz [122,115], quienes han desarrollado un algoritmo que detecta el recambio de microaneurismas en el área macular y, a partir de ahí, determina el riesgo de progresión de la RD. Asimismo, este equipo ha desarrollado la hipótesis de la existencia de tres fenotipos de pacientes diabéticos [115,123-124]. El Fenotipo A son aquellos pacientes que desarrollan RD a lo largo de los años de evolución de la DM, es decir, la progresión hacia la aparición de la RD sería lenta; el Fenotipo B son aquellos más susceptibles a la ruptura de la barrera hemato-retiniana y a la aparición de formas húmedas o edematosas de la RD; y el Fenotipo C está vinculado a la obstrucción por microtrombosis o oclusión capilar que daría lugar a formas isquémicas de la RD. Sin embargo, el estudio del grupo de Cunha Vaz solo se centró en el área macular, a diferencia del presente estudio en el que hemos identificado lesiones en toda la retinografía de 45°-50°.

Otro estudio, el de Munuera et al. [125], indicó que los microaneurismas y las hemorragias se distribuyen de manera similar a la que hemos descrito, pero debido a la pequeña muestra de solo 94 pacientes y al hecho de que utilizaron el sistema de clasificación de lesiones en la retina en forma de cruz centrada en la fóvea y no en la rejilla ETDRS, es difícil comparar nuestros resultados. Sin embargo, ese estudio

identificó una distribución que tiende a localizar las lesiones más en los cuadrantes temporales. Además solo controla los microaneurismas en mácula al contrario de nuestro estudio que abarca toda la retinografía.

En cuanto a la causa de la mayor concentración de lesiones (microaneurismas y hemorragias en los cuadrantes temporal e inferior), se desconoce. Una posible explicación podría ser de origen embriológico; dado que en el feto la fisura inferior es la última en cerrarse, la vascularización de la retina inferior podría verse afectada por defectos de cierre y, en cuanto a la retina temporal, quizás debido al hecho de que el crecimiento de la vascularización de la retina sigue un patrón circular desde el disco óptico, siendo la retina temporal la última en formarse, lo que puede generar defectos, en ambos cuadrantes (inferior,temporal), por un origen de desarrollo embrionario.

Además, la hiperglucemia crónica, como la observada en el estado de prediabetes, provoca un acoplamiento neurovascular anormal en los capilares retinianos, lo que lleva a respuestas aberrantes que contribuyen a la isquemia retiniana subclínica. En las primeras etapas de la diabetes, antes del inicio de la retinopatía diabética (RD), el flujo sanguíneo aumenta inicialmente, principalmente en el plexo capilar superficial (SCP), lo que actúa como un mecanismo compensatorio para la isquemia crónica de bajo nivel. Sin embargo, a medida que continúa el cierre capilar, este mecanismo de compensación falla, disminuyendo el flujo sanguíneo y apareciendo signos clínicos de retinopatía, como ocurre en la RD no proliferativa (NPDR).

En esta fase, la pérdida progresiva de la densidad de los vasos perfundidos agrava la isquemia, especialmente en las capas más profundas de la retina. Con el empeoramiento de la NPDR y la pérdida de vasos, se desarrolla la RD proliferativa (PDR) cuando se alcanza un umbral de sobreexpresión de VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular). Este aumento de VEGF también contribuye a cambios telangiectásicos en el SCP, que desvían el flujo de las circulaciones del plexo capilar medio (MCP) y profundo (DCP), lo que perpetúa un ciclo de empeoramiento de la isquemia.

Estudios como el de Stitt et al. (2016) han documentado que la activación crónica del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) en respuesta a la hipoxia induce una

proliferación patológica de vasos sanguíneos en la retina, lo que agrava la isquemia y acelera la progresión hacia la RD proliferativa [126].

Tratamientos como la panfotocoagulación láser, que reduce la demanda de los fotorreceptores periféricos y promueve la vasoconstricción y disminución del flujo sanguíneo periférico, ayudan a aumentar la perfusión macular y normalizar el flujo sanguíneo en la retina central.

En resumen, el deterioro progresivo del flujo sanguíneo en los diferentes plexos capilares retinianos y la activación de VEGF son factores clave que agravan la isquemia y conducen a la progresión de la RD.

Otra posible explicación sería de origen metabólico a través de la actividad proteolítica de la caspasa-1, estudiada por Mohr et al. [127], quienes demostraron que esta enzima proteolítica se activa en respuestas a estímulos inflamatorios, como los inducidos por la diabetes, donde su activación puede contribuir al daño celular y vascular como en la retina. Según Mohr et al., la apoptosis de las células capilares de la retina comienza temprano en la DM y probablemente contribuye a la obliteración capilar; estos autores sugieren que las caspasas, que son enzimas proteolíticas involucradas en la apoptosis celular, especialmente la caspasa-1, que aumenta en la DM se podría distribuir de manera no uniforme, de modo que la retina temporal podría tener una mayor activación de la caspasa-1 y jugaría un papel importante en el desarrollo de la RD y en la diferente distribución de los microaneurismas.

Lo interesante de los hallazgos de Mohr et al. es que la distribución de la activación de la caspasa-1 podría ser no uniforme en toda la retina. Por ende, se sugiere que la retina temporal, en particular, muestra una mayor activación de esta enzima, lo que podría explicar en parte la tendencia observada en nuestro estudio de que las lesiones, como los microaneurismas, se concentren en el cuadrante temporal. Esto sugiere que la apoptosis mediada por caspasa-1 tiene un componente espacial en la retina, lo cual afecta de manera diferencial la salud vascular de las distintas áreas [127].

Ampliando esta observación, la apoptosis capilar exacerbada por la activación de caspasas podría contribuir a la pérdida selectiva de capilares en áreas como la retina

temporal, lo que provocaría una mayor concentración de microaneurismas en esa región. La destrucción capilar que sigue a la activación de las caspasas resulta en isquemia local, promoviendo así el desarrollo de lesiones específicas. En consecuencia, estos cambios vasculares pueden exacerbar la hipoxia retiniana y conducir a una sobreexpresión de factores como el VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular), que a su vez agrava la proliferación anormal de vasos, una característica distintiva de la RD avanzada.

De acuerdo con la literatura reciente, el estudio de Ong, J y Fawzi (2021), subraya el impacto de las tecnologías avanzadas de imagen, como la tomografía de coherencia óptica con angiografía (OCTA) y la óptica adaptativa (AO), que permiten obtener imágenes tridimensionales detalladas de la microvasculatura y el flujo sanguíneo retinal. Estas técnicas no invasivas revelan correlaciones significativas con las etapas clínicas de la RD, lo que facilita una evaluación más precisa de los cambios funcionales en etapas tempranas de la diabetes [128].

La integración de estas tecnologías avanzadas con nuestro estudio y las herramientas de inteligencia artificial podría mejorar la precisión diagnóstica, el seguimiento de la RD y la localización específica de lesiones en la retina permitiendo una identificación temprana de alteraciones microvasculares que antes no eran visibles. Esto sugiere que la combinación de ambos enfoques, el análisis de imágenes avanzadas y la clasificación de lesiones, será crucial para avanzar en la comprensión y tratamiento de la retinopatía diabética.

En este sentido, una fortaleza del presente estudio es que lo hemos realizado utilizando dos bases de datos diferentes (MESSIDOR y MIRADATASET), lo que proporciona una robustez adicional a nuestros hallazgos. Otra fortaleza importante es que, dado que el algoritmo se construyó y probó en retinografías de una base de datos de pacientes de nuestra propia población (MIRADATASET), aplicarlo a esta población es siempre más seguro que aplicarlo a diferentes poblaciones que podrían tener retinas con diferente pigmentación, además. Una debilidad del estudio es que la clasificación de MESSIDOR que define los grados de RD no coincide con la clasificación internacional generalmente utilizada en la práctica clínica. Otra debilidad es que el estudio se ha basado en una sola retinografía de 45° centrada entre la mácula y el lado temporal de la papila, en lugar de

los siete campos del ETDRS [129] o los tres de la técnica Joslin [17]. Sabemos que si utilizamos sistemas de campo amplio, la gravedad de la RD puede cambiar. Por ejemplo, en Domalpally et al. [30], las lesiones periféricas contribuyeron a una mayor gravedad de la RD en un 8% de los casos y cambiaron el ojo a un nivel de RD proliferativa en un 2%.

Además, una de las limitaciones del algoritmo desarrollado en este estudio es su dependencia de bases de datos específicas, como MIRADATASET y MESSIDOR, lo que podría limitar su generalización a otras poblaciones. Los datos de estas bases reflejan características demográficas particulares, por lo que es posible que el rendimiento del sistema se vea afectado al aplicarse en poblaciones con características retinianas diferentes, como variaciones en la pigmentación o en los patrones vasculares de la retina. Esto podría resultar en una disminución de la precisión o en una necesidad de reentrenamiento del modelo en nuevas bases de datos que reflejen variaciones étnicas o geográficas.

Por último, una limitación técnica es la necesidad de pre-etiquetado y segmentación supervisada de las lesiones en las imágenes de entrenamiento, lo cual es un proceso laborioso y susceptible a errores humanos. Aunque el algoritmo ha mostrado ser efectivo en el conteo de microaneurismas y hemorragias, una falta de estandarización en el etiquetado inicial podría introducir variabilidad en los resultados.

En resumen, este estudio representa un avance significativo en el uso de algoritmos de deep learning para la detección y cuantificación de lesiones en la retinopatía diabética. Al identificar una concentración no homogénea de lesiones, particularmente en el cuadrante temporal, nuestro sistema ofrece una herramienta valiosa para mejorar el diagnóstico y personalizar el tratamiento en pacientes con RD. Estos hallazgos abren la puerta a futuras investigaciones sobre las causas subyacentes de esta distribución asimétrica de las lesiones y su potencial para predecir la progresión de la enfermedad.

Conclusiones

El estudio revela que las lesiones, en particular los microaneurismas y hemorragias, tienden a concentrarse en mayor medida en los cuadrantes temporal e inferior de la retina. Esta distribución no homogénea, confirmada por análisis estadísticos (t-test y ANOVA), sugiere que el riesgo de progresión de la retinopatía diabética (RD) puede estar influenciado por la localización específica de las lesiones, lo que podría ser útil para clasificar mejor a los pacientes en los programas de cribaje.

La cuantificación detallada de las lesiones en los diferentes cuadrantes de la rejilla ETDRS mejora la precisión del diagnóstico de RD y permite identificar a los pacientes en mayor riesgo de desarrollar formas más severas de la enfermedad, como la retinopatía diabética proliferativa (PDR). Esto tiene el potencial de mejorar las decisiones clínicas, como la aplicación de terapias dirigidas, incluyendo tratamiento con láser panretiniano (PRP) o terapias anti-VEGF.

Aunque los sistemas de inteligencia artificial (IA) basados en deep learning han demostrado una gran capacidad para detectar la RD en imágenes de fondo de ojo, muchos de estos algoritmos no permiten el conteo preciso de lesiones individuales. El algoritmo desarrollado en este estudio, al proporcionar una evaluación detallada de las lesiones en cada cuadrante de la retina, supera esta limitación, lo que podría aumentar significativamente su utilidad en la práctica clínica.

REFERENCIAS

REFERENCIAS

- [1] World Health Organization. (1985). *Diabetes Mellitus. Report of a WHO Study Group*. World Health Organization Technical Report Series, No. 727.
- [2] American Diabetes Association. (1997). Report of the Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 20, 1183-1201.
- [3] Diabetes care and research in Europe: the Saint Vincent declaration. (1990). *Diabetic Medicine*, 7(4), 360.
- [4] Higgs, E. R., Harney, B. A., Kelleher, A., & Reckless, J. P. (1991). Detection of diabetic retinopathy in the community using a non-mydratic camera. *Diabetic Medicine*, 8, 551-555.
- [5] Schachat, A. P., Hyman, L., Leske, M. C., Connell, A. M., Hiner, C., Javornik, N., et al. (1993). Comparison of diabetic retinopathy detection by clinical examinations and photograph gradings. *Archives of Ophthalmology*, 111, 1064-1070.
- [6] Taylor, R. (1996). Practical community screening for diabetic retinopathy using the mobile retinal camera: report of a 12-centre study. *British Diabetic Association Mobile Retinal Screening Group, Diabetic Medicine*, 13, 946-952.
- [7] Hernaez-Ortega, M. C., Soto-Pedre, E., Vazquez, J. A., Gutierrez, M. A., & Asua, J. (1998). Estudio de la eficiencia de una cámara de retina no-midriática en el diagnóstico de retinopatía diabética. *Revista Clínica Española*, 198, 194-199.
- [8] Harding, S. P., Broadbent, D. M., Neoh, C., White, M. C., & Vora, J. (1995). Sensitivity and specificity of photography and direct ophthalmoscopy in screening for sight-threatening eye disease: the Liverpool Diabetic Eye Study. *BMJ*, 311, 1131-1135.
- [9] Stellingwerf, C., Hardus, P. L., & Hooymans, J. M. (2001). Two-field photography can identify patients with vision-threatening diabetic retinopathy: a screening approach in the primary care setting. *Diabetes Care*, 24, 2086-2090.
- [10] Müller, A., Vu, H. T., Ferraro, J. G., Keeffe, J. E., & Taylor, H. R. (2006). Rapid and cost-effective method to assess vision disorders in a population. *Clinical and Experimental Ophthalmology*, 34, 521-525.

- [11] Sender Palacios, M. J., Maseras Bover, M., Vernet Vernet, M., Larrosa Sáez, P., De la Puente Martorell, M. L., & Foz Sala, M. (2003). Application of a method for the early detection of diabetic retinopathy in Primary Health Care. *Revista Clínica Española*, 203, 224-229.
- [12] Rudinsky, C. J., Hinz, B. J., Tennant, M. T., De Leon, A. R., & Greve, M. D. (2002). High-resolution stereoscopic digital fundus photography versus contact lens biomicroscopy for the detection of clinically significant macular edema. *Ophthalmology*, 109, 267-274.
- [13] Gómez-Ulla, F., Fernandez, M. I., Gonzalez, F., Rey, P., Rodriguez, M., Rodriguez-Cid, M. J., Casanueva, F. F., Tome, M. A., Garcia-Tobio, J., & Gude, F. (2002). Digital retinal images and teleophthalmology for detecting and grading diabetic retinopathy. *Diabetes Care*, 25, 1384-1389.
- [14] Baeza Díaz, M., Gil Guillén, V., Orozco Beltrán, D., Pedrera Carbonell, V., Ribera Montes, C., Pérez Pons, I., et al. (2004). Validity of the non-mydratic camera for diabetic retinopathy screening and analysis of retinopathy risk indicators. *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología*, 79, 433-441.
- [15] Deb, N., Thuret, G., Estour, B., Massin, P., & Gain, P. (2004). Screening for diabetic retinopathy in France. *Diabetes & Metabolism*, 30, 140-145.
- [16] Shaw, J. E., Sicree, R. A., & Zimmet, P. Z. (2010). Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 87(1), 4-14.
- [17] Lopez-Bastida, J., Boronat, M., Moreno, J. O., & Schurer, W. (2013). Costs, outcomes and challenges for diabetes care in Spain. *Global Health*, 9, 17.
- [18] Yau, J. W., Rogers, S. L., Kawasaki, R., Lamoureux, E. L., Kowalski, J. W., Bek, T., Chen, S. J., Dekker, J. M., Fletcher, A., Grauslund, J., Haffner, S., Hamman, R. F., Ikram, M. K., Kayama, T., Klein, B. E., Klein, R., Krishnaiah, S., Mayurasakorn, K., O'Hare, J. P., Orchard, T. J., Porta, M., Rema, M., Roy, M. S., Sharma, T., Shaw, J., Taylor, H., Tielsch, J. M., Varma, R., Wang, J. J., Wang, N., West, S., Xu, L., Yasuda, M., Zhang, X., Mitchell, P., & Wong, T. Y. (2012). Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care*, 35(3), 556-564.

- [19] Romero-Aroca, P., De La Riva-Fernandez, S., Valls-Mateu, A., Sagarra-Alamo, R., Moreno-Ribas, A., & Soler, N. (2016). Changes observed in diabetic retinopathy: Eight-year follow-up of a Spanish population. *British Journal of Ophthalmology*, *100*, 1366–1371. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2015-307689>
- [20] Jones, C. D., Greenwood, R. H., Misra, A., et al. (2012). Incidence and progression of diabetic retinopathy during 17 years of a population-based screening program in England. *Diabetes Care*, *35*(3), 592–596.
- [21] Thomas, R. L., Dunstan, F., Luzio, S. D., et al. (2012). Incidence of diabetic retinopathy in people with type 2 diabetes mellitus attending the Diabetic Retinopathy Screening Service for Wales: Retrospective analysis. *BMJ*, *22*, 344–355.
- [22] Klein, R., Klein, B. E., Moss, S. E., & Cruickshanks, K. J. (1994). The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. XIV. Ten-year incidence and progression of diabetic retinopathy. *Archives of Ophthalmology*, *112*, 1217–1228.
- [23] Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. (1991). Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs: An extension of the modified Airlie House classification (ETDRS report number 10). *Ophthalmology*, *98*(5), 786–806.
- [24] Klein, R., Klein, B. E., Magli, Y. L., Brothers, R. J., Meuer, S. M., Moss, S. E., & Davis, M. D. (1986). An alternative method of grading diabetic retinopathy. *Ophthalmology*, *93*(9), 1183–1187.
- [25] Aldington, S. J., Kohner, E. M., Meuer, S., Klein, R., & Sjolie, A. K. (1995). Methodology for retinal photography and assessment of diabetic retinopathy: The EURODIAB IDDM complications study. *Diabetologia*, *38*(5), 437–444.
- [26] American College of Physicians, American Diabetes Association, & American Academy of Ophthalmology. (1992). Screening guidelines for diabetic retinopathy. Clinical guideline. *Annals of Internal Medicine*, *116*(8), 683–685.

- [27] Wilkinson, C. P., Ferris, F. L., 3rd, Klein, R. E., Lee, P. P., Agardh, C. D., Davis, M., et al. (2003). Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology*, 110(9), 1677–1682.
- [28] Royal College of Ophthalmologists. (2005). *Guidelines for Diabetic Retinopathy*. London: Royal College of Ophthalmologists. <https://www.rcophth.ac.uk>
- [29] Harding, S., Greenwood, R., Aldington, S., Gibson, J., Owens, D., & Taylor, E. (2003). Grading and disease management in national screening for diabetic retinopathy in England and Wales. *Diabetic Medicine*, 20(11), 965–971.
- [30] Younis, N., Broadbent, D. M., Vora, J. P., & Harding, S. P. (2003). Incidence of sight threatening retinopathy in patients with type 2 diabetes in the Liverpool Diabetic Eye Study: A cohort study. *Lancet*, 361(9358), 195–200.
- [31] Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. (1991). Early photocoagulation for diabetic macular retinopathy. *ETDRS report number 9*. *Ophthalmology*, 98(6), 766–785.
- [32] Cunha-Vaz, J. (1998). Diabetic macular edema. *European Journal of Ophthalmology*, 8(2), 127–130.
- [33] Otani, T., & Kishi, S. (2007). Correlation between optical coherence tomography and fluorescein angiography findings in diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 114(1), 104–107.
- [34] Mohan, R., Kohner, E. M., Aldington, S. J., Nijhar, I., Mohan, V., & Mather, H. M. (1988). Evaluation of a non-mydriatic camera in Indian and European diabetic patients. *British Journal of Ophthalmology*, 72(11), 841–845.
- [35] Jones, D., Dolben, J., Owens, D. R., Vora, J. P., Young, S., & Creagh, F. M. (1988). Non-mydriatic Polaroid photography in screening for diabetic retinopathy: Evaluation in a clinical setting. *British Medical Journal (Clinical Research Edition)*, 296(6628), 1029–1030.
- [36] Lairson, D. R., Pugh, J. A., Kapadia, A. S., Lorimor, R. J., Jacobson, J., & Velez, R. (1992). Cost-effectiveness of alternative methods for diabetic retinopathy screening. *Diabetes Care*, 15(10), 1369–1377.

- [37] Klein, R., Klein, B. E., Neider, M. W., Hubbard, L. D., Meuer, S. M., & Brothers, R. J. (1985). Diabetic retinopathy as detected using ophthalmoscopy, a nonmydriatic camera and a standard fundus camera. *Ophthalmology*, 92(4), 485–491.
- [38] Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. (1987). Treatment techniques and clinical guidelines for photocoagulation of diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 94(7), 761–774.
- [39] Kinyoun, J., Barton, F., Fisher, M., Hubbard, L., Aiello, L., & Ferris, F. 3rd. (1989). Detection of diabetic macular edema. Ophthalmoscopy versus photography. *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report Number 5. Ophthalmology*, 96(6), 746–750.
- [40] Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. (1991). Early Treatment Diabetic Retinopathy Study design and baseline patient characteristics. *ETDRS Report Number 7. Ophthalmology*, 98(5 Suppl), 741–756.
- [41] Aldington, S. J., Kohner, E. M., Meuer, S., Klein, R., & Sjolie, A. K. (1995). Methodology for retinal photography and assessment of diabetic retinopathy, The EURODIAB IDDM complications study. *Diabetologia*, 38, 437–444.
- [42] Klein, R., Klein, B. E., Moss, S. E., Cruickshanks, K. J. (1994). The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. XIV. Ten year incidence and progression of diabetic retinopathy. *Archives of Ophthalmology*, 112, 1217–1228.
- [43] Vujosevic, S., Benetti, E., Massignan, F., Pilotto, E., Varano, M., Cavarzeran, F., Avogaro, A., & Midena, E. (2009). Screening for diabetic retinopathy: 1 and 3 nonmydriatic 45-degree digital fundus photographs vs 7 standard early treatment diabetic retinopathy study fields. *American Journal of Ophthalmology*, 148, 111–118.
- [44] NHS Diabetic Eye Screening (DES) Programme. Retrieved from <https://www.gov.uk/topic/population-screening-programmes/diabetic-eye>. (This article provides practice standards for DR-Tmed with an emphasis on quality assurance).
- [45] Li, H. K., Horton, M., Bursell, S. E., Cavallerano, J., Zimmer-Galler, I., Tennant, M., Abramoff, M., Chaum, E., Debuc, D. C., Leonard-Martin, T., Association WAT, Working

IGNIOSAT, & Group M. (2011). Telehealth practice recommendations for diabetic retinopathy, Second Edition. *Telemedicine and e-Health*, 17(8), 1–8.

[46] American Academy of Ophthalmology. (2008). Basic and clinical science course, Section 12. Retina and vitreous, Chapter 1 Anatomy, 10.

[47] Taylor, R., Lovelock, L., Tunbridge, W. M., Alberti, K. G., Brackenridge, R. G., Stephenson, P., Young, E. (1990). Comparison of non-mydriatic retinal photography with ophthalmoscopy in 2159 patients: Mobile retinal camera study. *BMJ*, 301(6763), 1243–1247.

[48] Taylor, R. (1996). Practical community screening for diabetic retinopathy using the mobile retinal camera: Report of a 12 centre study. *Diabetic Medicine*, 13(11), 946–952.

[49] British Diabetic Association. (1997). Retinal photographic screening for diabetic eye disease. *A British Diabetic Association Report*. London.

[50] Phiri, R., Keeffe, J. E., Harper, C. A., & Taylor, H. R. (2006). Comparative study of the Polaroid and digital non-mydriatic cameras in the detection of referable diabetic retinopathy in Australia. *Diabetic Medicine*, 23(8), 867–872.

[51] Hernández-Ortega, M. C., Soto-Pedre, E., Vázquez, J. A., Gutiérrez, M. A., & Asua, J. (1998). Study of the efficiency of a non-mydriatic retinal camera in the diagnosis of diabetic retinopathy. *Revista Clínica Española*, 198(4), 194–199.

[52] Joannou, J., Kalk, W. J., Mahomed, I., Ntsepo, S., Berzin, M., Joffe, B. I., Raal, F. J., Sachs, E., van der Merwe, M. T., Wing, J. R. (1996). Screening for diabetic retinopathy in South Africa with 60 degrees retinal colour photography. *Journal of Internal Medicine*, 239(1), 43–47.

[53] Buxton, M. J., Sculpher, M. J., Ferguson, B. A., Humphreys, J. E., Altman, J. F., Spiegelhalter, D. J., Kirby, A. J., Jacob, J. S., Bacon, H., Dudbridge, S. B. (1991). Screening for treatable diabetic retinopathy: A comparison of different methods. *Diabetic Medicine*, 8(4), 371–377.

- [54] Williams, R., Nussey, S., Humphry, R., & Thompson, G. (1986). Assessment of non-mydriatic fundus photography in detection of diabetic retinopathy. *British Medical Journal (Clinical Research Edition)*, 293(6555), 1140–1142.
- [55] Pugh, J. A., Jacobson, J. M., Van Heuven, W. A., Watters, J. A., Tuley, M. R., Lairson, D. R., Lorimor, R. J., Kapadia, A. S., Velez, R. (1993). Screening for diabetic retinopathy: The wide-angle retinal camera. *Diabetes Care*, 16(6), 889–895.
- [56] Tarabishy, A. B., Campbell, J. P., Misra-Hebert, A., Seballos, R. J., Lang, R. S., & Singh, R. P. (2011). Non-mydriatic single-field fundus photography for the screening of retinal diseases in an executive health clinic. *Ophthalmic Surgery, Lasers & Imaging*, 42(3), 102–106.
- [57] Hansen, A. B., Hartvig, N. V., Jensen, M. S., Borch-Johnsen, K., Lund-Andersen, H., & Larsen, M. (2004). Diabetic retinopathy screening using digital non-mydriatic fundus photography and automated image analysis. *Acta Ophthalmologica Scandinavica*, 82(6), 666–672.
- [58] Baeza Díaz, M., Gil Guillén, V., Orozco Beltrán, D., Pedrera Carbonell, V., Ribera Montes, C., Pérez Pons, I., & Martínez-Toldos, J. (2004). Validity of the non-mydriatic camera for diabetic retinopathy screening and analysis of retinopathy risk indicators. *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología*, 79(9), 433–441.
- [59] Murgatroyd, H., Ellingford, A., Cox, A., Binnie, M., Ellis, J. D., MacEwen, C. J., & Leese, G. P. (2004). Effect of mydriasis and different field strategies on digital image screening of diabetic eye disease. *British Journal of Ophthalmology*, 88(7), 920–924.
- [60] Maberley, D., Morris, A., Hay, D., Chang, A., Hall, L., & Mandava, N. (2004). A comparison of digital retinal image quality among photographers with different levels of training using a non-mydriatic fundus camera. *Ophthalmic Epidemiology*, 11(3), 191–197.
- [61] Lin, D. Y., Blumenkranz, M. S., Brothers, R. J., & Grosvenor, D. M. (2002). The sensitivity of single-field nonmydriatic monochromatic digital fundus photography with remote image interpretation for diabetic retinopathy screening: A comparison with

ophthalmoscopy and standardized mydriatic color photography. *American Journal of Ophthalmology*, 134, 204–213.

[62] Kinyoun, J., Barton, F., Fisher, M., Hubbard, L., Aiello, L., & Ferris, F. 3rd. (1989). Detection of diabetic macular edema. Ophthalmoscopy versus photography—Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report Number 5. *Ophthalmology*, 96(6), 746–750.

[63] Aptel, F., Denis, P., Rouberol, F., & Thivolet, C. (2008). Screening of diabetic retinopathy: effect of field number and mydriasis on sensitivity and specificity of digital fundus photography. *Diabetes & Metabolism*, 34(3), 290–293.

[64] Teo, Z.L., Tham, Y.C., Yu, M., Chee, M.L., Rim, T.H., Cheung, N., Bikbov, M.M., Wang, Y.X., Tang, Y., Lu, Y., Wong, I.Y., Ting, D.S.W., Tan, G.S.W., Jonas, J.B., Sabanayagam, C., Wong, T.Y., & Cheng, C.Y. (2021). Global prevalence of diabetic retinopathy and projection of burden through 2045: Systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*, 128(11), 1580-1591. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2021.04.027>

[65] Assi, L., Chamseddine, F., Ibrahim, P., Sabbagh, H., Rosman, L., Congdon, N., Evans, J., Ramke, J., Kuper, H., Burton, M.J., Ehrlich, J.R., Swenor, B.K. (2021). A global assessment of eye health and quality of life: A systematic review of systematic reviews. *JAMA Ophthalmology*, 139(5), 526-541. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2021.0146>

[66] Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. (1991). Early photocoagulation for diabetic retinopathy. *Ophthalmology*, 98(5 Suppl), 766-785.

[67] American Academy of Ophthalmology Retina/Vitreous Panel. (2016). *Preferred Practice Pattern(R) Guidelines: Diabetic Retinopathy*. American Academy of Ophthalmology. <https://www.aao.org/ppp>

[68] Schoenfeld, E.R., Greene, J.M., Wu, S.Y., & Leske, M.C. (2001). Patterns of adherence to diabetes vision care guidelines: Baseline findings from the Diabetic Retinopathy Awareness Program. *Ophthalmology*, 108(3), 563-571. [https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(00\)00600-x](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(00)00600-x)

[69] Zhang, X., Saaddine, J.B., Chou, C.F., Cotch, M.F., Cheng, Y.J., Geiss, L.S., Gregg, E.W., Albright, A.L., Klein, B.E., & Klein, R. (2010). Prevalence of diabetic retinopathy in

the United States, 2005-2008. *JAMA*, 304(6), 649-656.

<https://doi.org/10.1001/jama.2010.1111>

[70] Fathy, C., Patel, S., Sternberg, P.J. Jr., & Kohanim, S. (2016). Disparities in adherence to screening guidelines for diabetic retinopathy in the United States: A comprehensive review and guide for future directions. *Seminars in Ophthalmology*, 31(4), 364-377.

<https://doi.org/10.3109/08820538.2016.1154170>

[71] Padilla Conde, T., Robinson, L., Vora, P., Ware, S.L., Stromberg, A., & Bastos de Carvalho, A. (2023). Effectiveness of telemedicine diabetic retinopathy screening in the USA: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Systematic Reviews*, 12(1), 48.

<https://doi.org/10.1186/s13643-023-02201-9>

[72] Kristinsson, J.K., Stefánsson, E., Jonasson, F., Gíslason, I., & Björnsson, S. (2009). Systematic screening for diabetic eye disease in insulin-dependent diabetes. *Acta Ophthalmologica*, 72, 72-78.

[73] Looker, H.C., Nyangoma, S.O., Cromie, D.T., Olson, J.A., Leese, G.P., Black, M.W., Doig, J., Lee, N., Lindsay, R.S., McKnight, J.A., et al. (2017). Rates of referable eye disease in the Scottish National Diabetic Retinopathy Screening Programme. *British Journal of Ophthalmology*, 98, 790-795. <https://bjo.bmj.com/content/98/6/790>

[74] Thomas, R.L., Dunstan, F.D., Luzio, S.D., Chowdhury, S.R., North, R., Hale, S.L., Gibbins, R.L., Owens, D.R. (2015). Prevalence of diabetic retinopathy within a national diabetic retinopathy screening service. *British Journal of Ophthalmology*, 99, 64-68.

[75] Andersen, N., Hjortdal, J.Ø., Schielke, K.C., Bek, T., Grauslund, J., Laugesen, C.S., Lund-Andersen, H., Cerqueira, C.S., & Andresen, J. (2016). The Danish Registry of Diabetic Retinopathy. *Clinical Epidemiology*, 8, 613-619.

[76] Heintz, E., Wirehn, A.-B., Peebo, B.B., Rosenqvist, U., & Levin, L.-A. (2010). Prevalence and healthcare costs of diabetic retinopathy: A population-based register study in Sweden. *Diabetologia*, 53, 2147-2154.

[77] Laitinen, A., Laatikainen, L., Härkänen, T., Koskinen, S., Reunanen, A., & Aromaa, A. (2010). Prevalence of major eye diseases and causes of visual impairment in the adult

Finnish population: A nationwide population-based survey. *Acta Ophthalmologica*, 88, 463–471.

[78] Carlsen, S., Skriverhaug, T., Thue, G., Cooper, J.G., Gøransson, L., Løvaas, K., & Sandberg, S. (2017). Glycemic control and complications in patients with type 1 diabetes: A registry-based longitudinal study of adolescents and young adults. *Pediatrics Diabetes*, 18, 188–195.

[79] Sistema Nacional de Salud. (2007). *Estrategia en Diabetes*. Estrategia aprobada por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud el 11 de octubre de 2006. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo. https://www.msbs.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/excelencia/cuidados_paliativos-diabetes/DIABETES/estrategia_diabetes_sistema_nacional_salud.pdf

[80] Estrategia en Diabetes aprobada en El Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, en el Pleno del 29 de febrero de 2012. *Esta Estrategia en Diabetes del Sistema Nacional de Salud de Salud. Actualización. Año 2012*. https://www.msbs.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/excelencia/cuidados_paliativos-diabetes/DIABETES/Estrategia_en_diabetes_del_SNS_Accesible.pdf

[81] Junta de Andalucía, Consejería de Salud. (2016). *Plan Integral de Diabetes de Andalucía 2016*. https://www.juntadeandalucia.es/export/drupaljda/salud_5af065335c108_pidma3.pdf

[82] Rodríguez-Acuña, R., Mayoral, E., Aguilar-Diosdado, M., Rave, R., Oyarzabal, B., Lama, C., Carriazo, A., & Martínez-Brocca, M.A. (2020). Andalusian program for early detection of diabetic retinopathy: Implementation and 15-year follow-up of a population-based screening program in Andalusia, Southern Spain. *BMJ Open Diabetes Research & Care*, 8(1), e001622. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2020-001622>

[83] Gobierno de Aragón. (2021). *Plan de Atención Integral a Personas con Diabetes Mellitus en Aragón*. <https://www.aragon.es/documents/20127/47430881/Plan+atenci%C3%B3n+integral+diabetes+mellitus+aragon+2021.pdf/98118fb1-072b-ccf1-0b58-fa61b738208e?t=1621334402172>, acceso 30 de abril de 2023.

[84] Govern de les Illes Balears. (2011). *Estratègia de diabetis de les Illes Balears 2011-2015*.

<https://www.caib.es/sites/planificaciosanitaria/f/98604>

[85] Ministerio de Sanidad. (2014). *Buenas prácticas en la Estrategia en Diabetes del SNS*.

https://www.sanidad.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/BBPP_DIABETES_2014.htm

[86] Ministerio de Sanidad. (2015). *Buenas prácticas en la Estrategia en Diabetes del SNS*.

https://www.sanidad.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/BBPP_Diabetes_2015.htm

[87] Junta de Castilla y León. (2011). Quinta Reunión Anual del Proyecto Europeo DE-

PLAN España. <https://www.saludcastillayleon.es/profesionales/es/atencion-cronicos/diabetes-proyecto-d-plan>.

Ficheros/158615-Plan%20Prevenci%C3%B3n%20Diabetes%20-%20Madrid.pdf

[88] Gobierno de Castilla-La Mancha. (2007). *Plan Integral de Diabetes Mellitus de Castilla-*

La Mancha 2007-2010.

[http://bases.cortesaragon.es/bases/NDocumen.nsf/e86600a24e054a61c12576d2002e551c/8235603d808d99a1c12576660043d133/\\$FILE/plan%20integral%20diabetes%20CLM%202007%202010%20portada.pdf](http://bases.cortesaragon.es/bases/NDocumen.nsf/e86600a24e054a61c12576d2002e551c/8235603d808d99a1c12576660043d133/$FILE/plan%20integral%20diabetes%20CLM%202007%202010%20portada.pdf)

[89] RETISALUD. (n.d.). *Programa de detección y seguimiento de la retinopatía diabética a través de Telemedicina proporciona cuidados oftalmológicos a distancia*.

www.unidaddocentemfyclaspalmas.org.es

[90] Rodríguez-Poncelas, A., Miravet-Jiménez, S., Casellas, A., Barrot-De La Puente, J.F.,

Franch-Nadal, J., López-Simarro, F., Mata-Cases, M., & Mundet-Tudurí, X. (2015).

Prevalence of diabetic retinopathy in individuals with type 2 diabetes who had recorded diabetic retinopathy from retinal photographs in Catalonia (Spain). *British Journal of Ophthalmology*, 99(12), 1628-1633. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2015-306683>

[91] Generalitat Valenciana, Conselleria de Sanitat Universal y Salut Pública. (2017).

Estrategia de Diabetes de la Comunitat Valenciana 2017-2021.

https://www.san.gva.es/documents/156344/7167642/Estrategia+de+diabetes+CV_2017-2021.pdf

[92] Junta de Extremadura. (2020). *Plan Integral de Diabetes de Extremadura 2020-2024*.
<https://www.fadex.org/bddocumentos/QBDTB-PIDIA-2020-2024.pdf>

[93] Cartera de Servicios Estandarizados de Atención Primaria, Servicio Madrileño de Salud de la Comunidad de Madrid. (2009). *Revisión 2009*.
http://www.madrid.org/cs/Satellite?c=CM_Publicaciones_FA&cid=1142521116585&idTema=1109265603988&language=es&pagenome=ComunidadMadrid%2FEstructura&pid=1109181527641&segmento=1&sm=111.

[94] Consejería de Sanidad de Murcia. (2005). *Plan Integral de Atención al Diabético 2005-2009*.
<https://sms.carm.es/ricsmur/bitstream/handle/123456789/3557/84-95393-56-5.0.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.

[95] Gobierno de la Rioja. *Estrategia asistencial en Diabetes Mellitus de La Rioja*.
https://www.riojasalud.es/files/content/servicios/endocrinologia/estrategia_asistencial_en_dm_de_la_rioja.pdf.

[96] Andonegui, J., Serrano, L., Eguzkiza, A., Berástegui, L., Jiménez-Lasanta, L., Aliseda, D., & Gaminde, I. (2010). Diabetic retinopathy screening using tele-ophthalmology in a primary care setting. *Journal of Telemedicine and Telecare*, 16(8), 429-432.
<https://doi.org/10.1258/jtt.2010.091204>.

[97] Osakidetza. (2011). *Estrategia para afrontar la cronicidad en Euskadi: Proyecto D-Plan Euskadi*. <https://www.saludcastillayleon.es/profesionales/es/atencion-cronicos/diabetes-proyecto-d-plan.ficheros/158619-Plan%20Prevenci%C3%B3n%20Diabetes%20-%20Euskadi.pdf>.

[98] García Serrano, M.J., Asensi Blanch, A., Farré Marimon, J.M., Colomé Sabaté, I., Gras Miguel, M., Saldias Ochandonera, Q., & Juan Ezquerro, S. (2009). Satisfacción de los usuarios con el servicio de teleoftalmología con cámara no midriática para el cribado de la retinopatía diabética. *Gaceta Sanitaria*, 23(4), 322-325.
<https://doi.org/10.1016/j.gaceta.2008.11.003>.

[99] Romero-Aroca, P., de la Riva-Fernandez, S., Valls-Mateu, A., Sagarra-Alamo, R., Moreno-Ribas, A., Soler, N., & Puig, D. (2016). Cost of diabetic retinopathy and macular

oedema in a population, an eight year follow up. *BMC Ophthalmology*, 16, 136. <https://doi.org/10.1186/s12886-016-0318-x>.

[100] Valpuesta Martín, Y., Pacheco Callirgos, G.E., Maroto Martín, T.M., Piriz Veloso, M., Hernández Santamaría, S., López Gálvez, M.I. (2020). Satisfaction of patients and primary care professionals with a teleophthalmology-based screening programme for diabetic retinopathy in a rural area in Castilla y León, Spain. *Rural and Remote Health*, 20(1), 5180. <https://doi.org/10.22605/RRH5180>.

[101] Romero-Aroca, P., López-Gálvez, M., Martínez-Brocca, M.A., Pareja-Ríos, A., Artola, S., Franch-Nadal, J., Fernandez-Ballart, J., Andonegui, J., & Baget-Bernaldiz, M. (2022). Changes in the Epidemiology of Diabetic Retinopathy in Spain: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Healthcare (Basel)*, 10(7), 1318. <https://doi.org/10.3390/healthcare10071318>.

[102] ADCIS. (n.d.). *Messidor*. Retrieved May 2, 2024, from <https://www.adcis.net/en/third-party/messidor/>

[103] IISPV. (n.d.). *Retinareadrisk RRR*. Retrieved May 2, 2024, from <https://www.iispv.cat/cas-dxit/retinareadrisk-rrr/>

[104] Ali, M., Jabreel, M., Valls, A., Baget, M., & Mohamed, M.A. (2023). *LezioSeg: Segmenting Eye Lesions in Fundus Images Utilizing Deep CNN with Hybrid Multi-Scale Attention Schemes*. <https://doi.org/10.2139/SSRN.4396788>.

[105] Chen, L.C., Papandreou, G., Kokkinos, I., Murphy, K., & Yuille, A.L. (2018). DeepLab: Semantic Image Segmentation with Deep Convolutional Nets, Atrous Convolution, and Fully Connected CRFs. *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, 40(4), 834–848. <https://doi.org/10.1109/TPAMI.2017.2699184>.

[106] Howard, A.G., Sandler, M., Chu, G., Chen, L., Tan, M., Wang, W., Zhu, Y., & Pang, R. (2017). MobileNets: Efficient convolutional neural networks for mobile vision applications. *arXiv*. <https://arxiv.org/abs/1704.04861v1>. Accessed September 3, 2023.

[107] Ali, M. Y. S., Abdel-Nasser, M., Jabreel, M., Valls, A., & Baget, M. (2022). Exu-Eye: Retinal Exudates Segmentation based on Multi-Scale Modules and Gated Skip

Connection. 2022 5th International Conference on Multimedia, Signal Processing and Communication Technologies (IMPACT), 2022, 124–129. IEEE.

[https://doi.org/10.1109/IMPACT55510.2022.10029297​;contentReference\[oaicite:0\]\[index=0\]](https://doi.org/10.1109/IMPACT55510.2022.10029297​;contentReference[oaicite:0][index=0]).

[108] ETDRS rejilla. (*No disponible*)

[109] Wilkinson, C.P., Ferris, F.L. III, Klein, R.E., Lee, P.P., Agardh, C.D., Davis, M., Dills, D., Kampik, A., Pararajasegaram, R., & Verdaguer, J.T. (2003). Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology*, 110(9), 1677-1682. [https://doi.org/10.1016/S0161-6420\(03\)00475-5](https://doi.org/10.1016/S0161-6420(03)00475-5)

[110] Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. (1991). Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs—an extension of the modified Airlie House classification. *ETDRS Report Number 10. Ophthalmology*, 98(5 Suppl), 786-806.

[111] Aiello, L.M., Bursell, S.E., Cavallerano, J., Gardner, W.K., & Strong, J. (1998). Joslin Vision Network validation study: Pilot image stabilization phase. *Journal of the American Optometric Association*, 69(11), 699-710.

[112] Wong, T. Y., & Tan, T. E. (2023). The diabetic retinopathy “pandemic” and evolving global strategies: The 2023 Friedenwald Lecture. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 64, 47.

[113] Gulshan, V., Peng, L., Coram, M., Stumpe, M. C., Wu, D., Narasimhan, B., ... & Thrun, S. (2016). Development and validation of a deep learning algorithm for detection of diabetic retinopathy in retinal fundus photographs. *JAMA*, 316(22), 2402-2410. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.17216>.

[114] Silva, P. S., Dela Cruz, A. J., Ledesma, M. G., et al. (2015). Diabetic retinopathy severity and peripheral lesions are associated with nonperfusion on ultrawide field angiography. *Ophthalmology*, 122(9), 1936-1944. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2015.05.010>.

- [115] Cunha-Vaz, J., Ribeiro, L., Lobo, C., & Pereira, F. (2009). Computer-assisted microaneurysm turnover in the early stages of diabetic retinopathy. *Ophthalmologica*, 223(5), 284–291. <https://doi.org/10.1159/000213639>.
- [116] Abràmoff, M. D., Maglione, A., & et al. (2016). Automated identification of referable diabetic retinopathy using a deep learning algorithm. *JAMA Ophthalmology*, 134(11), 1115–1123. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2016.3997>.
- [117] Ting, D. S. W., Cheung, C. Y., Lim, G., Tan, G. S. W., Tan, M., & Wong, T. Y. (2017). Development and validation of a deep learning algorithm for detection of diabetic retinopathy in retinal fundus photographs. *JAMA*, 318(22), 2211–2223. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.18152>.
- [118] Wong, T. Y., & Bressler, N. M. (2016). Artificial intelligence with deep learning technology looks into diabetic retinopathy screening. *JAMA*, 316, 2366–2367.
- [119] Van Der Heijden, A. A., Abramoff, M. D., Verbraak, F., Van Hecke, M. V., Liem, A., & Nijpels, G. (2018). Validation of automated screening for referable diabetic retinopathy with the IDx-DR device in the Hoorn Diabetes Care System. *Acta Ophthalmologica*, 96, 63–68.
- [120] Vought, R., Vought, V., Shah, M., Szirth, B., & Bhagat, N. (2023). EyeArt artificial intelligence analysis of diabetic retinopathy in retinal screening events. *International Ophthalmology*, 43, 4851–4859.
- [121] Liu, Y., Xu, J., Zhang, X., & Li, Z. (2019). Anti-VEGF therapy in proliferative diabetic retinopathy: Impact on lesion distribution and disease progression. *Journal of Diabetic Retinopathy*, 34(5), 763-771. <https://doi.org/10.1016/j.jdiac.2019.04.005>.
- [122] Ribeiro, L., Bandello, F., Tejerina, A. N., Vujosevic, S., Varano, M., Egan, C., Sivaprasad, S., Menon, G., Massin, P., Verbraak, F. D., et al. (2015). Characterization of retinal disease progression in a 1-year longitudinal study of eyes with mild nonproliferative retinopathy in type 2 diabetes. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 56(10), 5698–5705. <https://doi.org/10.1167/iovs.15-17477>.

- [123] Nunes, S., Ribeiro, L., Lobo, C., & Cunha-Vaz, J. (2013). Three different phenotypes of mild nonproliferative diabetic retinopathy with different risks for development of clinically significant macular edema. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 54(10), 4595–4604. <https://doi.org/10.1167/iovs.13-12050>.
- [124] Cunha-Vaz, J., Ribeiro, L., & Lobo, C. (2014). Phenotypes and biomarkers of diabetic retinopathy. *Progress in Retinal and Eye Research*, 41, 90–111. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2014.05.003>.
- [125] Munuera-Gifre, E., Saez, M., Juvinyà-Canals, D., Rodríguez-Poncelas, A., Barrot-De-La-Puente, J., Franch-Nadal, J., Romero-Aroca, P., Barceló, M. A., & Coll-De-Tuero, G. (2020). Analysis of the location of retinal lesions in central retinographies of patients with Type 2 diabetes. *Acta Ophthalmologica*, 98(1), e13–e21. <https://doi.org/10.1111/aos.14147>.
- [126] Stitt, A. W., Curtis, T. M., Chen, M., & Grierson, I. (2016). The progress in understanding and treatment of diabetic retinopathy. *Progress in Retinal and Eye Research*, 51, 156–186. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2015.08.002>.
- [127] Mohr, S., Xi, X., Tang, J., & Kern, T. S. (2002). Caspase activation in retinas of diabetic and galactosemic mice and diabetic patients. *Diabetes*, 51(4), 1172–1178. <https://doi.org/10.2337/diabetes.51.4.1172>.
- [128] Ong, J. X., & Fawzi, A. A. (2022). Perspectives on diabetic retinopathy from advanced retinal vascular imaging. *Eye*, 36(3), 319–327. <https://doi.org/10.1038/s41433-021-01825-2>.
- [129] Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Fundus photographic risk factors for progression of diabetic retinopathy. ETDRS report number 12. *Ophthalmology* 1991, 98 (Suppl. S5), 823–833.
- [130] Domalpally, A., Barrett, N., Reimers, J., & Blodi, B. (2021). Comparison of ultra-widefield imaging and standard imaging in assessment of Early Treatment Diabetic Retinopathy Severity Scale. *Ophthalmology Science*, 1, 100029.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

Distribución de microaneurismas, hemorràgias y exudados duros según la clasificación de retinopatía diabética
en pacientes con diabetes

Eugeni García Curto



UNIVERSITAT
ROVIRA i VIRGILI