



**Programa de Doctorado en Electrónica:  
Sistemas Electrónicos Avanzados. Sistemas Inteligentes**

**DIAGNÓSTICO DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE MEDIANTE ANÁLISIS DE  
REGISTROS DE TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA Y REDES  
NEURONALES CONVOLUCIONALES ENTRENADAS CON IMÁGENES  
SINTÉTICAS**

**Tesis Doctoral presentada por**

**ALMUDENA LÓPEZ DORADO**

**Directores:**

**Dr. LUCIANO BOQUETE VÁZQUEZ**

**Dr. MIGUEL ORTIZ DEL CASTILLO**

**Alcalá de Henares, 2022**





## Resumen

**Antecedentes:** La Esclerosis Múltiple (EM) es una enfermedad del sistema nervioso central altamente discapacitante y que se presenta con frecuencia en adultos jóvenes. No se conoce la causa de la enfermedad, no existe un biomarcador para su diagnóstico y no existe cura para la misma. Para su diagnóstico se utilizan los criterios de McDonald, basados principalmente en evidencias de resonancia magnética, estudio del líquido cefalorraquídeo y el estado clínico del paciente. Sin embargo es conveniente investigar nuevos biomarcadores que permitan un diagnóstico fiable y no invasivo en las primeras fases de la enfermedad, permitiendo de este modo el uso de tratamientos modificadores de la enfermedad, ya que puede suponer una mejor evolución de los pacientes.

**Objetivos:** El objetivo general de la presente tesis doctoral es investigar nuevos métodos de procesamiento y clasificación de imágenes de espesores de diferentes estructuras de la retina, obtenidas mediante Tomografía de Coherencia Óptica de fuente de barrido (SS-OCT) para conseguir un diagnóstico precoz de EM.

**Métodos:** Se dispone de imágenes de espesores de las siguientes estructuras de la retina: retina completa, RNFL, GCL+, GCL++ y coroides, adquiridas por un equipo SS-OCT, en una base de datos formada por 48 sujetos de control y 48 pacientes con EM de diagnóstico reciente. Para la identificación de las estructuras y de las regiones con mayor capacidad discriminante se utiliza el método Relieff de categorización de características. Como clasificador, se utiliza una Red Neuronal Convolutiva (RNC), y para evitar problemas de sobreajuste, se generan imágenes sintéticas con Redes Generativas Antagónicas. La comprobación de los métodos de clasificación se realiza mediante validación cruzada dejando uno fuera.

**Resultados:** No existe diferencia significativa entre el grupo de control y el grupo de pacientes ni en edad ni en distribución entre sexos. Los pacientes han tenido un diagnóstico reciente ( $7,35 \pm 1,95$  meses). La aplicación del método Relieff detecta que las tres estructuras con mayor capacidad discriminante son GCL+, GCL++ y el espesor de la retina completa. Mediante las Redes Generativas Antagónicas se generan 100 imágenes SS-OCT sintéticas de sujetos de

control y 100 imágenes SS-OCT de pacientes EM. Utilizando las imágenes originales en el clasificador RNC se obtiene una precisión de 0,968; en imágenes filtradas con el método Relieff la precisión de es 1,0 y utilizando las imágenes sintéticas para el entrenamiento de la RNC también es 1,0. Si se dispone únicamente del 50% de las imágenes originales, se comprueba la ventaja de disponer datos sintéticos para el entrenamiento de la RNC: la precisión aumenta de 0,66 a 0,96.

**Conclusiones:** Las alteraciones estructurales neurorretinianas en las primeras fases de la EM son adecuadas para implementar un sistema de ayuda al diagnóstico mediante una red neuronal convolucional con un excelente nivel de precisión.

**Palabras clave:** Esclerosis Múltiple, Tomografía de Coherencia Óptica, Red Neuronal Convolucional, Redes Generativas Antagónicas, Relieff.



## Abstract

**Background:** Multiple sclerosis (MS) is a highly disabling central nervous system disease that frequently occurs in young adults. The cause of the disease is unknown, there is no biomarker for its diagnosis and there is no cure. The McDonald criteria are used for diagnosis, based mainly on MRI evidence, cerebrospinal fluid studies and the clinical status of the patient. However, it is convenient to investigate new biomarkers that allow a reliable and non-invasive diagnosis in the early stages of the disease, thus allowing the use of disease-modifying treatments, since this means a better evolution of the patients.

**Objectives:** The general objective of this doctoral thesis is to investigate new methods of processing and classifying thickness images of different retinal structures obtained by swept-source optical coherence tomography (SS-OCT) to achieve an early diagnosis of MS.

**Methods:** Thickness images of the following retinal structures: whole retina, RNFL, GCL+, GCL++ and choroid, acquired by SS-OCT equipment, are available in a database consisting of 48 control subjects and 48 newly diagnosed MS patients. The Relief method of feature categorization is used to identify the structures and regions with the highest discriminant capacity. A Convolutional Neural Network (CNN) is used as a classifier, and to avoid overfitting problems, synthetic images are generated with Generative Adversarial Networks. The validation of the classification methods is performed by cross-validation leaving one out.

**Results:** There is no significant difference between the control group and the group of patients neither in age nor in gender distribution. The patients have had a recent diagnosis ( $7.35 \pm 1.95$  months). The application of the Relief method detects that the three structures with the highest discriminant capacity are GCL+, GCL++ and the thickness of the complete retina. Using Generative Adversarial Networks, 100 synthetic SS-OCT images of control subjects and 100 SS-OCT images of MS patients are generated. Using the original images in the CNN classifier an accuracy of 0.968 is obtained; in filtered images with the Relief method the accuracy is 1.0 and using the synthetic images for RNC training is also 1.0. If only 50% of the original images are available, the advantage of having synthetic data for the CNN training is proven: the accuracy increases from 0.66 to 0.96.

**Conclusions:** Neuroretinal structural alterations in the early stages of MS are suitable for implementing a diagnostic aid system using a convolutional neural network with an excellent level of accuracy.

**Keywords:** Multiple Sclerosis, Optical Coherence Tomography, Convolutional Neural Network, Generative Adversarial Networks, Relief.

## Agradecimientos

Mi agradecimiento a mis directores de tesis, los doctores Luciano Boquete y Miguel Ortiz por su trabajo, sus ideas y la ayuda prestada.

Al Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades por proveer la financiación necesaria para la realización de esta tesis doctoral mediante el proyecto de investigación DPI2017-88438-R. AEI/FE: “Investigación de la técnica de potenciales evocados visuales multifocales. Aplicación en estudios de evolución de esclerosis múltiple y evaluación de medicamentos.”

Al Grupo de Investigación e Innovación Miguel Servet Oftalmología (GIMSO) del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza, y en especial, a la doctora Elena García Martín (coordinadora de Neurooftalmología), por suministrar las bases de datos y por su asesoramiento clínico con total disponibilidad.

A mis amigos Blanca, Miguel, Isa, Jose, Ana, Fer, Marta, Sira, Javier G., Manolo y Luisa, por estar ahí.

Finalmente quiero agradecer a mis padres, a mis hermanos y demás familia por su paciencia y apoyo prestados a lo largo de estos años de doctorado.



## Publicaciones

Durante la realización del presente trabajo de investigación, la doctoranda ha participado en las siguientes publicaciones:

- “Early Diagnosis of Multiple Sclerosis Using Swept-Source Optical Coherence Tomography and Convolutional Neural Networks Trained with Data Augmentation”, **A. López-Dorado**, M. Ortiz, M. Satue, M. J. Rodrigo, R. Barea, E. M. Sánchez-Morla, C. Cavaliere, J. M. Rodríguez-Ascariz, E. Orduna, L. Boquete, E. García-Martín, *Sensors*, 2022, 22(1), 167, doi.org/10.3390/s22010167, FI: 3,576 (JCR 2020), 14/64 en la categoría Instruments and Instrumentation (Q1).
- “Diagnosis of multiple sclerosis using multifocal ERG data feature fusion”, **A. López-Dorado**, J. Pérez, M. J. Rodrigo, J. M. Miguel-Jiménez, M. Ortiz, L. de Santiago, E. López-Guillén, R. Blanco, C. Cavaliere, E. M. Sánchez Morla, L. Boquete, E. García-Martín, *Information Fusion*, 2021, doi.org/10.1016/j.inffus.2021.05.006, FI: 12,975, 1/110 en la categoría Computer Science, Theory & Methods (D1).
- “Empirical Mode Decomposition-Based Filter Applied to Multifocal Electroretinograms in Multiple Sclerosis Diagnosis”, L. de Santiago, M. Ortiz, E. García-Martín, M. Jesús Rodrigo, E. M. Sánchez Morla, C. Cavaliere, B. Cordon, J. Manuel Miguel, **A. López-Dorado**, L. Boquete, *Sensors*, 2020, 20, 7, doi.org/10.3390/s20010007, FI: 3,576, 14/64 en la categoría Instruments and Instrumentation (Q1).
- “Diagnostic ability of multifocal electroretinogram in early multiple sclerosis using a new signal analysis method”, L. Boquete, E. López-Guillén, E. Vilades, J. M. Miguel-Jiménez, L. E. Pablo, L. de Santiago, M. Ortiz, M. C. Alonso-Rodríguez, E. M. Sánchez Morla, **A. López-Dorado**, E. García-Martín, *Plos One* 14(11): e0224500 (2019), doi.org/10.1371/journal.pone.0224500, FI: 2,766, 24/69 en la categoría Multidisciplinary Sciences (Q2).
- “Empirical mode decomposition processing to improve multifocal-visual-evoked-potential signal analysis in multiple sclerosis”, L. de Santiago, E. M. Sánchez-Morla, R.

Blanco, J. M. Miguel, Carlos Amo, M. Ortiz, **A. López-Dorado**, L. Boquete, *Plos One*, doi.org/10.1371/journal.pone.0194964, (2018), FI: 2,766, 24/69 en la categoría Multidisciplinary Sciences (Q2).

## Tabla de contenido

|   |           |
|---|-----------|
| <b>Resumen</b> .....  | <b>1</b>  |
| <b>Abstract</b> .....   | <b>3</b>  |
| <b>Agradecimientos</b> .....  | <b>5</b>  |
| <b>Publicaciones</b> .....  | <b>7</b>  |
| <b>1 PRESENTACIÓN</b> .....   | <b>13</b> |
| <b>2 ESCLEROSIS MÚLTIPLE</b> .....  | <b>15</b> |
| 2.1 Descripción. Aspectos históricos.....   | 15        |
| 2.2 Epidemiología .....   | 17        |
| 2.2.1 Prevalencia en España .....   | 19        |
| 2.3 Etiología y factores de riesgo.....   | 21        |
| 2.4 Tipos de EM .....   | 25        |
| 2.5 Diagnóstico .....   | 27        |
| 2.6 Biomarcadores de EM .....   | 29        |
| <b>3 ESTADO DEL ARTE</b> .....  | <b>33</b> |
| 3.1 Inteligencia Artificial .....   | 33        |
| 3.2 Inteligencia artificial en EM .....   | 35        |
| 3.3 La vía visual.....  | 37        |
| 3.4 Estudios de EM con información funcional de la vía visual.....                                | 38        |
| 3.5 Estructura de la retina .....   | 40        |
| 3.6 Diagnóstico de EM mediante información estructural de la retina obtenida<br>mediante OCT..... | 41        |
| 3.6.1 Diagnóstico precoz de EM mediante OCT.....  | 46        |
| 3.6.2 Estudios de OCT en posibles formas previas de EM .....                                      | 47        |
| 3.7 Conclusión .....  | 48        |
| <b>4 OBJETIVOS E HIPÓTESIS</b> .....  | <b>49</b> |
| 4.1 Objetivos .....   | 49        |
| 4.2 Hipótesis .....   | 50        |
| <b>5 MÉTODO</b> .....   | <b>51</b> |
| 5.1 Introducción.....   | 51        |
| 5.2 Diagrama general .....  | 52        |
| 5.3 Sujetos participantes.....  | 53        |
| 5.4 Registros OCT.....  | 55        |
| 5.5 Obtención de características .....  | 56        |

|          |   |            |
|----------|---|------------|
| 5.6      | <b>Selección de características</b> .....   | <b>57</b>  |
| 5.7      | <b>Redes neuronales convolucionales</b> .....   | <b>61</b>  |
| 5.7.1    | Módulo de Características .....   | 63         |
| 5.7.2    | Módulo de Clasificación .....   | 69         |
| 5.8      | <b>Redes Generativas Antagónicas</b> .....  | <b>76</b>  |
| 5.8.1    | Redes Generativas Antagónicas Convolucionales Profundas .....   | 80         |
| 5.9      | <b>Obtención de la matriz de confusión</b> .....  | <b>85</b>  |
| 5.10     | <b>Análisis estadístico</b> .....   | <b>87</b>  |
| <b>6</b> | <b>RESULTADOS</b> .....   | <b>89</b>  |
| 6.1      | <b>Base de datos</b> .....  | <b>89</b>  |
| 6.2      | <b>Imágenes de OCT obtenidas</b> .....  | <b>90</b>  |
| 6.3      | <b>Identificación de las estructuras retinianas discriminantes</b> .....  | <b>93</b>  |
| 6.3.1    | Aplicación del método Relieff para identificación de las regiones con capacidad diagnóstica .....               | 93         |
| 6.4      | <b>Imágenes sintéticas</b> .....  | <b>101</b> |
| 6.4.1    | Arquitectura del Generador (DCGAN).....   | 101        |
| 6.4.2    | Arquitectura del Discriminador (DCGAN) .....  | 102        |
| 6.4.3    | Entrenamiento del sistema DCGAN .....   | 104        |
| 6.4.4    | Imágenes sintéticas obtenidas.....  | 104        |
| 6.5      | <b>Arquitectura del Clasificador</b> .....  | <b>106</b> |
| 6.6      | <b>Pruebas realizadas</b> .....   | <b>107</b> |
| 6.6.1    | Clasificación con la RNC (EM, CONTROLES) utilizando las imágenes de espesores originales.....                   | 108        |
| 6.6.2    | Clasificación con la RNC de las imágenes “filtradas” por Relieff.....   | 109        |
| 6.6.3    | Clasificación con la RNC de las imágenes por Relieff y utilizando GAN. ....                                     | 110        |
| 6.6.4    | Pruebas con el 50% de la base de datos. ....  | 111        |
| 6.6.5    | Clasificación con la RNC (EM, CONTROLES) utilizando las imágenes de espesores originales (50% BBDD). ....       | 111        |
| 6.6.6    | Clasificación con la RNC (EM, CONTROLES) utilizando las imágenes de espesores originales y GAN (50% BBDD). .... | 112        |
| 6.6.7    | Clasificación con la RNC (EM, CONTROLES) utilizando las imágenes filtradas con Relieff y GAN (50% BBDD).....    | 114        |
| 6.7      | <b>Conclusión de los resultados</b> .....   | <b>115</b> |
| <b>7</b> | <b>DISCUSIÓN</b> .....  | <b>117</b> |
| 7.1      | <b>Detección de las regiones más alteradas estructuralmente por la EM</b> .....                                 | <b>118</b> |
| 7.2      | <b>Aumento de datos</b> .....   | <b>122</b> |
| 7.3      | <b>Diagnóstico precoz de EM</b> .....   | <b>123</b> |
| 7.4      | <b>Limitaciones del estudio</b> .....   | <b>126</b> |
| <b>8</b> | <b>CONCLUSIONES Y TRABAJOS FUTUROS</b> .....  | <b>129</b> |
| 8.1      | <b>Conclusiones</b> .....   | <b>129</b> |
| 8.2      | <b>Trabajos futuros</b> .....   | <b>131</b> |



**9 REFERENCIAS ..... 135**



# 1 PRESENTACIÓN

El objetivo general de la presente tesis doctoral ha sido investigar el diagnóstico precoz de esclerosis múltiple analizando datos de espesores de la retina mediante técnicas avanzadas de procesamiento y clasificación de datos. La presente memoria se ha estructurado en los siguientes apartados:

- Introducción a la Esclerosis Múltiple.
- Estado del Arte.
- Objetivos e Hipótesis.
- Método.
- Resultados.
- Discusión.
- Conclusiones y Trabajos futuros.
- Referencias.



## 2 ESCLEROSIS MÚLTIPLE

### 2.1 Descripción. Aspectos históricos.

La Esclerosis Múltiple (EM) es una enfermedad inflamatoria del Sistema Nervioso Central (SNC), de etiología no suficientemente bien establecida hasta el momento, caracterizada por desmielinización, gliosis (proliferación de células de la glía), pérdida axonal y disfunción neurológica progresiva. En la EM se presenta inflamación, focos de desmielinización y neurodegeneración (daño estructural a nivel neuronal y axonal) en el cerebro y médula espinal, causando una afectación clínica gradual y progresiva de los pacientes que la padecen, con un curso clínico impredecible. Con frecuencia aparecen episodios de disfunción neurológica que duran días o semanas y se conocen como brotes, que suelen remitir parcial o totalmente sobre todo en las etapas iniciales de la enfermedad ([García Merino et al., 2017](#)).

La EM es considerada una enfermedad autoinmune, dado que las células T reconocen específicamente fragmentos de mielina del propio organismo como autoantígenos capaces de inducir una respuesta inmunológica e inflamatoria con la presencia de daño tisular agudo que

contribuye al desarrollo de lesiones del SNC. La respuesta inflamatoria genera desmielinización y daño axonal subsecuente (Cuevas-García, 2017).

Una de las posibles primeras descripciones de un caso de EM podría ser la religiosa holandesa Santa Lidwina de Schiedam (1380-1433), quién sufrió desde los 15 años trastornos de la marcha, dolores agudos, debilidad de las extremidades superiores, dificultad para deglutir (disfagia) y ceguera; sus síntomas neurológicos recurrentes e incapacitantes se desarrollaron durante más de 30 años (Medaer, 2009; Murray, 2009).

Sir Augustus d'Esté (1794-1848), nieto del rey Jorge III de Inglaterra, relata en un diario su situación clínica, que sugiere un proceso de esclerosis múltiple. A la edad de 28 años describe los primeros síntomas que se pueden corresponder con neuritis óptica; posteriormente describe otros síntomas como desequilibrio, ataxia y episodios de parestesias por debajo de la cintura (Murray, 2009; Landtblom et al., 2010).

La primera descripción clínica completa de la EM fue realizada en el año 1868 por el neurólogo francés Jean Martin Charcot (1825-1893), considerado el padre de la neurología moderna (Kumar et al., 2011; Palacios Sánchez, 2021), en una serie de lecciones pronunciadas en el Hospital de la Salpêtrière (París). En el mes de mayo de 1868 Charcot consideró que tenía suficientes evidencias, después del tratamiento y posterior fallecimiento de una mujer con problemas al hablar, temblores y movimientos de ojos anómalos, para anunciar en tres sesiones la anatomopatología (sexta lección), la sintomatología (séptima lección) y las diferentes formas clínicas, etiología y tratamiento (octava lección) de la esclerosis en placas (Zalc, 2018). Charcot estableció tres síntomas clínicos característicos de la EM (*tríada de Charcot*): disartria (pérdida de la capacidad de articular las palabras con normalidad), ataxia (falta de coordinación en los movimientos voluntarios) y nistagmo (movimiento involuntario, rápido y repetitivo de los ojos). Charcot ya estableció también la presencia de alteraciones cognitivas y emocionales, y que un amplio rango de alteraciones neuroconductuales suponían un desafío para los clínicos y una oportunidad para los investigadores. El déficit cognitivo es un problema importante que afecta a muchos pacientes con EM (desde déficits cognitivos sutiles a demencia franca, en relación con la magnitud de la pérdida neuronal de la enfermedad).

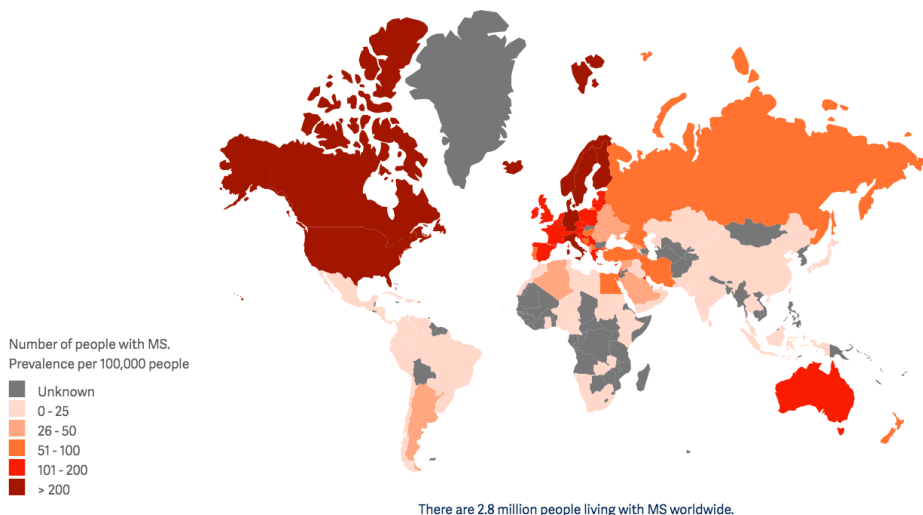
En el año 1878 Luis de Ranvier (1835-1922) descubrió la mielina (*Lecciones sobre histología del sistema nervioso*), capa que rodea las células nerviosas y que se encuentra dañada en personas con EM. En 1916, el patólogo escocés James Dawson (utilizando los avances conseguidos por Camillo Golgi y Santiago Ramón y Cajal) describió a nivel microscópico el daño de la mielina y la inflamación de los vasos sanguíneos en el cerebro en personas afectadas por EM. En 1933 Thomas Rivers comprobó que la EM no se trata de una enfermedad viral al reproducir los síntomas haciendo que el sistema inmunológico atacara a la mielina y estableció que la encefalomielitis alérgica experimental (EAE) es la forma animal de la enfermedad. En 1959, Philip Paterson comprobó que las células T están involucradas en el desarrollo de la EAE. En 1960 se detectó la presencia de células B en el líquido cefalorraquídeo de personas con EM. También en 1960 el neurólogo John Kurtzke desarrolló la escala *Expanded Disability Status Scale* (EDSS), para evaluar el grado de discapacidad y las partes del sistema nervioso central afectadas. En 1981 se utilizó por primera vez la resonancia magnética (RM) para identificar indicadores de EM, incluso en pacientes sin síntomas (Young et al., 1981).

En 1955 se adoptó la denominación definitiva del término Esclerosis Múltiple (nombres previamente utilizados fueron, entre otros: *la sclerose en plaques, la sclerose en plaques disseminées, cerebro-spinal sclerosis, disseminated sclerosis* – por ejemplo: *Prevalence of Disseminated Sclerosis*. R. S. Allison and J. H. D. Millar, 1954 – , etc.).

## 2.2 Epidemiología

Según el Atlas de EM (Federación Internacional de Esclerosis Múltiple - Atlas de EM – 3ª edición, septiembre de 2020) (FIEM, 2020) el número de personas en el mundo con EM es de 2,8 millones (prevalencia:  $36/10^5$ , 1 de cada 3000 personas) (Fig. 1).

La prevalencia media en Europa es de  $133/10^5$ , en el continente Americano  $112/10^5$ , en el Mediterráneo Oriental  $30/10^5$ , en el Sudoeste Asiático  $9/10^5$ , en África  $5/10^5$  y en el Pacífico Oriental  $5/10^5$ .



**Fig. 1.** Prevalencia de EM en el mundo (FIEM, 2020).

Como puede observarse, la prevalencia varía ampliamente a lo largo de las regiones del mundo. Los países con la prevalencia más elevada del mundo son San Marino ( $337/10^5$ ), Alemania ( $303/10^5$ ) y los Estados Unidos ( $288/10^5$ ).

Los valores más elevados de prevalencia de EM en el mundo se presentan en las islas Orkney (Norte de Escocia), con valores de  $402/10^5$ , siendo la prevalencia en Escocia de  $295/10^5$  (Visser et al., 2012). En Møre y Romsdal County (oeste de Noruega) la prevalencia es de  $335,8/10^5$ , a fecha de 1 enero 2018 (Willumsen et al., 2020), con un ratio mujer/hombre: F/M=2,3.

Durante décadas se asumió la existencia de un gradiente de la prevalencia en relación con la latitud (se observa que en Europa y Norte América los valores de prevalencia aumentan con la latitud), pero existen excepciones a la regla indicada (Simpson et al., 2011). Las causas que justifican el debilitamiento de estas variaciones podrían ser las mejoras higiénicas en poblaciones del sur, que han llevado a una menor infestación por helmintos y por tanto una reducción del efecto protector de los mismos, las infecciones más tardías frente a virus relacionados positivamente con el riesgo de EM como es el virus de Epstein-Barr (EBV) entre otros, y la disminución del gradiente norte-sur en cuanto a los niveles de vitamina D por cambios en el estilo de vida que implican menor exposición solar, reduciendo el efecto en



zonas del sur y con alimentos enriquecidos en vitamina D en zonas del norte ([López Lozano, 2019](#)).

Las poblaciones asiáticas tienen un 80% menos de riesgo de EM que las caucásicas; la latitud no parece ser un factor muy determinante en Asia para presentar un mayor riesgo de padecer EM ([G. X. Zhang et al., 2020](#)); en este estudio se estima una prevalencia en China de  $5,2/10^5$  en el año 2013. En otro trabajo ([Tian et al., 2020](#)) se indica que el valor de prevalencia, también en China, para niños es  $0,055/10^5$  y para adultos  $0,235/10^5$ , con variaciones norte-sur y este-oeste.

En otros países también se detecta la variación de la prevalencia con la latitud. Por ejemplo, en Australia, las personas que habitan en la región más meridional del país (y más lejos del ecuador), Tasmania, presentan casi el doble de probabilidades de desarrollar EM que las del estado septentrional de Queensland (139 cada 100000 habitantes en Tasmania en comparación con 75 cada 100000 en Queensland). En España también se cumple este fenómeno: la prevalencia es mayor en Orense, Santiago de Compostela y Ferrol. Sin embargo, en estudios realizados en Italia, parece que influye más la contaminación que el gradiente norte-sur ([Puthenparampil et al., 2021](#)).

### 2.2.1 Prevalencia en España

En España, la prevalencia global es de  $120/10^5$  (55 000 personas afectadas), por lo que nuestro país se incluye dentro de los países con una prevalencia media-alta ([FIEM, 2020](#)).

La [tabla 1](#) presenta valores de prevalencia en varias zonas de España, obtenidos en publicaciones recientes.

La ciudad de Orense presenta la mayor tasa de prevalencia de EM en la Península Ibérica ( $184,1/10^5$ ); como posibles causas se indican la presencia de gas radón y el déficit de vitamina D ([García Estévez et al., 2020](#)). La siguiente ciudad española en prevalencia es Santiago de Compostela. En cambio en determinadas regiones del Mediterráneo (San Vicente del Raspeig) los valores son más reducidos:  $111,9/10^5$ .

| <b>Tabla 1.</b> Ejemplos de valores de prevalencia de EM en España. |              |   |                      |
|---|--------------|---|----------------------|
| <b>UBICACIÓN</b>  | <b>FECHA</b> | <b>REFERENCIA</b>   | <b>PREVALENCIA</b>   |
| Comunidad Autónoma de Murcia  | 31/12/2010   | ( <a href="#">Candelieri-Merlicco et al., 2016</a> )  | 71,9/10 <sup>5</sup> |
| Ferrol  | 31/12/2015   | ( <a href="#">Llaneza-González, 2016</a> )  | 109/10 <sup>5</sup>  |
| Santiago de Compostela  | 31/12/2015   | ( <a href="#">Costa Arpín et al., 2020</a> )  | 152/10 <sup>5</sup>  |
| Orense  | 31/12/2016   | ( <a href="#">García Estévez et al., 2020</a> )<br>( <a href="#">Fraga González, 2018</a> ) | 184/10 <sup>5</sup>  |
| San Vicente del Raspeig (Alicante)                                  | 30/05/2017   | ( <a href="#">Perez-Carmona et al., 2019</a> )  | 102/10 <sup>5</sup>  |
| Zamora  | 6/6/2021     | ( <a href="#">Juanatey et al., 2021</a> )   | 98,8/10 <sup>5</sup> |

A modo de resumen, los estudios epidemiológicos llevados a cabo en España confirman que nuestro país es una región de prevalencia media-alta de EM a lo largo de su geografía, incluidas sus islas (Baleares y Canarias), donde las cifras más altas de prevalencia proceden de zonas con latitudes más altas ([Pérez Carmona, Fernández Jover and Pérez Sempere, 2019](#)).

### **Edad del diagnóstico de EM**

La media de edad del diagnóstico a nivel mundial es de 34 años, valor idéntico a la edad media en Europa (34 años) y en España (32 años) ([Fig. 2](#)) ([FIEM, 2020](#)). La esclerosis múltiple es la causa más común de discapacidad entre los adultos jóvenes, después de los accidentes de tráfico.

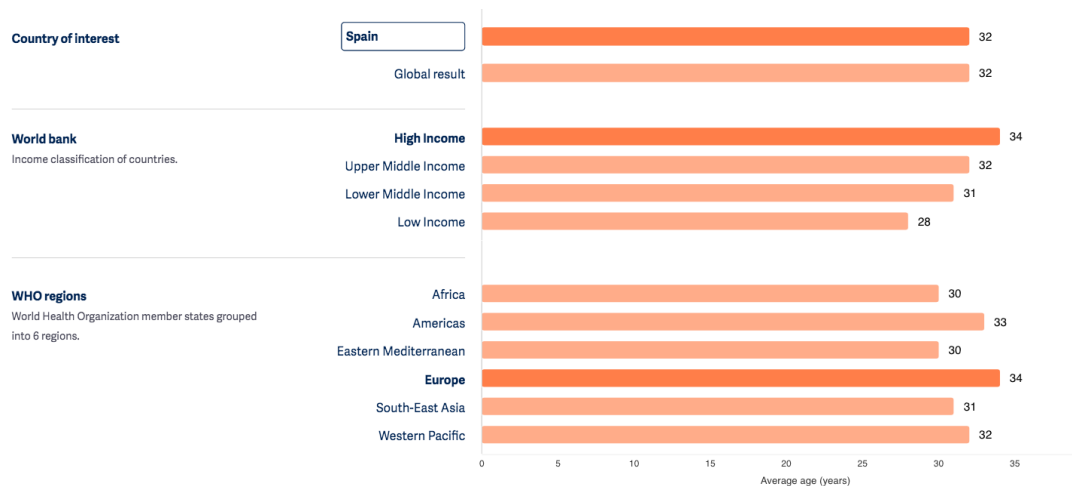


Fig. 2. Media de edad del diagnóstico de EM (FIEM, 2020).

## 2.3 Etiología y factores de riesgo

La causa de la enfermedad de EM es desconocida, aunque la hipótesis más aceptada es que está causada por una determinada predisposición genética del individuo (se han identificado al menos 233 alelos de genes, la mayoría relacionados con el sistema inmunitario; se estima que la susceptibilidad genética podría representar entre el 15% y el 50% del riesgo de padecer EM) y ciertos factores de comportamiento y ambientales, especialmente relacionados con la fase prenatal y primeros años de vida (Sabel et al., 2021).

### Factores genéticos

Según un estudio realizado por el Consorcio Internacional de Genética de EM (IMSGC) (Patsopoulos et al., 2019), en el que se analizaron datos de 47 429 pacientes y 68 374 sujetos de control, el mapa de la arquitectura genética de la EM incluye 200 variantes de susceptibilidad autosómicas al margen del complejo mayor de histocompatibilidad (*major histocompatibility complex*: MHC), una variante del cromosoma X, y 32 variantes del MHC extendido. El hecho de identificar una variante genética en el cromosoma X (las mujeres tienen dos cromosomas X y los hombres uno), podría ayudar a entender el motivo por el que esta enfermedad es más prevalente en el sexo femenino.

El haplotipo HLA-DRB1\*1501 es el marcador genético que se ha asociado con un riesgo tres veces mayor de padecer EM en caucásicos occidentales ([Schmidt, Williamson and Ashley-Koch, 2007](#)) ([Gujarro-Castro et al., 2016](#)).

### **Factores ambientales**

Estudios realizados sobre migraciones muestran que individuos menores de 15 años que se trasladaron desde zonas de elevado riesgo a zonas de bajo riesgo tienen menor probabilidad de adquirir EM que las personas que emigraron a edad más avanzada; esta evidencia sugiere que los factores ambientales incluyen en la adquisición de EM, tal como se comprueba en un estudio realizado en Noruega ([Berg-Hansen et al., 2015](#)). Se han investigado más de 40 factores ambientales (infecciones, vacunas, contaminación, etc.) y se consideran como los más relevantes que pueden contribuir a la aparición de EM la exposición al virus de Epstein-Barr, déficit de vitamina D, tabaco, obesidad y la contaminación ambiental; otro factor de riesgo, que se cumple en todo estudio de prevalencia, es pertenecer al sexo femenino.

### **Virus de Epstein-Barr**

Entre los factores que pueden influir en la aparición de EM se encuentra la infección por determinados virus ([Donati, 2020](#)), y aunque es probable que influyan diferentes variedades (virus de Epstein-Barr, virus herpes humano tipo 6, varicella-zoster virus, citomegalovirus, John Cunningham virus y retrovirus endógenos humanos ([Tarlinton et al., 2020](#))), el más estudiado es el virus de Epstein-Barr (virus herpes humano tipo 4: HHV4). El 90-95% de la población mundial está infectada (la primoinfección suele ser en la infancia y generalmente de forma asintomática) por este virus, que permanece latente en los linfocitos B, mientras que en pacientes EM el porcentaje es prácticamente el 100%.

Un estudio reciente que analiza más de 10 millones de miembros de la población militar de Estados Unidos identifica como principal causa de la EM al virus de Epstein-Barr ([Bjornevik et al., 2022](#)). Se analizaron muestras de sangre de 801 sujetos con EM y 1566 controles y se concluye que la infección aumenta por 32 veces la posibilidad de adquirir EM.

## **Vitamina D**

Una baja exposición de la radiación ultravioleta y en consecuencia, niveles bajos de vitamina D, especialmente en la fase gestacional y primeros años de vida, puede influir en la patogénesis de la enfermedad. La vitamina D actúa en la regulación de la respuesta inmune y en la diferenciación de las células del sistema inmunitario. La EM es más frecuente en personas del hemisferio Norte nacidas en el mes de abril y menos frecuente en los nacidos en los meses de octubre y noviembre (en el hemisferio Sur ocurre lo contrario) ([Dobson, Giovannoni and Ramagopalan, 2013](#)); este aspecto podría influir en el nivel de vitamina D adquirida en el entorno intrauterino. El nivel de vitamina D adquirido por la madre en la gestación podría influir en las posibilidades de adquirir EM por parte de los descendientes ([Jasper et al., 2020](#)). Sin embargo, no puede clarificarse exactamente el papel que puede tener la vitamina D en el riesgo de adquirir EM.

## **Consumo de tabaco**

Aunque los datos indican que el tabaquismo es un factor de riesgo para adquirir EM, no se conocen los mecanismos que justifican tal evidencia ([Rosso and Chitnis, 2020](#))([Arneth, 2020](#)). Los fumadores pueden tener hasta un 50% más de riesgo de adquirir EM que los sujetos no fumadores ([Hedström, 2019](#)). Incluso en fumadores pasivos se observa incremento del riesgo ([Hedström et al., 2011](#)). En pacientes con SCA (Síndrome Clínico Aislado) se ha detectado que el consumo de tabaco es un riesgo de conversión a EM ([van der Vuurst de Vries et al., 2018](#)). Ciertos resultados indican que el consumo de tabaco después de la aparición de la enfermedad, en su tipo EMPP (esclerosis múltiple primaria progresiva), empeora los síntomas de la misma ([Chow et al., 2021](#)).

## **Obesidad**

Se observa que el índice de masa corporal (IMC) elevado en la niñez y adolescencia se asocia con un mayor riesgo a desarrollar la enfermedad con posterioridad ([Biström et al., 2021](#)) ([Vandebergh and Goris, 2020](#)) ([Harroud et al., 2021](#)) ([Høglund et al., 2021](#)). El riesgo de adquirir EM o SCA es mayor en mujeres jóvenes (11-18 años) con sobrepeso ([Langer-Gould et al., 2013](#)).

## Contaminación ambiental

Estudios recientes realizados en Italia indican que la prevalencia de EM en este país no sigue un patrón en función del alejamiento del Ecuador, sino que son más influyentes los niveles de contaminación (Puthenparampil et al., 2021) y en particular las partículas de suspensión en el aire (Scartezzini et al., 2021). Existen más trabajos que inciden en esta posibilidad, en otras zonas geográficas, como (Bergamaschi et al., 2021), (Türk Börü et al., 2020) (Gerhardsson, Hou and Pettersson, 2021).

En otros trabajos se sugiere la influencia de la temperatura ambiente en el riesgo de desarrollar EM, al menos en mujeres, de tal modo que a mayor temperatura ambiente, menor riesgo de adquirir EM (Lam et al., 2020).

## Sexo femenino

Según los datos del Atlas de EM (3ª Edición), a nivel mundial el 70% de los pacientes con EM son mujeres (F/M=2,3); en Europa el porcentaje es del 69% (F/M=2,2) y en España del 75% (F/M=3) (Fig. 3).

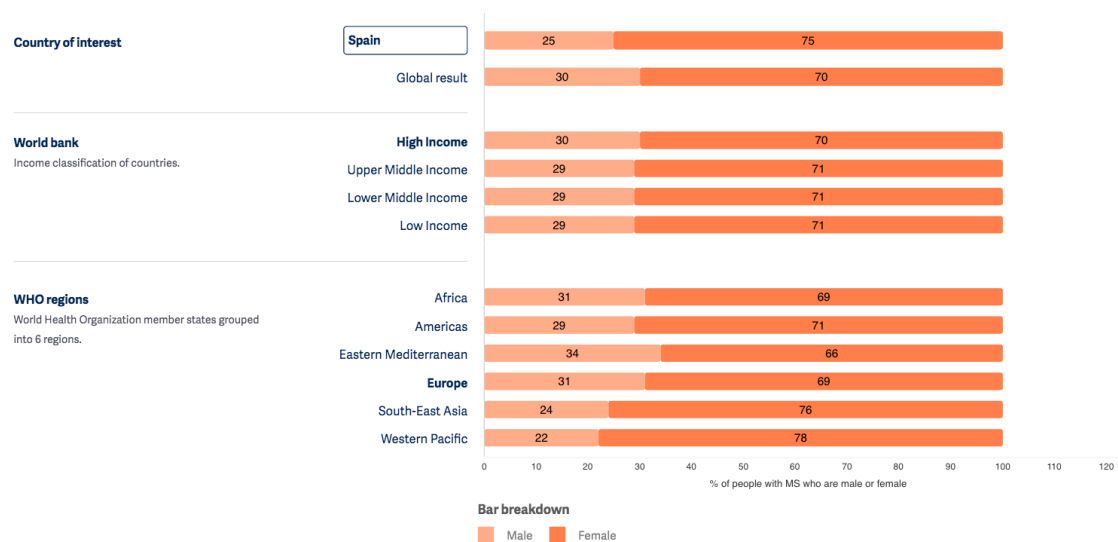


Fig. 3. Prevalencia de EM por sexos (FIEM, 2020).

La tabla 2 muestra resultados recientes sobre la relación F/M en diferentes estudios y ubicaciones geográficas.

| <b>Tabla 2.</b> Ejemplos de valores de ratio mujer/hombre de EM. |              |   |            |
|--|--------------|---|------------|
| <b>UBICACIÓN</b>   | <b>FECHA</b> | <b>REFERENCIA</b>                                       | <b>F/M</b> |
| Padua  | 31/12/2018   | (Scartezzini et al., 2021)                              | F/M=2,3    |
| Orense   | 31/12/ 2016  | (García Estévez et al., 2020)<br>(Fraga González, 2018) | F/M=2,19   |
| Santiago de Compostela   | 31/12/2015   | (Costa Arpín et al., 2020)                              | F/M=1,84   |
| Ferrol   | 31/12/2015   | (Llaneza-González, 2016)                                | F/M=2,5    |
| Scottish Highlands   |              | (Carod-Artal, 2021)                                     | F/M=3      |
| Norte de Portugal  | 2014         | (Branco et al., 2020)                                   | F/M=1,9    |
| Comunidad Autónoma de Murcia                                     | 31/12/2010   | (Candelieri-Merlicco et al., 2016)                      | F/M=2,64   |
| San Vicente del Raspeig (Alicante)                               | 31/12/2018   | (Perez-Carmona et al., 2019)                            | F/M=2,6    |
| Zamora   | 6/6/2021     | (Juanatey et al., 2021)                                 | F/M=2,42   |

No se conocen las razones que motivan la diferencia de riesgo entre hombres y mujeres, pero es probable que influyan las diferencias hormonales y genéticas, así como las diferencias en las exposiciones sociales, ambientales y de estilo de vida. En los últimos años se observa que se incrementa el ratio F/M (Houzen et al., 2018).

## 2.4 Tipos de EM

La clasificación fenotípica de la EM se establece en función del estado clínico del paciente y ha sido definida en (Lublin et al., 2014):

- **Síndrome Clínico Aislado (SCA).** Sería el primer episodio de disfunción neurológica de un paciente. La duración del evento debe ser mayor de 24 horas, con ausencia de fiebre y de procesos infecciosos o encefalopatía (Miller, Chard and Ciccarelli, 2012). Debe tener un curso aislado en el tiempo (monofásico) y en el espacio (monofocal); sin embargo, actualmente no existe una prueba que por sí sola confirme un primer ataque clínico de EM (López-Gómez et al., 2021). En (Ahlbrecht et al., 2016) se informa que 30 de 58 pacientes (52%) con SCA desarrollaron EMRR en el plazo de 1 año. En otro trabajo con 1047 casos de

SCA, en 4,31 años convirtieron a EM 623 pacientes (Kuhle et al., 2015). La conversión desde SCA a EM en un corto período de tiempo se asocia con un peor pronóstico y un alto grado de discapacidad (López-Gómez et al., 2021).

- **Esclerosis Múltiple Remitente-Recurrente (EMRR).** Se presentan brotes que pueden durar días, semanas o meses. Es el tipo de EM más frecuente y aproximadamente el 85% de los pacientes son inicialmente diagnosticados con este tipo (FIEM, 2020).
- **Esclerosis Múltiple Primaria Progresiva (EMPP).** La aparición de los síntomas se produce de forma progresiva, especialmente los relacionados con la habilidad de caminar y la fuerza motora. Un 12% de los pacientes padecen este tipo de EM (FIEM, 2020).
- **Esclerosis Múltiple Secundaria Progresiva (EMSP):** en la EMSP se asiste a una acumulación progresiva de discapacidad tras un curso inicial recidivante. Se distingue de EMPP porque inicialmente se han producido una serie de brotes. Hasta el 80% de los pacientes con EMRR convierten a EMSP en un plazo de 20 años (FIEM, 2020).

Como posible fase previa a la EM se describe:

- **Síndrome Radiológico Aislado (SRA):** Pacientes con lesiones típicas de EM (sugieren desmielinización inflamatoria) encontradas incidentalmente en RM realizadas por otro tipo de patología (Okuda et al., 2009). Se estima que este síndrome afecta al 0,1% de la población (estudio realizado en Västmanland (Suecia), población: 259 000 personas) (Forslin et al., 2016) y al 0,02% de una población de 5238 niños (6-16 años) (de Mol et al., 2021) En la actualidad el SRA no se puede considerar parte de la EM, aunque un porcentaje de estos pacientes evolucionaran a SCA, EMRR o EMPP (Barboza et al., 2021). Aproximadamente una tercera parte de pacientes SRA son diagnosticados con EM en los próximos 5 años (Okuda et al., 2014). El adelgazamiento de pRNFL (capa de fibras nerviosas de la retina peripapilar) se identifica como un factor de riesgo de conversión a EM (Aly et al., 2020).

También se realiza una clasificación de los enfermos con EM desde una perspectiva transversal: **formas activas** vs. **formas no activas** (en brote o fuera de brote: los fenómenos



inflamatorios de la enfermedad pueden encontrarse en curso o ausentes en un momento dado) y como **formas con progresión** vs. **formas sin progresión** (los fenómenos neurodegenerativos -presumiblemente responsables de la progresión de la discapacidad- pueden estar actuando o no actuando durante un periodo de tiempo dado).

## 2.5 Diagnóstico

Los criterios de diagnóstico de EM han evolucionado a lo largo del tiempo en función de los conocimientos adquiridos sobre la enfermedad. Como primer criterio diagnóstico podría considerarse la tríada de Charcot: disartria, ataxia y nistagmo; se trata de una combinación muy poco específica que puede ser relacionada prácticamente con cualquier lesión cerebral, y en el año 1868 no permitía discriminar entre EM y sífilis. Posteriormente, en el año 1906, Marburg propuso otra tríada, basada en los signos de Uhtoff, ausencia de reflejos abdominales y signos del tracto piramidal (Gafson, Giovannoni and Hawkes, 2012).

En la (Fig. 4) se presentan los diferentes criterios de diagnóstico de EM utilizados en los últimos años.

- **Allison and Millar** (1954): Sydney Allinson y Harold Millard establecieron los “*Criterios clínicos para el diagnóstico de Esclerosis Múltiple*”. Diferenciaron tres formas: esclerosis diseminada temprana, esclerosis diseminada probable y esclerosis diseminada posible (Allison and Millar, 1954).
- **Schumacher** y colaboradores de la Universidad de Vermont, establecieron en 1965 criterios para el diagnóstico clínico de la EM en base a seis características: anormalidad objetiva en el examen neurológico, evidencia de dos o más lesiones separadas en el sistema nervioso, afección de la sustancia blanca, compromiso del neuroeje, comienzo entre los 10 y los 50 años, signos y síntomas que no se explican mejor por otra causa (Schumacher et al., 1965).



Fig. 4. Evolución temporal de los criterios de diagnóstico de EM.

- **Poser et al.**, en el año 1983 dividieron el diagnóstico de EM en dos categorías apoyadas en el cuadro clínico y/o en el resultado del laboratorio: EM definitiva y EM probable. Introdujeron los resultados de la técnica recién descrita de electroforesis de las proteínas del LCR, precursora de las bandas oligoclonales. Establecieron asimismo los principios de diseminación en tiempo y espacio que siguen siendo fundamentales para el diagnóstico de EM (Poser et al., 1983).
- Los criterios de **McDonald** fueron inicialmente propuestos en (McDonald et al., 2001) y han tenido varias revisiones (Polman et al., 2005)(Polman et al., 2011)(Alan J Thompson et al., 2018). El objetivo de la última revisión es mejorar la sensibilidad, sin reducir significativamente la especificidad, buscando un diagnóstico más precoz. Para un diagnóstico de EM se deben cumplir las siguientes condiciones, evaluadas por un clínico con experiencia en EM con apoyo de imágenes y otras pruebas:

- a. Existencia de al menos dos áreas o lesiones de desmielinización que aparezcan en dos zonas distintas (*diseminación en el espacio*) y separadas en el tiempo (*diseminación en el tiempo*).
- b. Exclusión de otras patologías mediante pruebas diagnósticas complementarias (potenciales evocados, presencia de bandas oligoclonales en el LCR, etc.), para asegurarse que no hay ninguna otra explicación para los síntomas que experimenta el paciente.

Se definen nuevas formas de establecer la diseminación en el tiempo y en el espacio:

- a. Si se encuentran bandas oligoclonales (proteínas que se asocian con la inflamación) en el análisis de líquido cefalorraquídeo, no hace falta demostrar la diseminación de las lesiones en el tiempo.
- b. Tanto las lesiones, detectadas en resonancia magnética, que provocan síntomas como las que no lo hacen, se pueden considerar iguales para valorar si están separadas en el tiempo o en el espacio. Quedan excluidas de este cambio las lesiones en el nervio óptico en personas que tienen neuritis óptica.
- c. Se añade un área cerebral (lesiones corticales) a las regiones que pueden considerarse zonas diferentes en cuanto al criterio de diseminación en el espacio.

## 2.6 Biomarcadores de EM

Un biomarcador es una característica que puede medirse y evaluarse objetivamente como un indicador de procesos biológicos normales, procesos patogénicos o respuestas farmacológicas a la intervención terapéutica (Puntmann, 2009). El diagnóstico de EM generalmente es un proceso largo que involucra varias pruebas invasivas, como resonancia magnética o punción

lumbar para obtener líquido cefalorraquídeo para su análisis, ya que al día de hoy no existe ningún biomarcador concluyente para el diagnóstico de la enfermedad.

La situación ideal sería disponer de un biomarcador de EM no invasivo, con capacidad de un diagnóstico fiable y precoz, con lo que sería posible el inicio del tratamiento en las primeras fases de la enfermedad, minimizando su impacto y en consecuencia, mejorando la calidad de vida de los pacientes. Los **Tratamientos Modificadores de la Enfermedad** (TME) actúan en la fase inflamatoria y en menor grado, en la fase neurodegenerativa (daño en las estructuras neuronales y axonales), evitando los daños permanentes del sistema nervioso central.

La investigación de biomarcadores de EM que permitan un diagnóstico precoz y una evaluación objetiva del tratamiento es una prioridad si se quiere que los pacientes se beneficien de una terapia adecuada y eficaz lo antes posible. La aparición de los TME's eficaces supone un desafío para diagnosticar lo antes posible porque el uso de dichos tratamientos ha contribuido a mejorar la longevidad y a reducir las tasas tanto de empeoramiento como de desarrollo de esclerosis múltiple progresiva secundaria (Alan J. Thompson et al., 2018).

La finalidad del inicio temprano del tratamiento es evitar la producción de lesiones irreversibles del SNC e intentar prevenir la progresión de la discapacidad (García Merino et al., 2017). Estudios recientes en una población noruega indican que tratamientos tempranos con medicamentos de alta eficacia en EM son eficaces para disminuir el avance de la discapacidad en un margen temporal de 2 años (Simonsen et al., 2021).

Utilizando datos de 11871 pacientes de la base de datos BMSD (*Big Multiple Sclerosis Data*, <https://bigmsdata.org/>), se llega a la conclusión que las TME's deben iniciarse a los 1,2 años del inicio de la enfermedad, para reducir el riesgo de discapacidad acumulada a largo plazo (Iaffaldano et al., 2021). La intervención farmacológica sobre pacientes con SCA previene la conversión a EM (Al-Namaeh, 2021). Según (Hartung, Meuth and Thompson, 2021), actualmente es indiscutible que el inicio temprano de un TME supone un gran beneficio para los pacientes tanto a corto como a largo plazo. Además la eficacia de los tratamientos disminuye con la edad de los pacientes, hasta el punto que en promedio dejan de ser efectivos más allá de los 53 años de edad (Weideman et al., 2017).

El retraso en el diagnóstico desde el inicio de los síntomas puede oscilar entre 7 ([Mobasheri et al., 2020](#)) y 30 meses ([Patti et al., 2021](#)). Adicionalmente los errores de diagnóstico son relativamente frecuentes, principalmente porque muchos síntomas clínicos imitan la EM. Los síndromes identificados incorrectamente como típicos de la EM incluyen mielopatía transversa completa, vómitos/náuseas/hipo intratables y neuritis óptica bilateral/neuritis óptica unilateral con mala recuperación visual ([Solomon et al., 2021](#)). Por ejemplo, ([Kaisey et al., 2019](#)) reportan que el 18 % de los nuevos pacientes con EM en dos clínicas determinadas estaban mal diagnosticados, mientras que ([Midaglia et al., 2021](#)) detectan diagnósticos erróneos en 8 de 112 casos (7,1%).

Aunque al día de hoy los criterios de McDonald declaran que no hay evidencias suficientes para incluir las pruebas de OCT como biomarcadores de EM, se considera como altamente prioritario su investigación ([Alan J Thompson et al., 2018](#)). En ([Villoslada, Sanchez-Dalmau and Galetta, 2020](#)) se indica que la OCT puede tener un papel relevante en la confirmación de un diagnóstico certero de EM.

Métodos avanzados de análisis de señales e imágenes y técnicas de inteligencia artificial, pueden ser de utilidad en diagnóstico (especialmente en las primeras fases de las enfermedades y combinados con datos clínicos), seguimiento y evaluación del tratamiento ([Tăuțan, Ionescu and Santarnecchi, 2021](#)).



## 3 ESTADO DEL ARTE

### 3.1 Inteligencia Artificial

El concepto de **Inteligencia Artificial (IA)** abarca aquellas tareas realizadas por un ordenador que habitualmente requieren capacidades humanas inteligentes, incluyendo métodos basados en reglas y algoritmos. El “**High Level Expert Group on Artificial Intelligence**” propone la siguiente definición ([High Level Expert Group on Artificial Intelligence, 2018](#)): *“Los sistemas de inteligencia artificial (IA) son sistemas software (y posiblemente también hardware) diseñados por humanos que, dado un objetivo complejo, actúan en la dimensión física o digital percibiendo su entorno mediante la adquisición de datos estructurados y no estructurados, interpretando los mismos, razonando sobre el conocimiento, o procesando la información, derivada de estos datos y decidiendo la mejor acción o acciones a realizar para lograr el objetivo dado. Los sistemas de IA pueden utilizar reglas simbólicas o aprender un modelo numérico, y también pueden adaptar su comportamiento analizando cómo se ve afectado el entorno por sus acciones anteriores”*.

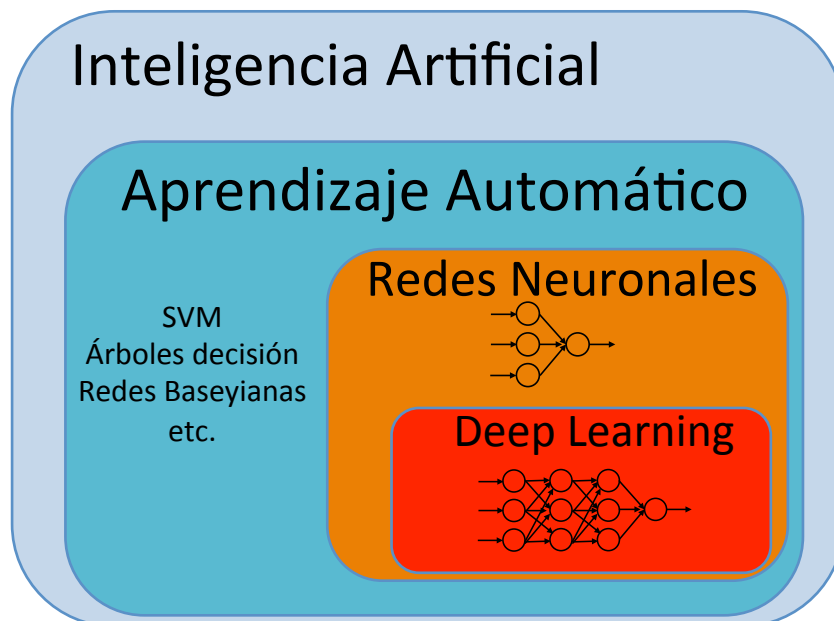


Fig. 5. Ámbito de la Inteligencia Artificial.

El **Aprendizaje Automático** es un subconjunto dentro de la IA (Fig. 5), y se puede definir como el conjunto de métodos y algoritmos que permiten que los ordenadores encuentren soluciones a determinados problemas mediante el análisis automático de ejemplos del mundo real, sin necesidad de una programación específica para cada tipo de problema (aprenden en base a la experiencia). Dentro de este conjunto se incluyen las **Redes Neuronales** (RN), que intentan simular el comportamiento del cerebro humano combinando la respuesta de varias unidades sencillas con capacidad computacional, que previamente han sido entrenadas (aprendizaje supervisado, no supervisado, por refuerzo) mediante ejemplos. Los modelos de redes neuronales más utilizados son el perceptrón multicapa y las redes de base radial. En el caso concreto del análisis de imágenes, las redes neuronales tienen a su entrada determinadas características de las imágenes.

En el **Aprendizaje Profundo** (Deep Learning: DL) se utilizan diferentes modelos de redes neuronales, con varias capas de procesamiento, lo que puede permitir la solución a problemas más complejos. A diferencia de las RN's, que utilizan características de las imágenes a procesar, en DL se utilizan directamente las imágenes, y estos modelos obtienen internamente las características más adecuadas para resolver el problema planteado. Son modelos que generalmente tienen varias capas de procesamiento, incluyendo entre otras, operaciones de



convolución, dando lugar a las redes neuronales convolucionales. En una definición alternativa, IBM considera como deep learning a toda red neuronal con más de tres capas (IBM, 2022).

### 3.2 Inteligencia artificial en EM

En una búsqueda bibliográfica realizada por (Vázquez-Marrufo et al., 2021) se observó que la aplicación de las técnicas de aprendizaje automático en la EM se concentra en cuatro categorías:

- 1) clasificación de subtipos de pacientes dentro de la enfermedad;
- 2) diagnóstico del paciente frente a controles sanos u otras enfermedades;
- 3) predicción de la evolución o de la respuesta a intervenciones terapéuticas;
- 4) otros enfoques, como indicadores de los efectos de la medicación, análisis de la discapacidad motora, etc.

En relación a los trabajos enfocados al diagnóstico de la enfermedad se resaltan las siguientes revisiones, de reciente publicación:

- *“Artificial intelligence in the diagnosis of Multiple Sclerosis: a systematic review”*, (Nabizadeh et al., 2022). En esta revisión se identifican 38 estudios entre los años 2009-2021 (y un estudio del año 1996) que aplican técnicas de IA para el diagnóstico. En 21 trabajos se utilizaron imágenes de RM, en 6 OCT, en 6 marcadores de suero y fluido cerebroespinal, en 3 se realiza el análisis de los movimientos de los sujetos y también existen trabajos que analizan la respiración y potenciales evocados.
- *“Machine Learning Approaches in Study of Multiple Sclerosis Disease Through Magnetic Resonance Images”*, (Moazami et al., 2021), está centrada en artículos que utilizan inteligencia artificial para el análisis de imágenes de resonancia magnética.
- *“Applications of deep learning techniques for automated multiple sclerosis detection using magnetic resonance imaging: A review”*, (Shoeibi et al., 2021). También en este caso el estudio se dedica a los trabajos que utilizan imágenes de RM.

- “Emerging deep learning techniques using magnetic resonance imaging data applied in multiple sclerosis and clinical isolated syndrome patients (Review)”, (Kontopodis et al., 2021). Se trata de otra revisión de trabajos que utilizan aprendizaje profundo para tratamiento de imágenes de resonancia magnética.

Analizando los trabajos citados, y haciendo una búsqueda bibliográfica propia, se resaltan los artículos que estudian la vía visual mediante alguna de las técnicas que abarca la inteligencia artificial, relativos al diagnóstico de la EM (Tabla 3).

| <b>Tabla 3.</b> Trabajos de diagnóstico de EM analizando la vía visual mediante IA.  |   |   |
|--|---|---|
| <b>Título</b>  | <b>Referencia</b>                                     | <b>Características</b>  |
| Neural networks to identify multiple sclerosis with optical coherence tomography   | (Garcia-Martin et al., 2013)                          | Pacientes EMRR<br>Duración enfermedad: 9,2 años.<br>Perceptrón multicapa.   |
| Swept source optical coherence tomography to early detect multiple sclerosis disease. The use of machine learning techniques | (Pérez Del Palomar et al., 2019)                      | Pacientes EMRR<br>Duración enfermedad: 7,12 años.<br>Árboles de decisión, SMV, etc.   |
| Machine learning in diagnosis and disability prediction of multiple sclerosis using optical coherence tomography             | (Montolío et al., 2021)                               | Diagnóstico en pacientes en fases avanzadas (10,15 años de media). Análisis de la capa RNFL y clasificación con una combinación de árboles de decisión. Precisión: 87,7%. |
| Análisis de mfVEP.   | Grupo de Investigación de Ingeniería Biomédica (UAH). | Se comentan en los siguientes apartados.  |
| Análisis de mfERG.   | Grupo de Investigación de Ingeniería Biomédica (UAH). | Se comentan en los siguientes apartados.  |
| Computer-Aided Diagnosis of Multiple Sclerosis Using a Support Vector Machine and Optical Coherence Tomography Features      | (Cavaliere et al., 2019)                              | Pacientes en fase avanzada de la enfermedad: 15,28 años.<br>Se obtiene datos ETDRS;<br>clasificador: SVM.   |

|   |                              |  |
|---|------------------------------|--|
| Early diagnosis of multiple sclerosis by OCT analysis using Cohen's d method and a neural network as classifier     | (Garcia-Martin et al., 2021) | Pacientes EMRR de diagnóstico reciente. Clasificadores: SVM, red neuronal              |
| Diagnóstico de esclerosis múltiple mediante aprendizaje automático usando datos de tomografía de coherencia óptica. | (Cavaliere-Ballesta, 2022)   | Pacientes EMRR diagnóstico reciente. Clasificadores: KNN, red neuronal, deep learning. |

Como puede observarse, el número de trabajos que realizan un análisis de la vía visual mediante técnicas de inteligencia artificial para el diagnóstico de EM es muy reducido, predominando soluciones que utilizan información estructural de la retina.

Es destacable que en la búsqueda realizada no se ha encontrado ningún trabajo en el que se aplique inteligencia artificial para el análisis de imágenes de OCTA (angiografía por OCT) en esclerosis múltiple, obviando los estudios que utilizan inteligencia artificial para obtener características de imágenes de OCTA: análisis de la calidad general de la imagen, segmentación de vasos sanguíneos, diferenciación entre venas y arterias, etc.

### 3.3 La vía visual

La retina y el cerebro derivan del neuroectodermo en el desarrollo embrionario y por tanto, la neuro-retina se considera una prolongación del cerebro (sistema nervioso central: SNC) (Kashani et al., 2021). La investigación de las neuropatologías oculares puede aportar información sobre distintos aspectos de la neurotransmisión, la neurofisiología o sobre los mecanismos moleculares y/o genéticos implicados en la muerte celular, la respuesta de las células gliales, etc., que son comunes en diferentes enfermedades del SNC. En esta línea, enfermedades como Alzheimer, Parkinson (Chrysou, Jansonius and van Laar, 2019), trastorno bipolar (Sánchez-Morla et al., 2021) o la enfermedad de Huntington provocan alteraciones en el funcionamiento, espesor y vascularidad de la retina (Kashani et al., 2021).

En aquellos estudios que analizan la vía visual para el diagnóstico de EM, se puede hacer una división entre trabajos que utilizan **información funcional** (generalmente potenciales evocados) y aquellos que utilizan **información estructural** (medidas de espesores de

estructuras de la retina y/o vascularidad, en ambos casos obtenidos mediante OCT); evidentemente existen trabajos que utilizan ambas alternativas.

### 3.4 Estudios de EM con información funcional de la vía visual

Los potenciales evocados visuales permiten obtener información sobre el funcionamiento de la vía visual. Se consideran en este análisis trabajos en los que se han utilizado **potenciales evocados visuales multifocales (mfVEP)** y **electrorretinografía multifocal (mfERG)**, debido a que estas técnicas por un lado son más novedosas que los potenciales evocados de campo completo y por otro lado, la cantidad de información que aportan es mucho mayor, por lo que es conveniente el uso de técnicas avanzadas de inteligencia artificial para su procesamiento y clasificación.

#### Diagnóstico de EM a partir del análisis de registros de mfVEP

La técnica de potenciales evocados visuales multifocales (mfVEP) se basa en los estudios de estimulación multifocal propuesta por (Baseler et al., 1994). Esta técnica posibilita el estudio topográfico de diferentes zonas del campo visual, ya que es posible obtener la respuesta individual de diferentes sectores. La respuesta es registrada posicionando electrodos sobre el cráneo, y representa una medida objetiva y reproducible del funcionamiento de la vía visual completa, desde la mácula, los fotorreceptores, las células bipolares y ganglionares, hasta el córtex occipital.

Existe una relación significativa entre la amplitud de los registros mfVEP y el grado de severidad de pacientes con EM evaluados mediante la escala EDSS (Escala Expandida del Estado de Discapacidad), lo que sugiere que estas amplitudes son un biomarcador de la pérdida axonal (Blanco et al., 2014). Las señales mfVEP se caracterizan por tener una baja relación señal/ruido y porque su morfología no tiene una clara definición, por lo que es conveniente aplicar técnicas de tratamiento digital de señal y clasificación para su interpretación. Con esta finalidad, en (Castillo et al., 2015) se propone un método de medida de la energía de estas señales denominado *porcentaje de energía*, y se comprueba su utilidad para identificar sujetos (SCA, SRA) en riesgo de conversión a EM. Las señales mfVEP pueden ser

analizadas con diferentes técnicas, como filtrado de Prony ([Fernández et al., 2015](#)) o descomposición en modo empírico (EMD) ([De Santiago et al., 2018](#)), para aumentar su capacidad diagnóstica.

En ([de Santiago et al., 2019](#)) se analizan señales mfVEP y las características obtenidas (*singular spectrum analysis*) permiten un diagnóstico mediante un clasificador jerárquico K-NN, entre sujetos de control, sujetos SRA, SCA y pacientes EM (precisión=0,95).

En un trabajo reciente se utilizan señales mfVEP y un clasificador RUSBoost para estudiar la conversión de pacientes SRA a EM ([Miguel et al., 2021](#)); los mejores índices de conversión detectados en este trabajo son la relación señal/ruido de las señales y un parámetro obtenido de una transformación wavelet.

En la revisión realizada por ([Zafeiropoulos et al., 2021](#)) se concluye que las pruebas de mfVEP son útiles para detectar anomalías en pacientes con neuritis óptica y EM; además permiten controlar la progresión de las lesiones (remielinización, atrofia). Las señales mfVEP tienen una buena correlación con los potenciales evocados visuales convencionales, la perimetría automatizada estándar, la tomografía de coherencia óptica y la resonancia magnética.

En ([Klistorner et al., 2022](#)) se propone un método para la automatización del proceso de interpretación de señales mfVEP utilizando redes neuronales profundas (ResNet-50 y VGG16), que facilitará su uso como biomarcador de EM en ensayos clínicos.

### **Diagnóstico de EM a partir del análisis de registros de mfERG**

Mediante el electroretinograma multifocal (mfERG) es posible obtener la respuesta de un gran número de regiones de la retina ante un estímulo luminoso ([Sutter and Tran, 1992](#)). Los parámetros habitualmente analizados en los registros obtenidos son sus amplitudes y latencias; en otros casos se utiliza la transformada wavelet continua ([Miguel-Jiménez et al., 2015](#)) para el diagnóstico de glaucoma o se extraen determinados parámetros de la señal (amplitudes, latencias, pendientes) y se clasifican mediante una red neuronal (función de base radial) ([Boquete et al., 2012](#)). En ([Boquete et al., 2019](#)) se propone un nuevo método para la medida de la energía de las señales mfERG y se comprueba que el mismo mejora la capacidad

discriminante frente a los métodos tradicionales de amplitud y latencia para el diagnóstico de pacientes con EM. Realizando la descomposición en modo empírico (*empirical mode decomposition*: EMD) de las señales mfERG también es posible conseguir una mejora adicional en el diagnóstico (de Santiago et al., 2020).

En (López-Dorado et al., 2021) se fusiona dos métodos de análisis de características obtenidas del mfERG, el primero basado en el análisis de los registros mediante la descomposición en modo empírico (de Santiago et al., 2020) y el segundo utilizando la transformada wavelet continua; una vez seleccionadas las características, se utiliza una máquina de vector soporte, obteniendo una precisión de 0,95 sobre una base de datos de 15 pacientes y 6 sujetos de control.

También se ha demostrado la utilidad de estas señales electrofisiológicas para el seguimiento de pacientes con tratamientos modificadores de la enfermedad, como fingolimod (Barbano et al., 2021).

### 3.5 Estructura de la retina

La retina se divide en las siguientes 10 capas:

1. **Epitelio pigmentario de la retina** (*Retinal Pigment Epithelium*: RPE), es la capa más externa de la retina, formada por células cúbicas que no son neuronas. Esta capa está separada de la coroides por la membrana de Bruch.
2. Capa de las **células fotorreceptoras** (*Outer Segments*: OC), en la que se encuentran los segmentos externos de los fotorreceptores (conos y bastones).
3. **Capa limitante externa** (*External Limiting Membrane*), se producen las uniones intercelulares entre las células fotorreceptoras y las células de Müller.
4. **Capa nuclear o granular externa** (*Outer Nuclear Layer*: ONL), se ubican los segmentos internos de los fotorreceptores, sus núcleos celulares.

5. **Capa plexiforme externa** (*Outer Plexiform Layer: OPL*), es la región en la que se produce la conexión sináptica entre las células fotorreceptoras y las células bipolares.
6. **Capa nuclear interna** (*Inner Nuclear Layer: INL*), formada por los núcleos celulares de las células bipolares, las células horizontales y las células amacrinas.
7. **Capa plexiforme interna** (*Inner Plexiform Layer: IPL*), es la región de conexión sináptica entre células bipolares, amacrinas y ganglionares.
8. **Capa de las células ganglionares** (*Ganglion Cell Layer: GCL*), está formada por los núcleos de las células ganglionares; la mayoría de estas células se encuentran en la mácula ([Curcio and Allen, 1990](#)). Permite visualizar el grado de degeneración neuronal.
9. **Capa de fibras nerviosas de la retina** (*Retinal Nerve Fiber Layer: RNFL*), está formada en un 82% por los axones no mielinizados de las células ganglionares, que al unirse en la papila forman el nervio óptico. Por lo tanto, su análisis permite valorar la integridad o el daño axonal.
10. **Membrana limitante interna** (*Internal Limiting Membrane: ILM*), separa la retina del humor vítreo.

### 3.6 Diagnóstico de EM mediante información estructural de la retina obtenida mediante OCT

#### Tomografía de coherencia óptica

Mediante la técnica de tomografía de coherencia óptica (OCT) es posible obtener de forma no invasiva información sobre los espesores de diferentes capas de la retina o de la vascularidad de la misma (OCTA: angiografía por OCT). La técnica fue desarrollada a principios de la década de los 90 ([Huang et al., 1991](#)). El funcionamiento se basa en la emisión de un haz de luz y el estudio de las propiedades de la energía reflejada en los cambios de los índices de refracción

de las diferentes estructuras a las que se aplica la señal y comparándolas con un haz de referencia de propiedades conocidas.

La medida puntual de la profundidad de cada una de las estructuras se denomina scan A (medida en sentido axial); realizando la medida de varios puntos en línea se obtiene un scan B, y es la base para la formación de una imagen de espesores.

A nivel tecnológico se pueden identificar los siguientes hitos en el desarrollo de los sistemas de OCT, ordenados cronológicamente:

- **OCT en el dominio del tiempo (TD-OCT).** La primera generación utilizaba para su funcionamiento un sistema mecánico de posicionamiento y el análisis de las señales se realizaba en el dominio del tiempo. La velocidad de medición de estos primeros equipos comerciales era de 400 A-scans por segundo (año 2002) ([Kostanyan et al., 2020](#)) y permitían resoluciones axiales entre 10-15  $\mu\text{m}$ .
- **OCT en el dominio de la frecuencia (SD-OCT).** Esta generación de equipos realizan el procesado de las señales mediante la transformada de Fourier, evitando de este modo los movimientos mecánicos y con ello, aumentando la velocidad de adquisición y permite obtener velocidades de 20 000 – 100 000 A-scans por segundo ([Drexler et al., 2001](#)), con resoluciones axiales entre 3-5  $\mu\text{m}$  funcionando con longitudes de onda de  $\sim 800$  nm. Una segunda generación dentro de los sistemas SD-OCT utiliza fuentes de iluminación basadas en semiconductores, con fuentes de luz de longitud de onda variable: tecnología de fuente de barrido (*Swept-source*: SS-OCT) ([Fercher et al., 1995](#)) ([Chinn, Swanson and Fujimoto, 1997](#)). La longitud de onda de la señal emitida está centrada aproximadamente en 1  $\mu\text{m}$  (margen de barrido de aproximadamente 100 nm) ([Kishi, 2016](#)) y se obtienen velocidades de 100 000 - 200 000 A-scans/sg, con resoluciones axiales entre 6-8  $\mu\text{m}$  ([Laíns et al., 2021](#)). Actualmente se ensayan prototipos que alcanzan frecuencias de A-scan de hasta 1 MHz ([Seong et al., 2021](#)) y otra línea de investigación que ha obtenido los primeros prototipos consiste en la integración de los elementos ópticos de un sistema OCT en un circuito integrado ([Rank et al., 2022](#)), reduciendo costes y tamaños de los equipos y posibilitando su aplicación en otras necesidades médicas ([Song et al., 2021](#)).



Los equipos SD-OCT trabajan generalmente con longitudes de onda de 840 nm, mientras que en los equipos SS-OCT la longitud de onda central típicamente es de 1040-1060 nm, lo que supone una mayor capacidad de penetración en los tejidos, permitiendo imágenes de la capa coroidea (Copete et al., 2014) y por otro lado, al ser longitudes de onda no visibles, facilitan la colaboración de los pacientes (Laíns et al., 2021).

Además de la tecnología utilizada para la emisión y recepción de la información luminosa, las prestaciones de los equipos de OCT dependen de los algoritmos de segmentación de las estructuras de la retina que tienen implementados. Cada fabricante implementa su propia versión, y la existencia de diferentes métodos de funcionamiento y de algoritmos de segmentación dificulta la comparación de resultados.

Como el número de estructuras retinianas que pueden ser medidas es elevado, y dentro de cada una se pueden analizar los espesores de diferentes regiones (por ejemplo, valores medios de las regiones definidas por la plantilla ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study), medidas circulares, etc.), es conveniente identificar para cada tipo de patología, la estructura/capa y dentro de la misma, la región, con mayor capacidad discriminante. Afortunadamente, ciertos equipos comerciales de SS-OCT permiten exportar los datos de todas las medidas realizadas (generalmente una región rectangular), con lo que es posible investigar nuevos métodos de análisis y clasificación de estas medidas, con independencia de la información dada al personal clínico.

El espesor de la capa RNFL puede ser evaluado en la mácula (utilizando la plantilla ETDRS: mRNFL) o alrededor de la cabeza del nervio óptico (exploración pRNFL: RNFL peripapilar). La frontera entre la capa GCL y la capa IPL no es fácilmente distinguible, por este motivo generalmente se combina el espesor de ambas (capa de células ganglionares y capa plexiforme interna: *ganglion cell-inner plexiform layer*): GCIPL: GCL+IPL. La capacidad para distinguir las diferentes capas depende del equipo de adquisición y del software de segmentación empleado.

## OCT en el diagnóstico de EM

En el año 1999 se comprobó mediante OCT que existe una reducción significativa en el espesor de la capa RNFL (capa de fibras nerviosas de la retina) en pacientes con EM en relación con sujetos de control (Parisi et al., 1999). Los avances posteriores se han adquirido en parte debido a la mejora de los equipos de OCT.

La mayoría de los trabajos obtienen conclusiones relativas a las variaciones de la capa RNFL y en la capa GCIPL (células ganglionares-capax plexiforme interna). Se comentan a continuación algunos de los resultados disponibles, relativos a pacientes que no han tenido neuritis óptica; como puede observarse las conclusiones no siempre son coincidentes debido principalmente a las características de los pacientes analizados y a los diferentes métodos usados para la adquisición de los registros.

Los espesores pRNFL disminuyen en pacientes con EMRR, incluso aquellos que no han tenido episodios previos de neuritis óptica (Klistorner et al., 2014), pero este efecto no se aprecia en algunos trabajos con pacientes de diagnóstico reciente (Pietroboni et al., 2019) o pacientes con SCA (Knier et al., 2016). En estudios longitudinales se estima que la reducción del espesor pRNFL en pacientes con EM es de 0,5–1,5  $\mu\text{m}$  por año (aproximadamente 3-10 más rápido que en sujetos de control) (Petzold et al., 2010) (Balk et al., 2016) (García-Martin et al., 2017); de acuerdo a esta información, es difícil obtener un diagnóstico precoz de EM en base a esta medida.

Dentro de las medidas peripapilares de la RNFL (pRNFL), en algunos trabajos se identifica el sector temporal (pRNFL-T) como un biomarcador de los niveles de discapacidad física y cognitiva de los pacientes (EMRR, EMSP, EMPP) (Birkeldh et al., 2017); en este trabajo también se identifica adelgazamiento significativo en la zona macular de la capa CGL (mGCL).

En (Seitz et al., 2018) no se detectan diferencias entre sujetos de control y pacientes EMRR en los espesores de mRNFL y GCIPL.

En otro trabajo ([Cellerino et al., 2021](#)) se observa que el espesor pRNFL y el GCIPL es menor en pacientes EMPP que en pacientes EMRR.

También se observa disminución de espesores en GCIPL (capa de células ganglionares y capa plexiforme interna), tanto en pacientes SCA y EM, en ambos casos sin NO previa. Tomando medidas en la fóvea, la reducción del espesor es de 0,9  $\mu\text{m}$  en dos años, aproximadamente el doble que en sujetos de control ([Balk et al., 2016](#)).

A modo de resumen, en el metaanálisis de ([Petzold et al., 2017](#)) en el cual se analizaron datos de 1667 ojos (pacientes EM con NO: EMNO), 4109 ojos (pacientes EM sin NO: EMSNO) y 1697 ojos de sujetos de control sanos, se encontró un adelgazamiento significativo del pRNFL (EMNO = 20,10  $\mu\text{m}$ , EMSNO = 7,41  $\mu\text{m}$ ), en mRNFL (EMNO = 6,18  $\mu\text{m}$ , EMSNO = 2,15  $\mu\text{m}$ ) y en mGCIPL (EMNO = 16,42  $\mu\text{m}$ , EMSNO = 6,31  $\mu\text{m}$ ).

En la revisión de ([Alonso, Gonzalez-Moron and Garcea, 2018](#)) se concluye que está claro que el RNFL y el mGGL se ven afectados por la EM y están relacionados con parámetros clínicos y paraclínicos: discapacidad física, trastornos cognitivos, así como atrofia cerebral en la RM.

En definitiva, un buen número de estudios han explorado las ventajas de la tecnología OCT para que se convierta en un biomarcador válido para el estudio de EM ([Petzold et al., 2017](#)) ([Britze, Pihl-Jensen and Frederiksen, 2017](#)) ([Alonso, Gonzalez-Moron and Garcea, 2018](#)) ([Cavaliere et al., 2019](#)) ([Garcia-Martin et al., 2021](#)) de tal forma que al día de hoy es una línea activa de investigación, utilizando tanto medidas de espesores como de vascularidad (OCTA).

El hecho de que los equipos de adquisición OCT entreguen datos en otros formatos (por ejemplo, una rejilla de 45x60 puntos), facilita la búsqueda de biomarcadores de EM más allá de la exploración peripapilar o los protocolos de exploración macular (ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study). Asimismo, estos procesos de adelgazamiento no son específicos de la EM, ya que están presentes en otras enfermedades, por lo tanto deben ser interpretados dentro de las circunstancias de cada paciente. Además pueden influir otras variables, como la edad: por ejemplo, el grosor medio global normal del pRNFL es de  $\sim 105 \mu\text{m}$ . con una pérdida fisiológica estimada debida a la edad de aproximadamente 0,017% por año a partir de los 18

años, lo que equivale a una pérdida de 10 a 20  $\mu\text{m}$  en un período de 60 años ([Kanamori et al., 2003](#)).

### 3.6.1 Diagnóstico precoz de EM mediante OCT

La detección de EM en sus primeras fases, a través del análisis de las alteraciones de los espesores de la retina, es un reto que generalmente requiere del uso de técnicas de tratamiento de imágenes y de herramientas avanzadas de clasificación.

En el trabajo de ([Knier et al., 2017](#)) con pacientes con EMRR en una fase temprana de la enfermedad (duración de la enfermedad: 1 mes, sin historia de NO, EDSS = 1), se identificó el adelgazamiento de la estructura GCIPL como un factor de riesgo independiente para el empeoramiento confirmado de la discapacidad.

Al contrario ([Novakova et al., 2018](#)) no encontraron diferencias significativas en RNFL y el volumen macular cuando se comparan con los sujetos de control, en una cohorte de 4 sujetos con SCA y 93 con EM (duración de la enfermedad: 0,2 años de media, rango: 0-1,5 años); en esta publicación no se informa sobre el método de adquisición de los registros OCT.

También en pacientes EMRR de diagnóstico reciente (duración de la enfermedad:  $9 \pm 13$  meses, EDSS=2,0 [1,0-3,0]) y haciendo un análisis de la plantilla ETDRS, ([Pietroboni et al., 2019](#)) encontraron una reducción significativa de los espesores de las zonas maculares de las capas GCL ( $p = 0,0003$ ), RNFL ( $p = 0,0009$ ) e IPL ( $p = 0,0049$ ). También observaron una tendencia al adelgazamiento en los espesores de pRNFL y de T-pRNFL (sector temporal del protocolo pRNFL) que, en ese momento del registro de datos, no alcanzó significación estadística. Además, el adelgazamiento en mCIPL y en pRNFL correlacionaron ( $p < 0,005$ ) con la reducción del volumen de la corteza occipital-parietal.

En ([García-Martin et al., 2021](#)) se dispone de una base de datos con pacientes de reciente diagnóstico (duración de la enfermedad (media  $\pm$  desviación):  $7,35 \pm 1,95$  meses); se tienen medidas de espesores en una rejilla de 45x65 puntos en 6 estructuras de la retina. Mediante la distancia de Cohen se identifican las tres estructuras más alteradas por la enfermedad

(retina completa, GCL+ y GCL++); dentro de cada una de estas estructuras también se identifican las regiones de forma arbitraria con mayor capacidad discriminante y por último, se implementa un clasificador automático (red neuronal feed-forward, 1 capa oculta con 10 neuronas), que obtiene una precisión del 0,97.

Recientemente, en la tesis doctoral ([Cavaliere-Ballesta, 2022](#)) se han investigado diferentes técnicas de procesamiento de imágenes de espesores de OCT y de clasificadores automáticos (clasificador vecinos más próximos, perceptrón multicapa, SVM, redes convoluciones, volumétricas) obteniendo resultados perfectos en el diagnóstico EM versus controles.

### 3.6.2 Estudios de OCT en posibles formas previas de EM

Otra línea de investigación consiste en el estudio de pacientes con Síndrome Radiológico Aislado o Síndrome Clínico Aislado. En un estudio de 15 pacientes SRA (30 ojos) se detecta neurodegeneración retinal en la región papilomacular en esta fase de posible EM, lo que podría ser una señal para la prognosis de estos pacientes ([Vural et al., 2018](#)). También el adelgazamiento de pRNFL (capa de fibras nerviosas de la retina peripapilar) en pacientes con SRA se identifica como un factor de riesgo de conversión a EM ([Aly et al., 2020](#)).

El adelgazamiento de determinadas capas de la retina se produce en pacientes con SCA, incluso aunque no hayan tenido neuritis óptica ([Oberwahrenbrock et al., 2013](#)). Estas medidas (GCIPL) obtenidas en pacientes con SCA pueden servir para predecir la evolución de la enfermedad ([Zimmermann et al., 2018](#)).

Es posible identificar cambios en la estructura de la neuro-retina en las primeras fases de la enfermedad, y pueden aportar información importante sobre los procesos neurodegenerativos e inflamatorios que ocurren en el SNC ([Pisa et al., 2021](#)). En pacientes SCA se detectan asimetrías entre ambos ojos y en los espesores de pRNFL y GCIPL.

### 3.7 Conclusión

En este capítulo se han presentado los conocimientos previos disponibles para permitir elaborar los objetivos y la hipótesis de trabajo de esta tesis doctoral.

La aplicación de técnicas de inteligencia artificial y en particular de aprendizaje profundo para el diagnóstico de EM en las fases iniciales de la enfermedad es necesaria para detectar los primeros cambios sutiles en la estructura retiniana, pero sin embargo el número de trabajos en esta línea de investigación es muy reducido.

## 4 OBJETIVOS E HIPÓTESIS

### 4.1 Objetivos

Los actuales criterios de McDonald para el diagnóstico de esclerosis múltiple indican que las evidencias actualmente disponibles para la utilización de parámetros obtenidos mediante OCT son todavía insuficientes para ser incluidos en el diagnóstico de esta enfermedad.

El objetivo general de este trabajo es avanzar en las técnicas de análisis y clasificación de registros de espesores de diferentes estructuras de la retina obtenidos mediante la tecnología SS-OCT, para evaluar su capacidad diagnóstica de pacientes con EM de reciente diagnóstico.

Se proponen los siguientes objetivos parciales:

- Desarrollo de métodos de tratamiento de las imágenes de espesores de las estructuras de la retina que permitan identificar la información con mayor capacidad discriminante.

- Investigar clasificadores basados en redes neuronales convolucionales.
- Investigar técnicas de *data augmentation*, utilizando Redes Generativas Antagónicas, para realizar un entrenamiento adecuado de las redes neuronales convolucionales.
- Proponer futuras líneas de investigación.

## 4.2 Hipótesis

El análisis de imágenes de espesores de la retina, obtenidas con equipos SS-OCT, mediante algoritmos de tratamiento digital de imágenes para determinar la información con mayor capacidad discriminante, y su clasificación mediante redes neuronales convolucionales, entrenadas con datos sintéticos generados con Redes Generativas Antagónicas, puede contribuir al diagnóstico precoz de esclerosis múltiple, propiciando la aplicación clínica de sistemas de ayuda al diagnóstico.



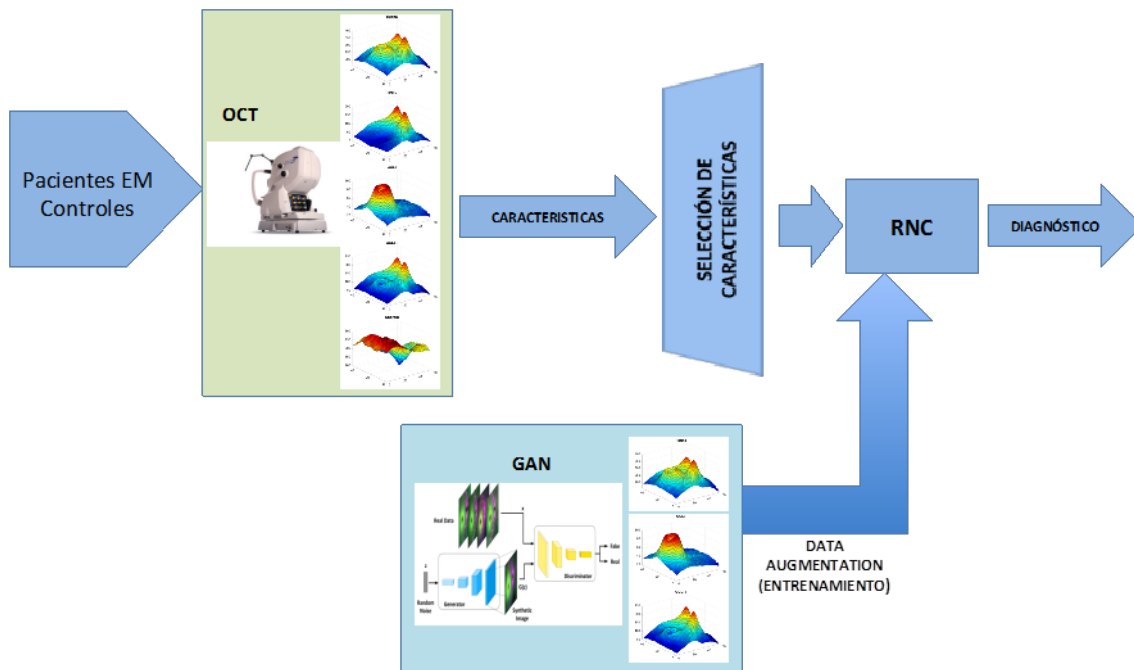
## 5 MÉTODO

### 5.1 Introducción

Se describe en este capítulo el diagrama de bloques general del sistema de diagnóstico implementado y cada una de las herramientas que han permitido su implementación. Se estructura en los siguientes apartados:

- Diagrama general.
- Método de selección de pacientes y controles.
- Obtención de OCT.
- Técnicas generales para selección de características.
- Redes neuronales convolucionales.
- Métodos de aumento de datos.
- Proceso de validación del clasificador.
- Métodos estadísticos.

## 5.2 Diagrama general



**Fig. 6.** Diagrama general del sistema propuesto.

En la Fig. 6 se muestra el diagrama general de bloques del método implementado. Se identifican las siguientes fases:

- 1.- Selección de pacientes con EM de reciente diagnóstico y sujetos de control. Obtención de registros SS-OCT.
- 2.- Obtención de características de las imágenes de espesores registradas mediante SS-OCT.
- 3.- Selección de las características con mayor capacidad diagnóstica (controles vs. EM).
4. – Generación de imágenes sintéticas (*data augmentation*) para el entrenamiento de la red neuronal convolutiva (RNC).
- 5.- Entrenamiento de la RNC y validación de la clasificación (diagnóstico), en diferentes configuraciones.

### 5.3 Sujetos participantes

La selección de pacientes y controles, el estudio clínico y la adquisición de los registros de OCT ha sido realizada en el Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza. El estudio cuenta con la aprobación del Comité Ético del hospital, se han seguido los protocolos recogidos en la declaración de Helsinki y los participantes ratificaron su consentimiento por escrito.

La valoración neurológica, realizada por un neurólogo especialista en EM, permitió obtener la siguiente información en los pacientes:

- Diagnóstico de EM de acuerdo a los criterios de McDonald ([Polman et al., 2011](#)).
- Tiempo de evolución de la enfermedad desde su diagnóstico.
- Presencia de brotes agudos de EM.
- Presencia de episodios previos de neuritis óptica.
- Valoración del fenotipo de EM (remitente-recurrente, primaria progresiva, y secundaria progresiva) y presencia de brotes de neuritis óptica.
- Puntuación de la disfunción neurológica mediante la escala Expanded Disability Status Scale (EDSS) ([Kurtzke, 1983](#)). Esta escala permite valorar el grado de discapacidad de un paciente en un rango entre 0 (examen neurológico normal) y 10 (fallecimiento debido a EM), con incrementos de 0,5 unidades.
- Puntuación en la escala visual EDSS (en base a los resultados de optotipo de Snellen y campo visual con evaluación de los 30 grados centrales).
- Tratamiento recibido.

Mediante la exploración oftalmológica se obtuvieron las siguientes variables:

- Agudeza visual (AV), medida con optotipo de Snellen.
- Mejor agudeza visual corregida (MAVC), medida con optotipo ETDRS a los contrastes: 100%, 2,50% y 1,25%.
- Medición de la CSV (visión de la sensibilidad al contraste) utilizando los test de Pelli-Robson y CSV-1000E (3, 6, 9 y 12 ciclos por grado).

- Evaluación de la visión cromática utilizando el programa Vision color recorder, que incluyó los tests de Farnsworth 15D y Lanthony 15D.
- Perimetría automatizada para la exploración del campo visual (Humphrey Field Analyzer) con una estrategia SITA Standard (programa 30-2).
- Evaluación del fondo de ojo (evaluación del aspecto de la cabeza del nervio óptico).
- Evaluación de la motilidad ocular y de los reflejos pupilares.
- Examen del segmento anterior.
- Medición de la presión intraocular mediante tonometría de aplanación (Goldmann).
- Test de función visual mediante la unidad multifuncional de análisis de la visión Monpack One (Metrovision, Francia).
- Examen fundoscópico con el dispositivo Topcon ID10 (Topcon corporation, Tokyo, Japan).
- Tomografía de coherencia óptica (OCT) con el dispositivo Triton SS-OCT (Topcon, Tokyo, Japan).

### **Criterios de exclusión**

No se han incluido en el estudio aquellos sujetos que cumplieran alguna de las siguientes condiciones:

- Enfermedad ocular concomitante.
- Patologías sistémicas que puedan afectar el sistema visual (diabetes, etc.).
- Trauma ocular previo.
- Terapia con láser.
- Parámetros morfométricos de disco óptico sugestivos de glaucoma crónico subclínico (relación copa a disco  $\geq 0,5$ ).
- Error refractivo  $>$  de  $\pm 5$  dioptrías (D).
- Longitud axial  $< 21$  o  $> 25$  mm.
- Presión intraocular PIO  $> 20$  mmHg o antecedentes de neuritis óptica.
- Presencia de un brote activo de EM en los últimos 6 meses.

## 5.4 Registros OCT

Los registros de OCT se han adquirido con un equipo de tomografía de coherencia óptica de barrido modelo Topcon DRI (Deep Range Imaging) OCT Triton Swept Source OCT: SS-OCT (Topcon, Japón). El valor medio de la longitud de onda utilizado es de 1050 nm, ancho espectral de 100 nm, con velocidad de escaneo de 100 000 A-scans/s y una resolución axial de 8  $\mu$ m. El protocolo 3D WIDE de exploración consiste en una rejilla con 45x60 puntos de medida para cada una de las estructuras exploradas que abarca el área macular y la cabeza del nervio óptico (zona peripapilar), cubriendo una superficie de 9 mm de alto x 12 mm de ancho.

El equipo presenta una escala con el índice de calidad de la imagen (*signal strength index: SSI*), donde SSI=0 indica una imagen de muy baja calidad y SSI=100 indica que se ha adquirido una imagen de excelente calidad. En el estudio solamente se han utilizado imágenes con SSI > 55. Todas las adquisiciones han sido realizadas por un mismo operador con amplia experiencia y que desconocía el diagnóstico de los sujetos.

El operador evaluó las exploraciones para comprobar que cumplían los criterios de control de calidad consensuados y validados por humanos (OSCAR-IB) (Petzold, Albrecht, et al., 2021) para la OCT y los criterios incorporados en las directrices de notificación de OCT (APOSTEL) (Cruz-Herranz et al., 2016).

Las estructuras segmentadas para cada ojo son las siguientes (Fig. 7):

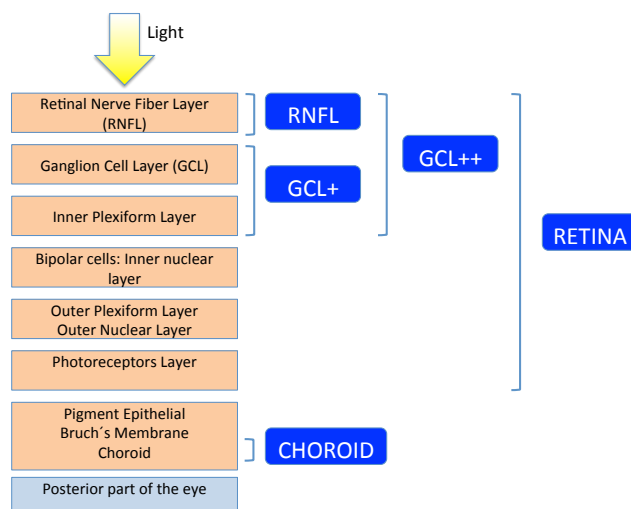
**Espesor de la RNFL** (Retinal Nerve Fiber Layer): desde la ILM (Membrana limitante interna) hasta el límite interno de la capa de células ganglionares.

**Espesor de la retina completa:** desde la membrana limitante interna hasta el límite entre el epitelio pigmentario y la capa de fotorreceptores.

**Espesor GCL+:** desde el límite interno de la capa de células ganglionares hasta el límite externo de la IPL (capa plexiforme interna).

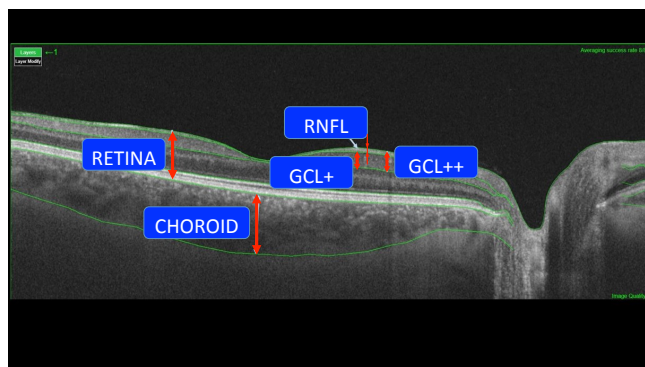
**Espesor GCL++:** desde la ILM hasta la línea IPL/INL, englobando así tanto la RNFL como la capa de células ganglionares.

**Espesor coroides:** desde la membrana de Bruch hasta la superficie escleral de la coroides.



**Fig. 7.** Esquema de las estructuras analizadas; relación con las capas de la retina.

El equipo de adquisición OCT implementa sus propios algoritmos de segmentación de las capas analizadas (Topcon Advanced Boundary Software®, versión v 10.1.3.43469). Se visualiza en la [Fig. 8](#) un ejemplo del resultado de segmentación automática realizada por el equipo SS-OCT.



**Fig. 8.** Ejemplo de segmentación automática de las estructuras de la retina.

## 5.5 Obtención de características

El equipo permite exportar los datos (45x60) de espesor de cada una de las estructuras segmentadas para su posterior visualización y/o análisis. Como se ha indicado, el protocolo 3D WIDE de exploración consiste en una rejilla con 45x60 puntos de medida para cada una de las estructuras exploradas que abarca el área macular y la cabeza del nervio óptico, cubriendo una

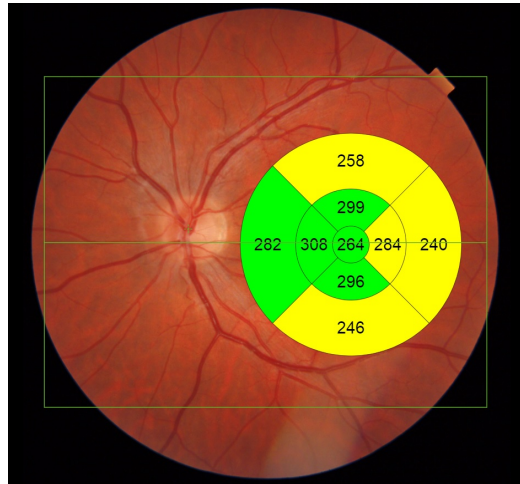
superficie de 9 mm de alto x 12 mm de ancho. Por lo tanto, las características analizadas son cada uno de los espesores obtenidos (punto a punto) y en las 5 estructuras de la retina disponibles.

## 5.6 Selección de características

La siguiente fase denominada Selección de Características (también podría denominarse *Análisis de Relevancia*, *Selección de Atributos* o *Reducción de Dimensionalidad*), tiene como finalidad obtener un subconjunto de las características iniciales que permita un resultado óptimo en la clasificación; considerando que cada uno de los píxels con la medida de un espesor es una característica, esta etapa realizará una selección de aquellos que contribuyen de manera efectiva al diagnóstico (pacientes vs. controles), para ser utilizados como entrada al clasificador automático.

Los equipos de medición de espesores de estructuras de la retina basados en OCT entregan la información en diferentes modalidades, generalmente adaptadas para dar a los médicos la información más adecuada para las patologías consultadas. Por ejemplo, se suele dividir el área macular explorada en 9 regiones definidas por la tabla del Estudio de Retinopatía Diabética de Tratamiento Temprano (ETDRS): el círculo foveal central (diámetro = 1 mm), el círculo parafoveal (diámetro = 3 mm) y el círculo perifoveal (diámetro = 6 mm). La región parafoveal y las regiones perifoveales (círculos interior y exterior, respectivamente) se subdividen en subcampos superior, inferior, temporal y nasal (Fig. 9).

Sin embargo en nuestro caso disponemos de las medidas de espesores en una rejilla de 45x60 puntos o píxels en cada una de las estructuras retinianas analizadas, lo que conlleva una mayor precisión y por otro lado, un mayor número de variables.



**Fig. 9.** Regiones de medida definidas por la tabla ETDRS.

La finalidad de este proceso es seleccionar un subconjunto de las variables disponibles de tal manera que el rendimiento del clasificador mejore, aumentando su fiabilidad y reduciendo los tiempos de procesamiento. Los métodos de selección de características o variables más interesantes, con la consiguiente reducción de la dimensión del vector de entrada al clasificador en un proceso de toma de decisiones, se pueden dividir en las siguientes categorías (Chandrashekar and Sahin, 2014)(Almugren and Alshamlan, 2019):

**Filtrado:** Según este enfoque, la ordenación de las variables y la reducción de la dimensión se realiza en función de características intrínsecas de cada una de las variables (varianza, información mutua, Chi cuadrado, capacidad discriminante (Bommert *et al.*, 2020), etc.) o incluso teniendo en cuenta la opinión del experto médico que evalúa la idoneidad de determinadas características con respecto a la neuroanatomía de la enfermedad (Ferranti, Krane and Craft, 2017). En definitiva, se realiza un análisis de las propiedades de las variables disponibles, sin tener en cuenta el clasificador utilizado. Ejemplos son P-valor, análisis discriminante de Fisher (Gu, Li and Han, 2012), AUC, tamaño del efecto, Relief, etc. Evidentemente estos métodos no son capaces de detectar las variables redundantes ni de valorar las interacciones entre las mismas, pero en principio la selección realizada será la más adecuada con independencia del clasificador utilizado.

**Wrapper (envoltura):** La selección se realiza teniendo en cuenta conjuntamente el comportamiento del vector de características y el clasificador utilizado, resumido en la



matriz de confusión u otra métrica que permita evaluar su comportamiento. Se puede indicar que el clasificador implementa el proceso de selección de características en su proceso de entrenamiento. Generalmente obtiene mejores resultados que los métodos de filtrado, pero necesitando un mayor tiempo de cómputo y la selección de variables está asociada a un clasificador específico.

**Híbridos:** Estos métodos utilizan una primera fase muy rápida, utilizando una aproximación por filtrado, seguida de una segunda donde se afina la lista de atributos en base al resultado de la clasificación (método de envoltura).

En [\(Tadist et al., 2019\)](#) se presenta otra taxonomía de métodos de selección de características, identificando 6 tipos: filtrado, envoltura, embebido, híbrido, conjunto e integrador, pero en todo caso resaltan que los más utilizados son los tres primeros.

En este trabajo se ha optado por la opción de filtrado, y se han analizado las siguientes opciones:

- **P-valor:** Consideramos que este método, aunque de uso muy extendido en medicina, no es suficientemente flexible, debido a que generalmente se requiere la realización de varios tests consecutivos: determinar si la muestra de valores tiene distribución normal y realización de un tests paramétrico o no paramétrico. Además últimamente existe una controversia sobre el uso de este índice [\(Nuzzo, 2014; Amaral and Line, 2021\)](#), hasta el punto que en alguna publicación se considera que no debe ser utilizado para la toma de decisiones clínicas [\(Basran, Palma and Baldock, 2021\)](#).
- Utilizar como métrica de evaluación de la capacidad discriminante de una variable el **área bajo la curva ROC** [\(DeLong, DeLong and Clarke-Pearson, 1988\)](#) [\(Morin et al., 1998; Faraggi and Reiser, 2002; Lasko et al., 2005; Nakamura et al., 2011\)](#). Se trata de una prueba no paramétrica, y por lo tanto, a nuestro entender, relativamente flexible y ampliamente utilizada.
- **Métodos de medida del tamaño del efecto**, como pueden ser la distancia  $d$  de Cohen [\(Cohen, 1962\)](#),  $g$  de Hedges [\(Hedges, 1981\)](#) y  $\Delta$  de Glass, que pueden ser aplicados en

distribuciones normales y con varianzas iguales. El coeficiente o delta de Cliff es un método no paramétrico, y por lo tanto puede utilizarse en distribuciones no normales (Cliff, 1993).

- En (García, Luengo and Herrera, 2016) se presentan otras opciones, como pueden ser **análisis de componentes principales, mínima redundancia-máxima relevancia (mRMR)**, etc.

Los métodos indicados permiten evaluar la capacidad discriminante de las variables una a una. También es posible utilizar métodos que permiten realizar un ranking de la capacidad discriminante de un conjunto de variables; además en algunos casos es posible tener en cuenta la correlación entre variables facilitando la eliminación de variables redundantes. En esta línea, **Relief** (Kira and Rendell, 1992) es un algoritmo de selección de características entre varias variables que fija la relevancia de cada una de ellas en base a una medida de distancia con las clases de salida. El algoritmo otorga a cada variable analizada un peso ( $W$ ) en el rango  $(-1,+1)$ , de tal modo que valores más elevados indican una mayor capacidad discriminante.

El pseudocódigo básico del algoritmo Relief es (Urbanowicz et al., 2018):

*Definiciones:*

*a: número de atributos o variables (dimensión del vector de características).*

*n: número de instancias de entrenamiento (vectores de características).*

*m: número de casos seleccionados aleatoriamente entre los  $n$  vectores de características.*

*Inicializar los pesos de todas las variables o características  $W(A)=0$ ;*

*for  $i=1$  to  $m$*

*Selección aleatoria de un vector de características  $R(i)$ .*

*Encontrar el vector más cercano de la misma clase:  $H$ .*

*Encontrar el vector más cercano de la clase contraria:  $M$ .*

*For  $A=1$  to  $a$*

$$W(A) = W(A) - \text{diff}(A, R_i, H)/m + \text{diff}(A, R_i, M)/m$$

*End for*

*End for*

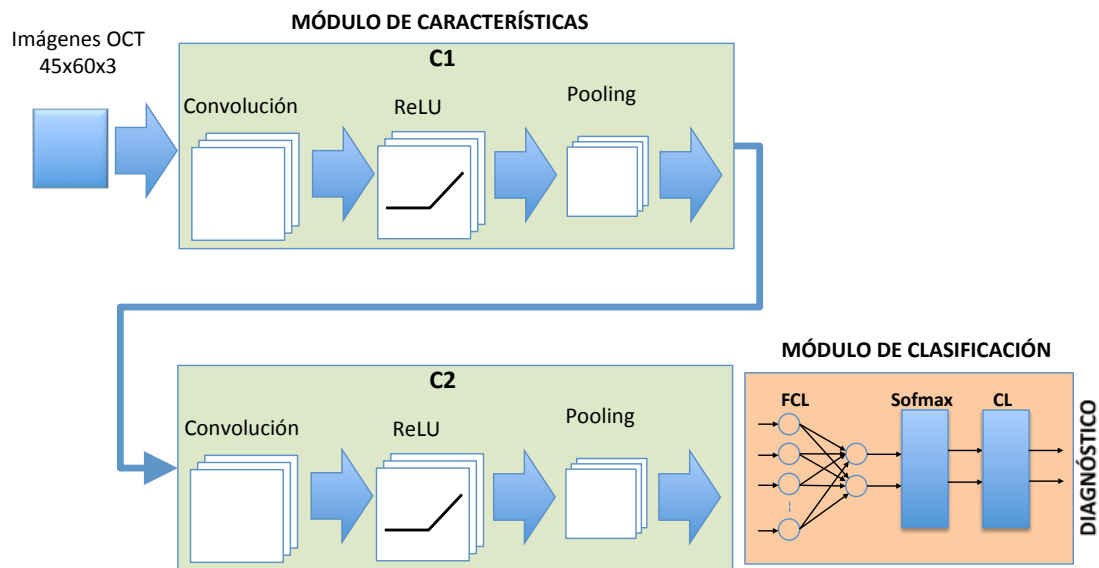
La función  $diff()$  se define como:

$$diff(A, I_1, I_2) = \frac{|\text{valor}(A, I_1) - \text{valor}(A, I_2)|}{\max(A) - \min(A)} \quad (1)$$

El algoritmo original está limitado a solamente dos clases y al uso de un sólo vecino más próximo. La versión denominada **Relieff** (Kononenko, 1994) amplía el algoritmo original a más de dos clases y a más vecinos próximos, por lo tanto será el método utilizado en este trabajo.

## 5.7 Redes neuronales convolucionales

La aplicación de redes neuronales convolucionales (RNC) en sistemas de ayuda al diagnóstico en EM ha tenido un gran incremento en los últimos años, en la mayoría de los casos analizando imágenes médicas, como RM (Resonancia Magnética) (Rocca et al., 2021), (McKinley et al., 2020) (Nair et al., 2020), (Maggi et al., 2020). Se presenta en la Fig. 10 la arquitectura de una RNC.



**Fig. 10.** Arquitectura de la RNC utilizada como clasificador.

La selección como clasificador de una red neuronal convolucional se debe a que el número de parámetros ajustables es relativamente reducido en comparación con otras opciones, como

*DenseNet* (> 0,8 M), *GoogleNet* (7 M), *ResNet18* (11,7 M), *Inception V3* (29,3 M), *VGG-16* (138 M), o *AlexNet* (60 M); de este modo se reduce el tiempo de entrenamiento y la posibilidad de sobreajuste.

Las RNCs están inspiradas en la estructura del sistema visual humano ([Hubel and Wiesel, 1959](#)) ([Hubel and Wiesel, 1962](#)). Al igual que el sistema visual, se estructuran en capas de procesamiento de la información de entrada de complejidad creciente. La forma en que las RNC analizan un grupo de píxeles en una imagen es similar a como funcionan los campos receptivos de la retina. Tanto el grupo de píxeles como los campos receptivos detectan características de la imagen, como dirección, bordes y movimiento, dentro de una región. La complejidad de las células corticales aumenta con la complejidad de la imagen, tal como ocurre en las RNC, en las que se analiza la información hasta la capa superior de la red neuronal artificial (que sería el cerebro).

Desde el punto de vista computacional, una RNC es un tipo de red neuronal feed-forward (conexiones hacia delante) que utiliza operaciones de convolución (operaciones de sumas y productos) con la información de entrada, para obtener características básicas de las mismas (mapa de características). Es habitual que vuelvan a realizarse operaciones de convolución a los mapas de características obtenidos directamente de las imágenes de entrada, para obtener conjuntos de características más abstractas, pero que sin embargo pueden contribuir significativamente a solucionar el problema de clasificación planteado.

La propuesta inicial de la RNC (*Neocognitron*) fue realizada en ([Fukushima and Miyake, 1982](#)), como extensión del modelo *Cognitron*, que imita el funcionamiento de la retina para el reconocimiento de patrones visuales. En términos generales, las RNC realizan dos funciones: extraer las características más descriptivas (mapas de características) en las imágenes de entrada mediante convoluciones (**módulo de características: MC**) e implementan la clasificación de estas características con una red neuronal artificial (módulo de clasificación: **MCL**).

### 5.7.1 Módulo de Características

El MC está compuesto por una o más capas, que mediante convoluciones con filtros o kernels predeterminados, obtienen características espaciales (curvas, aristas, gradientes de intensidad, etc.) que caracterizan la información de las imágenes de entrada. Puede indicarse que la finalidad de la convolución con un filtro es resaltar los patrones locales de la imagen. El MC se puede organizar en las siguientes capas:

- Capa de convolución: siempre están presentes, y pueden configurarse más de una.
- Capa de normalización: es opcional aunque generalmente recomendable para facilitar el entrenamiento.
- Transformación no lineal: puede mejorar el proceso de entrenamiento.
- Capa de pooling o submuestreo: permite reducir las dimensiones de la información a procesar.

#### Convolución

En la operación de convolución, un filtro o kernel, opera con la imagen de entrada, obteniendo un mapa de características. Los parámetros de esta operación son (Dumoulin and Visin, 2018):

- El tamaño de la imagen ( $h, w, L$ ) y las dimensiones del filtro (generalmente de dimensiones cuadradas  $(d,d)$ ; define el campo receptivo). El número de filas y columnas de la imagen de entrada son  $h$  y  $w$ , respectivamente, mientras que  $L$  es la profundidad, que debe coincidir con la profundidad del filtro.
- El valor de los coeficientes o pesos del filtro ( $w_{ik}$ ); se inician con valores aleatorios y se ajustan en el entrenamiento.
- Modo de desplazamiento del filtro sobre la imagen (denominado stride o paso)  $s=(s_h, s_w)$ , por ejemplo, píxel a píxel, recorriendo todos los píxeles de la imagen de entrada.
- En la operación de convolución se agrega un relleno (*padding*)  $p=(p_h, p_w)$  de ceros a todos los bordes de cada mapa de características de manera que se pueda aplicar la

convolución en los extremos originales, evitando errores en los resultados que afectan a los píxeles de los bordes (efectos de borde).

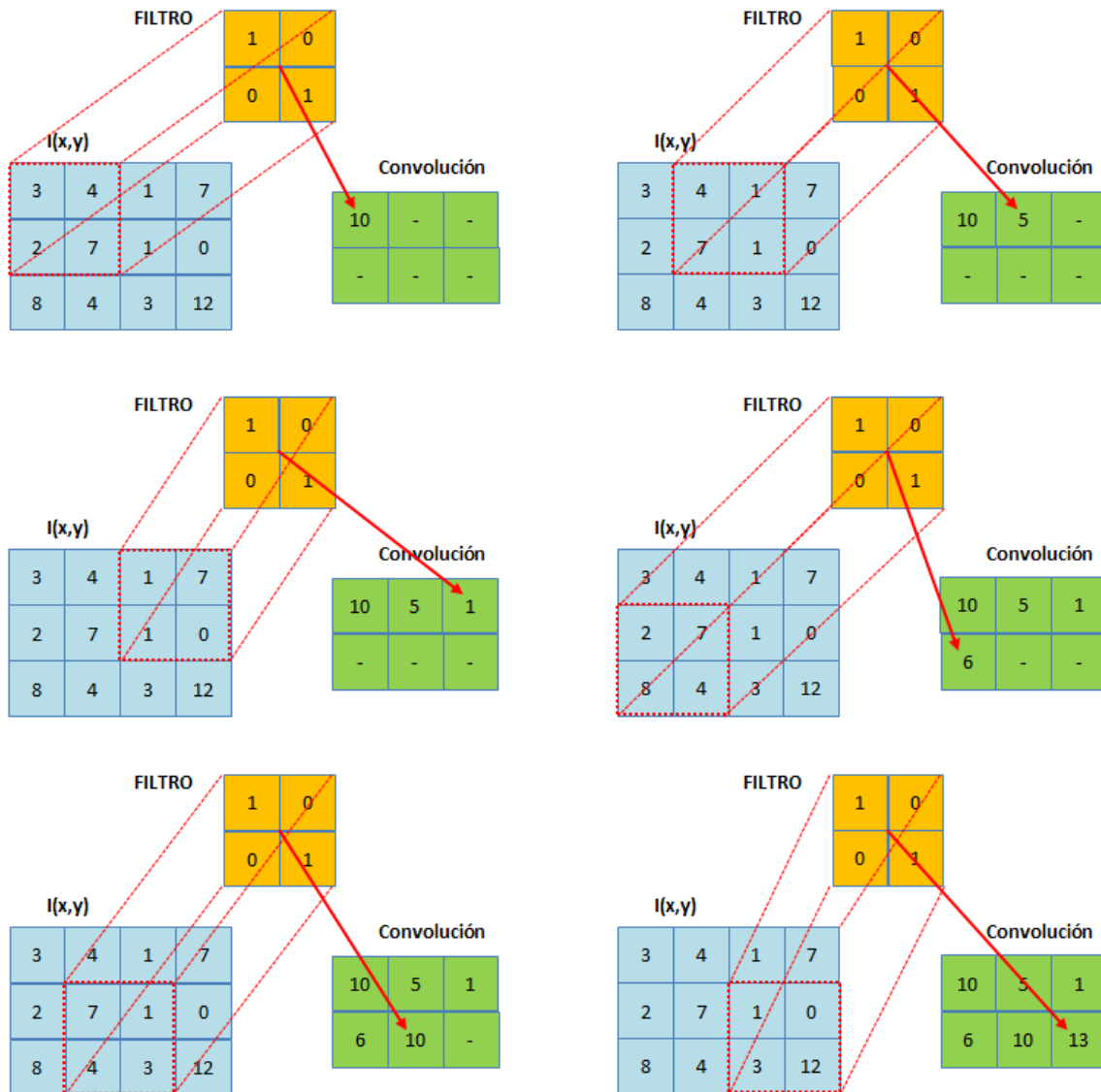
Es habitual convolucionar la imagen con  $N_f$  filtros, generalmente de dimensiones idénticas pero con distintos coeficientes; la finalidad es que cada filtro obtenga diferentes tipos de características. Suponiendo que las dimensiones de las imágenes de entrada son  $(h, w, L)$  y las dimensiones de los  $N_f$  filtros  $(d, d)$ , como resultado de la convolución se obtiene  $N_f$  mapas de características (tantos como filtros utilizados) cada uno de ellos con las siguientes dimensiones  $(h_c, w_c, L)$ :

$$h_c = \frac{h - d + 2 * p_h}{s_h} + 1; \quad w_c = \frac{w - d + 2 * p_w}{s_w} + 1 \quad (2)$$

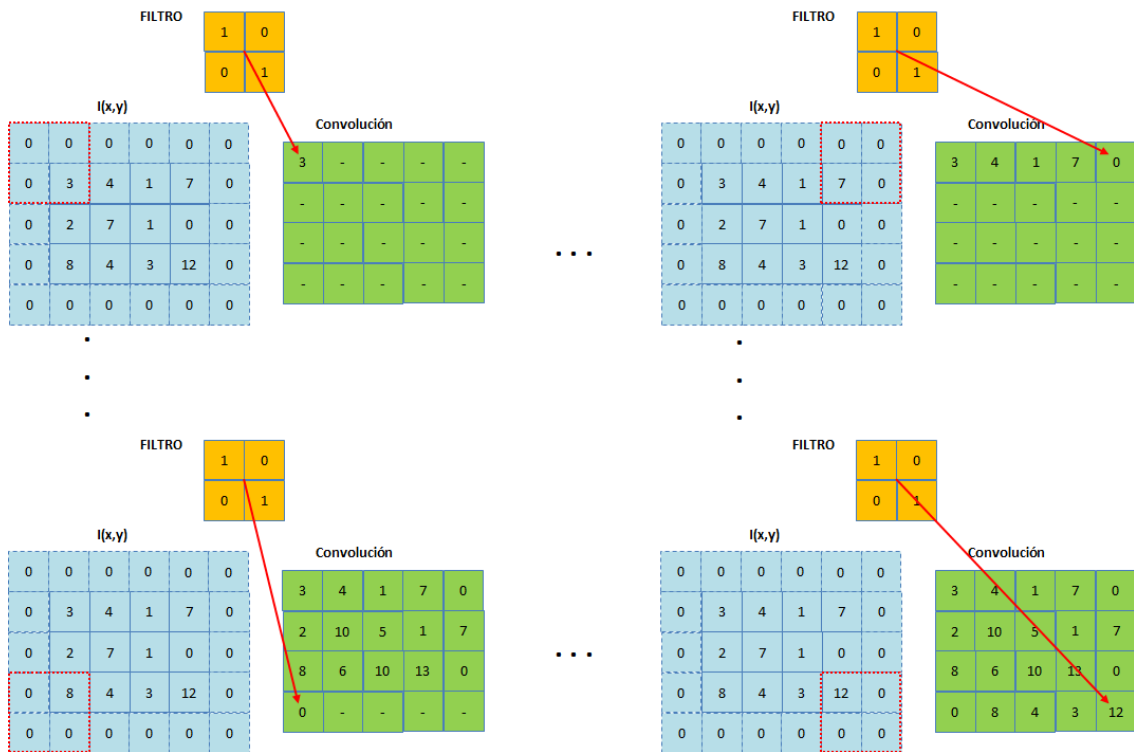
En cada punto, el resultado de la convolución se obtiene con la expresión:

$$s(i, j) = \sum_m \sum_n I(i - m, j - n) \cdot K(m, n) \quad (3)$$

En la [Fig. 11](#) se muestra un ejemplo de la operación de convolución sin padding y en la [Fig. 12](#) con padding.



**Fig. 11.** Ejemplo de realización de una convolución. Datos: Imagen de entrada dimensiones: (3,4,1); Filtro dimensiones: (2,2,1); stride: (1,1), padding (0,0). Resultado de la convolución con dimensiones: (2,3,1).



**Fig. 12.** Ejemplo de realización de una convolución con padding. Datos: Imagen de entrada dimensiones: (3,4,1), después de la operación de padding, sus dimensiones son (5,6,1); Filtro dimensiones: (2,2,1); stride: (1,1), padding (1,1). Resultado: dimensiones: (4,5,1).

### Capa de Normalización

Durante el proceso de entrenamiento de una RNC puede presentarse el problema denominado **cambio en la covarianza interna** (*Internal Covariance Shift*), más prominente en redes con mayor número de capas: la distribución de datos a la entrada de una capa varía en función del ajuste de parámetros de la capa previa, lo que implica la utilización de factores de aprendizaje más pequeños y la consiguiente ralentización del entrenamiento. La solución propuesta es la realización de una normalización en lotes o grupos de información ([Ioffe and Szegedy, 2015](#)).

Dado un lote de  $M$  muestras de valores de una entrada  $(x_1, \dots, x_M)$ , se calcula la media en este conjunto de valores:



$$m_x = \frac{1}{M} \sum_{i=1}^M x_i \quad (4)$$

Se calcula la varianza de x en el lote considerado:

$$v_x^2 = \frac{1}{M} \sum_{i=1}^M (x_i - m_x)^2 \quad (5)$$

Se aplica la siguiente normalización a los valores  $x_i$ :

$$\hat{x}_i = \frac{x_i - m_x}{\sqrt{v_x^2 + \varepsilon}} \quad (6)$$

Y los valores se escalan y se desplazan según la siguiente expresión:

$$x_i = \gamma \cdot \hat{x}_i + \beta \quad (7)$$

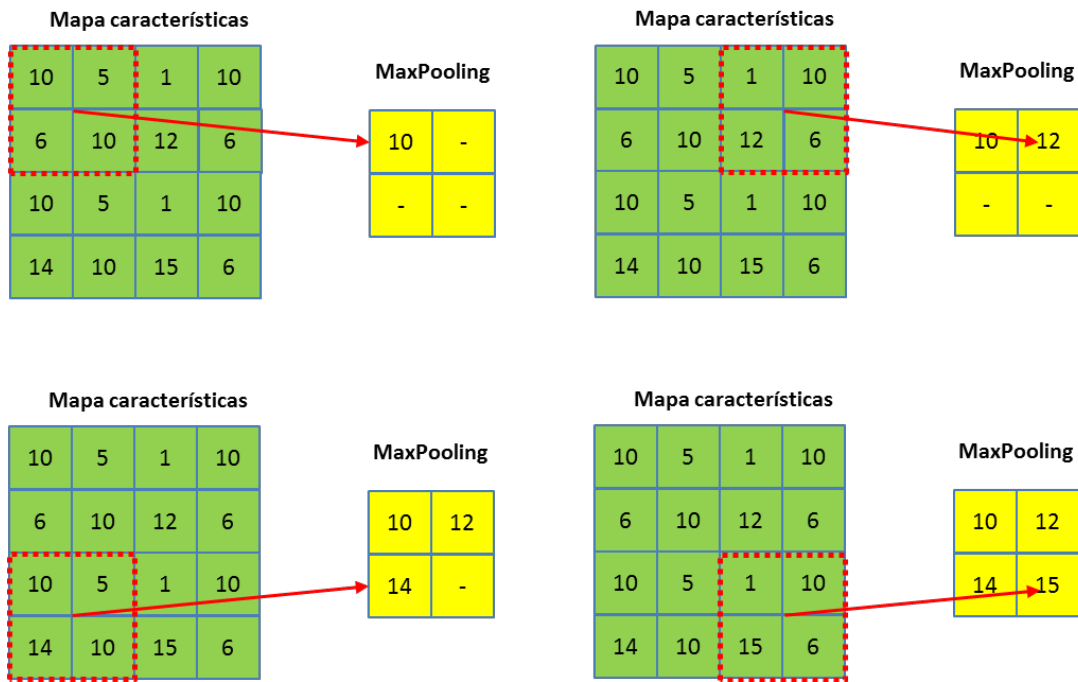
### Transformación no lineal

Mediante una transformación no lineal de los resultados de la convolución modificando los valores de los mapas de características, puede mejorar la convergencia de entrenamiento. Las funciones comúnmente utilizadas son: ReLU (*Rectified Linear Unit*) ( $f(x) = \max(0, x)$ ), sigmoide:  $f(x) = \frac{1}{1+e^{-x}}$ , tanh:  $f(x) = \frac{e^x - e^{-x}}{e^x + e^{-x}}$ , *softplus*:  $f(x) = \ln(1 + e^x)$ , etc. Esta transformación de los resultados de la convolución no altera las dimensiones de la información analizada.

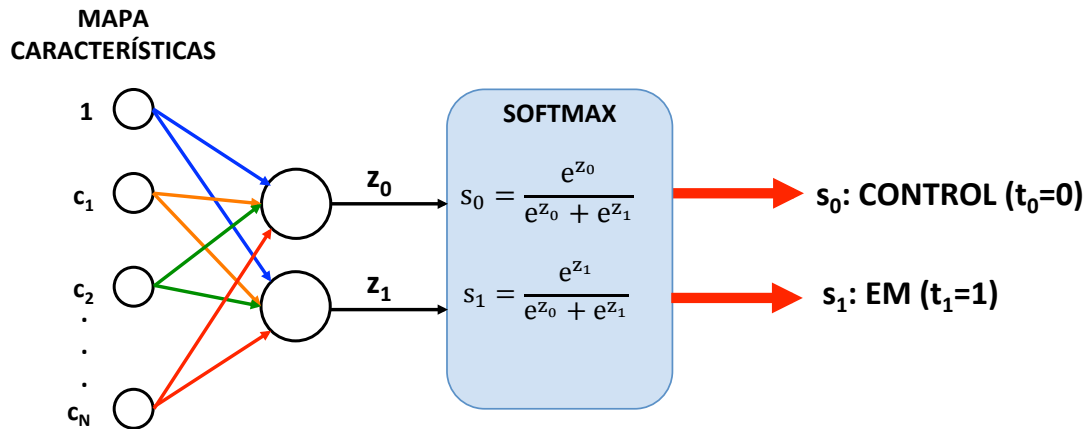
### Pooling o submuestreo

El propósito de la operación de submuestreo o agrupación (pooling o subsampling) es reducir las dimensiones de los mapas de características. Cada mapa de características se divide en regiones de dimensiones  $N_H * N_W$  y los valores en esa ventana se proyectan en un píxel, generalmente el máximo (*MaxPooling*: se priorizan las activaciones más fuertes en un vecindario) o valores medios (*MeanPooling*), aunque son posibles otras opciones. Se muestra

en la Fig. 13 un ejemplo de una operación de MaxPooling sobre un mapa de características de dimensiones (4,4).



**Fig. 13.** Ejemplo de realización de la operación de MaxPooling, sobre un mapa de características. Datos: Dimensiones del mapa de características: (4,4,1); Tamaño de la máscara de pooling: (2,2,1); Stride: (2,2). Resultado: dimensiones: (2,2,1). El cálculo de las dimensiones del resultado de la operación es similar al método de convolución.



**Fig. 14.** Estructura del Módulo de Clasificación.

### 5.7.2 Módulo de Clasificación

La salida del Módulo de Características constituye la entrada del Módulo de Clasificación (Fig. 14), este último formado por una capa totalmente conectada, implementada con una red neuronal *feedforward* (FNN) (Shrestha and Mahmood, 2019). La FNN está estructurada en dos capas: la capa de entrada ( $C = 1, c_1, \dots, c_N$ ) y la capa de salida (en nuestro caso 2 neuronas; clases en el conjunto de datos: MS o Control). Todas las entradas ( $c_1, \dots, c_N$ ) están conectadas a las dos neuronas ( $z_0, z_1$ ):

$$z_0 = w_{00} + w_{10} \cdot c_1 + \dots + w_{N0} \cdot c_N \quad (8)$$

$$z_1 = w_{01} + w_{11} \cdot c_1 + \dots + w_{N1} \cdot c_N$$

Los valores  $z_0$  y  $z_1$  se normalizan mediante una función *softmax* que asigna probabilidades a la salida de la RNC de acuerdo a:

$$s_0 = \frac{e^{z_0}}{e^{z_0} + e^{z_1}} \quad s_1 = \frac{e^{z_1}}{e^{z_0} + e^{z_1}} \quad (9)$$

#### Entrenamiento de la RNC. Algoritmo Adam

Los parámetros de la RNC se ajustan aplicando el método de descenso por el gradiente. En una primera versión de este algoritmo todos los parámetros de la red se ajustan utilizando el mismo *factor de aprendizaje* ( $\alpha$ ):

$$\Delta w(k) = -\alpha \frac{\Delta E(k)}{\Delta w} \quad (10)$$

Introduciendo un *momento* ( $\gamma$ ) en la expresión anterior, se tiene en cuenta la historia pasada del ajuste:

$$\Delta w(k) = -\alpha \frac{\Delta E(k)}{\Delta w} + \gamma (w(k-1) - w(k-2)) \quad (11)$$

*Adaptive Moment estimation (Adam)* (Kingma and Ba, 2014) realiza el descenso por el gradiente de la función de error adaptando el factor de aprendizaje para cada parámetro utilizando una media móvil exponencialmente decreciente del gradiente.

El algoritmo Adam realiza una estimación del primer (media:  $m(k)$ ) y segundo (varianza:  $v(k)$ ) momento del gradiente, para obtener un factor de aprendizaje adaptativo:

$$m(k) = \beta_1 m(k-1) + (1 - \beta_1) \frac{\Delta E}{\Delta w} \quad (12)$$

$$v(k) = \beta_2 v(k-1) + (1 - \beta_2) \left(\frac{\Delta E}{\Delta w}\right)^2 \quad (13)$$

Los valores  $\beta_1$  y  $\beta_2$  (tasas de decaimiento exponencial) son valores próximos a la unidad. Como los valores anteriores de  $m(k)$  y  $v(k)$  pueden estar cercanos a cero, los mismos son corregidos:

$$\widehat{m}(k) = \frac{m(k)}{1 - \beta_1} \quad (14)$$

$$\widehat{v}(k) = \frac{v(k)}{1 - \beta_2} \quad (15)$$

y el ajuste según el algoritmo Adam se realiza de acuerdo a la siguiente expresión:

$$w(k+1) = w(k) - \frac{\alpha \widehat{m}(k)}{\sqrt{\widehat{v}(k)} + \epsilon} \quad (16)$$

Valores recomendados son:  $\alpha = 0,0001$ ,  $\beta_1 = 0,9$ ,  $\beta_2 = 0,999$  y  $\epsilon = 10^{-8}$ .

## Derivada de la función softmax

Particularizando el estudio para una función softmax (S) de 2 entradas y 2 salidas:

$$s_0(x) = \frac{e^{z_0}}{e^{z_0} + e^{z_1}} \quad s_1(x) = \frac{e^{z_1}}{e^{z_0} + e^{z_1}} \quad (17)$$

Recordando la regla del cociente para las derivadas:

$$f(z) = \frac{g(z)}{h(z)} \rightarrow f'(z) = \frac{g'(z) \cdot h(z) - g(z) \cdot h'(z)}{(h(z))^2} \quad (18)$$

$$\frac{\partial s_0}{\partial z_0} = \frac{\frac{\partial(e^{z_0})}{\partial z_0} \cdot h(z) - e^{z_0} \cdot \frac{\partial(h(z))}{\partial z_0}}{(h(z))^2} = \frac{e^{z_0} \cdot h(z) - e^{z_0} \cdot e^{z_0}}{(h(z))^2} = s_0 \cdot (1 - s_0) \quad (19)$$

$$\frac{\partial s_0}{\partial z_1} = \frac{\frac{\partial(e^{z_0})}{\partial z_1} \cdot h(z) - e^{z_0} \cdot \frac{\partial(h(z))}{\partial z_1}}{(h(z))^2} = \frac{0 \cdot h(z) - e^{z_0} \cdot e^{z_1}}{(h(z))^2} = -s_0 \cdot s_1 \quad (20)$$

Las otras dos derivadas se pueden calcular de forma similar. En su representación matricial (matriz jacobiana de S):

$$J = \frac{dS}{dz} = \begin{bmatrix} \frac{\partial s_0}{\partial z_0} & \frac{\partial s_0}{\partial z_1} \\ \frac{\partial s_1}{\partial z_0} & \frac{\partial s_1}{\partial z_1} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} s_0 \cdot (1 - s_0) & -s_0 \cdot s_1 \\ -s_0 \cdot s_1 & s_1 \cdot (1 - s_1) \end{bmatrix} \quad (21)$$

O en una representación alternativa:

$$\begin{aligned} \frac{\partial s_i}{\partial z_j} &= s_i(1 - s_i) & \text{si } i = j \\ \frac{\partial s_i}{\partial z_j} &= -s_i s_j & \text{si } i \neq j \end{aligned} \quad (22)$$

## Función de error. Derivada del error respecto a los pesos

La función de error o de pérdidas que evalúa la diferencia entre la salida real de la RNC y la salida deseada para una determinada imagen de entrada es la **entropía cruzada binaria**. Se define del siguiente modo:

$$E = - \sum_{k=0}^1 t_k \cdot \ln(s_k) \quad (23)$$

Se cumple:

$$\begin{aligned} t_0 = 0; \quad t_1 = 1 \text{ (salidas deseadas)} \\ s_0, s_1 \in (0,1); \quad s_0 + s_1 = 1 \end{aligned} \quad (24)$$

Al cumplirse que  $t_0 = 0$ , no se puede analizar la primera parte de E ( $k=0$ ); sin embargo minimizar el error de la salida  $s_1$  también supone minimizar el error de la salida  $s_0$ , al ser la suma de ambas igual a la unidad.

Obteniendo la derivada de E con respecto a las entradas de la función softmax ( $i=0,1$ ):

$$\begin{aligned} \frac{\partial E}{\partial z_i} &= - \sum_{k=0}^1 t_k \cdot \frac{\partial(\ln(s_k))}{\partial z_i} = - \sum_{k=0}^1 t_k \cdot \frac{\partial(\ln(s_k))}{\partial s_k} \frac{\partial s_k}{\partial z_i} = - \sum_{k=0}^1 \frac{t_k}{s_k} \frac{\partial s}{\partial z_i} \\ &= - \frac{t_0}{s_0} \frac{\partial s_0}{\partial z_i} - \frac{t_1}{s_1} \frac{\partial s_1}{\partial z_i} \end{aligned} \quad (25)$$

Para  $i=0$ :

$$\frac{\partial E}{\partial z_0} = - \frac{t_0}{s_0} s_0(1 - s_0) + \frac{t_1}{s_1} s_0 s_1 = -t_0(1 - s_0) + s_0 t_1 = s_0 - t_0 = s_0 \quad (26)$$

Para  $i=1$ :

$$\frac{\partial E}{\partial z_1} = + \frac{t_0}{s_0} s_0 s_1 - \frac{t_1}{s_1} (1 - s_1) = -t_0(1 - s_0) + s_0 t_1 = s_1 - t_1 = s_1 - 1 \quad (27)$$

De esta forma la variación de los pesos  $w_{N0}$  y  $w_{N1}$  (tomados como ejemplo) con el error tendrá las siguientes expresiones, que deben ser utilizadas en el algoritmo Adam:

$$\frac{\partial E}{\partial w_{N0}} = \frac{\partial E}{\partial z_0} \cdot \frac{\partial z_0}{\partial w_{N0}} = s_0 \cdot C_N \quad (28)$$

$$\frac{\partial E}{\partial w_{N1}} = \frac{\partial E}{\partial z_1} \cdot \frac{\partial z_1}{\partial w_{N1}} = (s_1 - 1) \cdot C_N \quad (29)$$

Se puede utilizar un método alternativo para llegar al mismo resultado:

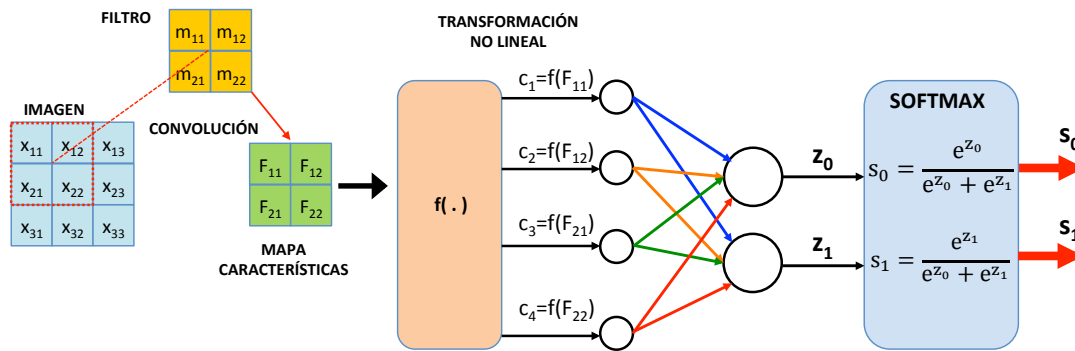
$$E = -t_1 \cdot \ln(s_1) \quad (30)$$

$$\begin{aligned} \frac{\partial E}{\partial w_{N0}} &= \frac{\partial E}{\partial s_1} \frac{\partial s_1}{\partial w_{N0}} = \\ &= \frac{\partial E}{\partial s_1} \frac{\partial s_1}{\partial z_0} \frac{\partial z_0}{\partial w_{N0}} + \frac{\partial E}{\partial s_1} \frac{\partial s_1}{\partial z_1} \frac{\partial z_1}{\partial w_{N0}} = \frac{\partial E}{\partial s_1} \frac{\partial s_1}{\partial z_0} \frac{\partial z_0}{\partial w_{N0}} + \frac{\partial E}{\partial s_1} \frac{\partial s_1}{\partial z_1} 0 = \\ &= -\frac{t_1}{s_1} \cdot (-s_0 \cdot s_1) \cdot C_N = s_0 \cdot C_N \end{aligned} \quad (31)$$

$$\begin{aligned} \frac{\partial E}{\partial w_{N1}} &= \frac{\partial E}{\partial s_1} \frac{\partial s_1}{\partial w_{N1}} = \\ &= \frac{\partial E}{\partial s_1} \frac{\partial s_1}{\partial z_0} \frac{\partial z_0}{\partial w_{N1}} + \frac{\partial E}{\partial s_1} \frac{\partial s_1}{\partial z_1} \frac{\partial z_1}{\partial w_{N1}} = \frac{\partial E}{\partial s_1} \frac{\partial s_1}{\partial z_0} 0 + \frac{\partial E}{\partial s_1} \frac{\partial s_1}{\partial z_1} \frac{\partial z_1}{\partial w_{N1}} = \\ &= -\frac{t_1}{s_1} \cdot s_1(1 - s_1) \cdot C_N = -(1 - s_1) \cdot C_N = (s_1 - 1) \cdot C_N \end{aligned} \quad (32)$$

## Derivada del error respecto a los coeficientes de los filtros

Suponiendo un modelo simple de RNC como la mostrada en la [figura 15](#), con una entrada  $\mathbf{X}$  de dimensiones (3,3) y salidas  $(s_0, s_1)$ , en el Módulo de Características se realiza la convolución con un filtro  $M$  de dimensiones (2,2),  $\text{stride}=(1,1)$  y  $\text{padding}=(0,0)$ . El mapa de características resultado de la convolución con dimensiones (2,2), se aplica a una función  $f(\cdot)$  para obtener los valores de las entradas de la red feedforward:  $c_1, \dots, c_4$ .



**Fig. 15.** Esquema de una RNC simple.

El resultado de la convolución entre la imagen y el filtro es:

$$\begin{aligned}
 F_{11} &= x_{11} \cdot m_{11} + x_{12} \cdot m_{12} + x_{21} \cdot m_{21} + x_{22} \cdot m_{22} \\
 F_{12} &= x_{12} \cdot m_{11} + x_{13} \cdot m_{12} + x_{22} \cdot m_{21} + x_{23} \cdot m_{22} \\
 F_{21} &= x_{21} \cdot m_{11} + x_{22} \cdot m_{12} + x_{31} \cdot m_{21} + x_{32} \cdot m_{22} \\
 F_{22} &= x_{22} \cdot m_{11} + x_{23} \cdot m_{12} + x_{32} \cdot m_{21} + x_{33} \cdot m_{22}
 \end{aligned} \tag{33}$$

Se aplica una transformación no lineal mediante la función  $f(\cdot)$  para obtener las entradas de la red feedforward.

$$\begin{aligned}
 c_1 &= f(F_{11}) \\
 c_2 &= f(F_{12}) \\
 c_3 &= f(F_{21}) \\
 c_4 &= f(F_{22})
 \end{aligned} \tag{34}$$

Tomando como ejemplo el coeficiente del filtro  $m_{11}$ , para ajustar el mismo mediante la técnica de descenso por el gradiente es preciso obtener la sensibilidad del (E) frente a  $m_{11}$ :

$$\begin{aligned}
 \frac{\partial E}{\partial m_{11}} &= \frac{\partial E}{\partial F_{11}} \frac{\partial F_{11}}{\partial m_{11}} + \frac{\partial E}{\partial F_{12}} \frac{\partial F_{12}}{\partial m_{11}} + \frac{\partial E}{\partial F_{21}} \frac{\partial F_{21}}{\partial m_{11}} + \frac{\partial E}{\partial F_{22}} \frac{\partial F_{22}}{\partial m_{11}} \\
 &= x_{11} \frac{\partial E}{\partial F_{11}} + x_{12} \frac{\partial E}{\partial F_{12}} + x_{21} \frac{\partial E}{\partial F_{21}} + x_{22} \frac{\partial E}{\partial F_{22}}
 \end{aligned} \tag{35}$$



Desarrollando la expresión anterior:

$$\begin{aligned} \frac{\partial E}{\partial m_{11}} = & x_{11} \left( \frac{\partial E}{\partial z_0} \cdot \frac{\partial z_0}{\partial F_{11}} + \frac{\partial E}{\partial z_1} \cdot \frac{\partial z_1}{\partial F_{11}} \right) + x_{12} \left( \frac{\partial E}{\partial z_0} \cdot \frac{\partial z_0}{\partial F_{12}} + \frac{\partial E}{\partial z_1} \cdot \frac{\partial z_1}{\partial F_{12}} \right) \\ & + x_{21} \left( \frac{\partial E}{\partial z_0} \cdot \frac{\partial z_0}{\partial F_{21}} + \frac{\partial E}{\partial z_1} \cdot \frac{\partial z_1}{\partial F_{21}} \right) + x_{22} \left( \frac{\partial E}{\partial z_0} \cdot \frac{\partial z_0}{\partial F_{22}} + \frac{\partial E}{\partial z_1} \cdot \frac{\partial z_1}{\partial F_{22}} \right) \end{aligned} \quad (36)$$

Volviendo a aplicar la regla de la cadena:

$$\begin{aligned} \frac{\partial E}{\partial m_{11}} = & x_{11} \left( \frac{\partial E}{\partial z_0} \cdot \frac{\partial z_0}{\partial c_1} \cdot \frac{\partial c_1}{\partial F_{11}} + \frac{\partial E}{\partial z_1} \cdot \frac{\partial z_1}{\partial c_1} \cdot \frac{\partial c_1}{\partial F_{11}} \right) \\ & + x_{12} \left( \frac{\partial E}{\partial z_0} \cdot \frac{\partial z_0}{\partial c_2} \cdot \frac{\partial c_2}{\partial F_{12}} + \frac{\partial E}{\partial z_1} \cdot \frac{\partial z_1}{\partial c_2} \cdot \frac{\partial c_2}{\partial F_{12}} \right) \\ & + x_{21} \left( \frac{\partial E}{\partial z_0} \cdot \frac{\partial z_0}{\partial c_3} \cdot \frac{\partial c_3}{\partial F_{21}} + \frac{\partial E}{\partial z_1} \cdot \frac{\partial z_1}{\partial c_3} \cdot \frac{\partial c_3}{\partial F_{21}} \right) \\ & + x_{22} \left( \frac{\partial E}{\partial z_0} \cdot \frac{\partial z_0}{\partial c_4} \cdot \frac{\partial c_4}{\partial F_{22}} + \frac{\partial E}{\partial z_1} \cdot \frac{\partial z_1}{\partial c_4} \cdot \frac{\partial c_4}{\partial F_{22}} \right) \end{aligned} \quad (37)$$

Suponiendo conocida la derivada de la función  $f(\cdot)$ , sustituyendo las derivadas de la función softmax (ecs. 26, 27) y teniendo en cuenta la ecuación 8, resulta:

$$\begin{aligned} \frac{\partial E}{\partial m_{11}} = & x_{11} \left( s_0 \cdot w_{10} \cdot \frac{\partial c_1}{\partial F_{11}} + (s_1 - 1) \cdot w_{11} \cdot \frac{\partial c_1}{\partial F_{11}} \right) \\ & + x_{12} \left( s_0 \cdot w_{20} \cdot \frac{\partial c_2}{\partial F_{12}} + (s_1 - 1) \cdot w_{21} \cdot \frac{\partial c_2}{\partial F_{12}} \right) \\ & + x_{21} \left( s_0 \cdot w_{30} \cdot \frac{\partial c_3}{\partial F_{21}} + (s_1 - 1) \cdot w_{31} \cdot \frac{\partial c_3}{\partial F_{21}} \right) \\ & + x_{22} \left( s_0 \cdot w_{40} \cdot \frac{\partial c_4}{\partial F_{22}} + (s_1 - 1) \cdot w_{41} \cdot \frac{\partial c_4}{\partial F_{22}} \right) \end{aligned} \quad (38)$$

Por tanto se conocen todos los términos necesarios para el ajuste de  $m_{11}$ . En [\(Stankovic and Mandic, 2021\)](#) se puede encontrar una demostración general para el ajuste de los coeficientes de los filtros de una RNC.

## 5.8 Redes Generativas Antagónicas.

En muchos estudios clínicos (y en otros problemas reales) no es factible disponer de una base de datos ampliamente representativa y por lo tanto, adecuada para un correcto entrenamiento de clasificadores automáticos con un elevado número de parámetros ajustables, susceptibles de caer en el *overfitting* (sobreajuste), de tal modo que los modelos memorizan el conjunto de datos de entrada utilizado en el entrenamiento.

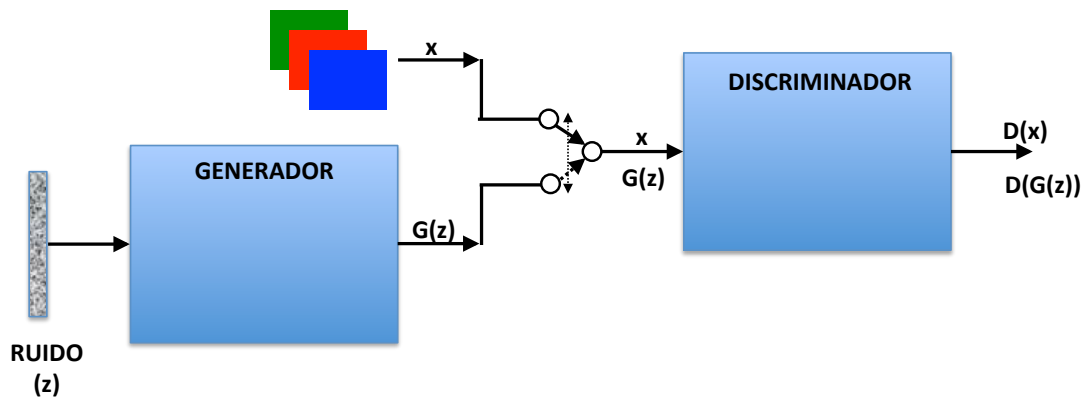
Las técnicas de *data augmentation* (aumento de datos) pueden en muchos casos solucionar este problema, ya que permiten ampliar el tamaño del conjunto de entrenamiento, generando nuevos ejemplos a partir de una muestra limitada de datos reales. Los métodos más tradicionales consisten básicamente en realizar transformaciones geométricas a las imágenes reales: zoom, rotaciones, conversiones de color, etc.

Otra alternativa es la utilización de **Redes Generativas Antagónicas** (*Generative Adversarial Networks: GANs*). La idea inicial de los modelos GAN fue propuesta en (Goodfellow et al., 2014), y desde entonces se han ideado modificaciones que han demostrado su utilidad en diferentes tipos de aplicaciones reales (Alqahtani, Kavakli-Thorne and Kumar, 2021) (Aggarwal, Mittal and Battineni, 2021) (Creswell et al., 2018) (Wang et al., 2020).

En medicina se ha utilizado la técnica GAN para síntesis de imágenes (Yi, Walia and Babyn, 2019), en aplicaciones de radiología (Sorin et al., 2020), o para generar señales unidimensionales, como electroencefalogramas (Lashgari, Liang and Maoz, 2020) (Mousavi et al., 2019) (Dong and Ren, 2020) o electrocardiogramas (Wulan et al., 2020).

En el ámbito del diagnóstico de EM, (Barile et al., 2021) aumentan el número de imágenes disponibles para analizar la conectividad estructural del cerebro y (La Rosa et al., 2021) comprueban que aumentando el número de imágenes de resonancia magnética, se mejora la segmentación entre el tejido sano y las lesiones.

La Fig. 16 presenta la idea general de los sistemas GAN (Goodfellow et al., 2014).



**Fig. 16.** Esquema general de una Red Generativa Antagónica (GAN).

La arquitectura GAN se implementa como un sistema de dos redes neuronales (**Generador**, **Discriminador**), donde ambas se entrenan alternativamente, compitiendo en un enfoque de suma cero. En el modelo GAN intervienen los siguientes factores:

- G: Generador (implementado con una red neuronal).
- D Discriminador (implementado con una red neuronal)
- $\mathbf{z}$  Vector de ruido aleatorio (generalmente con distribución gaussiana o uniforme).
- $\mathbf{x}$  Imágenes o datos reales.
- $G(\mathbf{z})$  Imagen o dato obtenido por el generador (imagen/dato sintético o falso).
- $p_{\text{data}}(\mathbf{x})$  Función distribución de probabilidad de las imágenes/datos reales.
- $p_z(\mathbf{z})$  Función distribución de probabilidad de las imágenes/datos sintéticos.
- $D(G(\mathbf{z}))$  Salida del Discriminador cuando su entrada es una imagen/dato sintético.
- $D(\mathbf{x})$  Salida del Discriminador cuando su entrada es una imagen/dato real.

La red neuronal generador (G) produce datos falsos ( $G(\mathbf{z})$ ) a partir de una entrada de ruido aleatorio ( $\mathbf{z}$ ) con distribución  $p(\mathbf{z})$ . Estas imágenes  $G(\mathbf{z})$ , junto con las imágenes reales  $\mathbf{x}$ , se aplican a la única entrada del Discriminador (D) en diferentes instantes de tiempo. La salida de D es un escalar, mediante el cual D indica, según su criterio, si su entrada es una imagen real o una imagen sintética. Se evalúa la función de error y se propaga hacia atrás (backpropagation) para ajustar los pesos del Discriminador y del Generador. El objetivo del Generador es obtener datos sintéticos con una distribución similar a los datos reales, de tal modo que el

Discriminador sea incapaz de distinguirlos; en otras palabras, la función del Generador es engañar al Discriminador.

Como se ha indicado, el discriminador (D) se entrena para maximizar la probabilidad de identificar si las imágenes en su entrada son reales o sintéticas; se trata de un clasificador normal. Sus salidas deseadas son:

$$\begin{aligned} D(x) &= 1 && \text{Su entrada es una imagen real} \\ D(G(z)) &= 0 && \text{Su entrada en una imagen sintética} \end{aligned} \quad (39)$$

Si se define una función genérica para evaluar el Error en la salida de una red neuronal de la siguiente forma: *Error (Salida real, Salida deseada)*, – esta función mide la distancia entre la salida real y la salida deseada de un clasificador–, la función de pérdidas del Discriminador puede definirse del siguiente modo:

$$L^D = \text{Error}(D(x), 1) + \text{Error}(D(G(z)), 0) \quad (40)$$

La función del Generador es obtener imágenes que el Discriminador considere como reales; por tanto, se entrena G para minimizar la siguiente expresión:

$$L^G = \text{Error}(D(G(z)), 1) \quad (41)$$

Si se utiliza como medida del Error la función de entropía cruzada binaria:

$$\text{Error}(D(x), 1) = -\log(D(x)) \quad (42)$$

$$\text{Error}(D(G(z)), 0) = -\log(1 - D(G(z))) \quad (43)$$

$$L^D = -\log(D(x)) - \log(1 - D(G(z))) \quad (44)$$

El Discriminador debe minimizar la ecuación anterior, o lo que es lo mismo, maximizar (Fig. 17):

$$L^D = \log(D(x)) + \log(1 - D(G(z))) \quad (45)$$

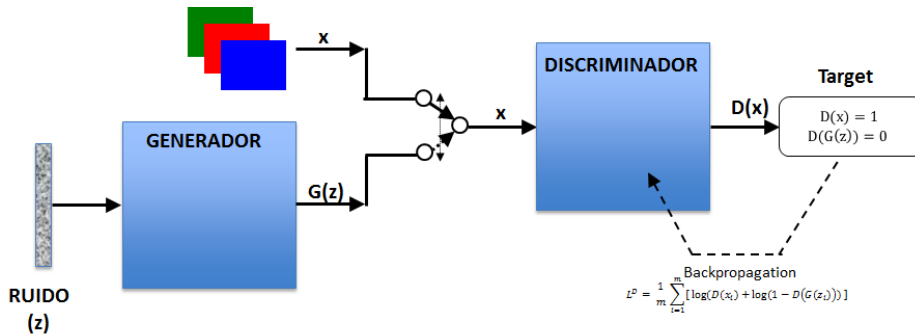


Fig. 17. Proceso de ajuste de los parámetros del Discriminador.

Para el entrenamiento del Generador se debe **minimizar** el siguiente error:

$$\text{Error } (D(G(z)), 1) = L^G = -\log(D(G(z))) \quad (46)$$

O lo que es lo mismo, el Generador se entrena para **minimizar** la siguiente función (Fig. 18):

$$\log(1 - D(G(z))) \quad (47)$$

(48)

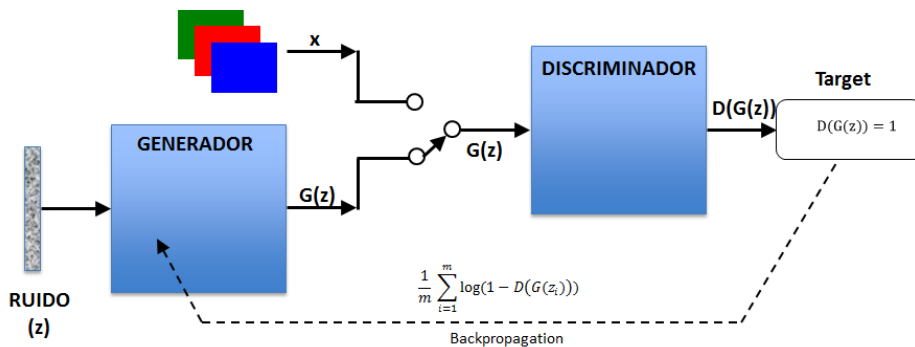


Fig. 18. Proceso de ajuste de los parámetros del Generador.

Las ecuaciones anteriores evalúan el error ante una entrada individual; si se considera un grupo o lote de entradas, se calcula el valor medio de los errores.

En definitiva, el objetivo general se puede expresar del siguiente modo:

$$L = \min_G \max_D L(D, G) = E_x[\log(D(x))] + E_z[\log(1 - D(G(z)))] \quad (49)$$

$E_x$ : valor esperado sobre todas las instancias de datos reales.

$E_z$ : es el valor esperado sobre todas las instancias falsas generadas  $G(z)$ .

A modo de resumen, tal como muestran las [figuras 17 y 18](#), el entrenamiento del sistema GAN se realiza ejecutando el número de ciclos necesarios, y en cada ciclo se alterna un lote de imágenes reales y otro con imágenes sintéticas. De acuerdo a la primera versión del método GAN ([Goodfellow et al., 2014](#)), el proceso en cada ciclo es:

- 1) Seleccionar un número  $m$  de imágenes sintéticas  $G(z_1) \dots G(z_m)$ .
- 2) Seleccionar un número  $m$  de imágenes reales  $x_1, \dots, x_m$ .
- 3) Actualizar los parámetros del Discriminador (**sentido ascendente del gradiente**) de acuerdo a la siguiente expresión:

$$L^D = \frac{1}{m} \sum_{i=1}^m [ \log(D(x_i)) + \log(1 - D(G(z_i))) ] \quad (50)$$

- 4) Actualizar los parámetros del Generador (**sentido descendente del gradiente**) de acuerdo a:

$$L^G = \frac{1}{m} \sum_{i=1}^m \log(1 - D(G(z_i))) \quad (51)$$

El ciclo descrito se repite el número de veces que sea necesario. La situación óptima para finalizar el entrenamiento es cuando se obtiene el equilibrio de Nash ( $D(\mathbf{x}) = 0,5$  para todo valor de  $\mathbf{x}$ ). En esta condición las imágenes sintéticas tienen la misma distribución que las imágenes reales.

### 5.8.1 Redes Generativas Antagónicas Convolucionales Profundas

Para resolver los problemas de estabilidad y satisfacer la necesidad de muchas habilidades de entrenamiento del GAN original (que usaba redes neuronales feedforward completamente conectadas: perceptrón multicapa), se propusieron las **Redes Generativas Antagónicas Convolucionales Profundas** (DCGAN: *deep convolution GAN*) ([Radford, Metz and Chintala, 2015](#)). En DCGAN, tanto el Generador como el Discriminador se implementan con redes neuronales convolucionales, aunque con arquitecturas diferentes, y siguiendo las indicaciones

generales presentadas en (Radford, Metz and Chintala, 2015), como se describe a continuación.

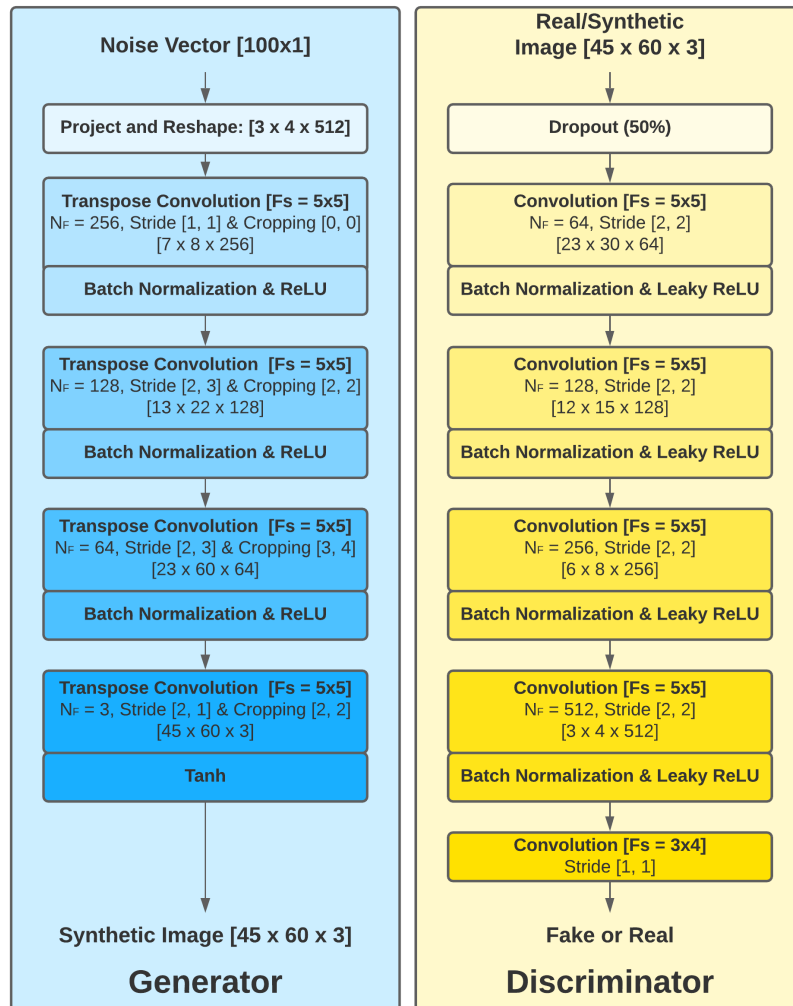


Fig. 19. Arquitectura del Generador y del Discriminador en el modelo DCGAN.

### Arquitectura del Generador (DCGAN)

De acuerdo a la propuesta realizada por (Radford, Metz and Chintala, 2015), en la Fig. 19 (izquierda) se muestra una posible implementación de un Generador dentro de un sistema GAN, implementado con una red convolucional.

La función del Generador es convertir una señal unidimensional (vector  $\mathbf{z}$ ) en imágenes sintéticas de OCT y por lo tanto, de dimensiones (45,60,3) (se generan imágenes de 3 estructuras de la retina). El proceso de incremento de la dimensionalidad se implementa con varias capas en las que se realiza en primer lugar un aumento y reconfiguración de datos (*project and reshape layer*), seguida por cuatro capas de convoluciones traspuestas (*transpose convolution or fractionally-strided convolution*) y terminando con una función de activación tangente hiperbólica.

La operación de convolución traspuesta (**CT**) se utiliza para aumentar las dimensiones de una imagen 2D (Dumoulin and Visin, 2018). Se muestra en la Fig. 20 un ejemplo en el que una imagen de dimensiones (2,2) se mapea a dimensiones (4,4), utilizando una máscara con dimensiones (3,3), con stride (1,1). En general, los parámetros que intervienen en la operación de convolución traspuesta son los siguientes:

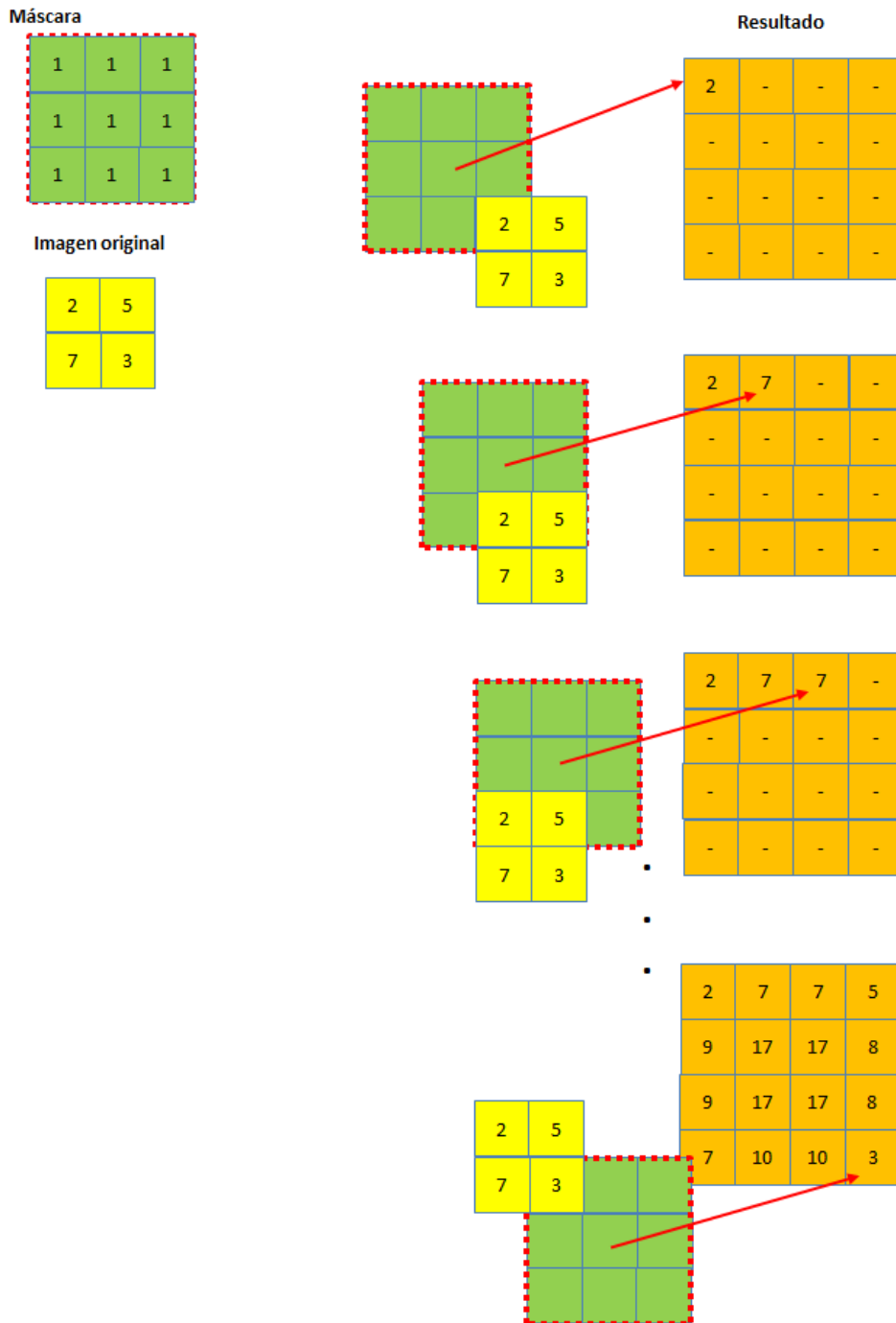
- Dimensiones de la imagen de entrada:  $F_X, C_X$ .
- Dimensiones de la máscara:  $M_X, M_Y$ .
- Stride:  $S_X, S_Y$ .
- Cropping:  $C_X, C_Y$ .

Las dimensiones de la imagen resultante vienen dadas por la siguiente expresión:

$$\begin{aligned} \text{Filas} &= (F_X - 1) \cdot S_X + M_X - 2 \cdot C_X \\ \text{Columnas} &= (C_X - 1) \cdot S_Y + M_Y - 2 \cdot C_Y \end{aligned} \tag{52}$$

El valor del número de filtros utilizados ( $N_F$ ) es igual a la profundidad de las imágenes obtenidas en la operación.





**Fig. 20.** Ejemplo de una operación de convolución traspuesta. Dimensiones de la imagen original:  $(F_x, C_x)=(2,2)$ , dimensiones de la máscara  $(M_x, M_y)=(3,3)$ , stride  $(S_x, S_y)=(3,3)$ , cropping  $(C_x, C_y)=(0,0)$ . Dimensiones de la imagen resultante (Filas, Columnas)=(4,4).

De este modo, la [figura 21](#) muestra el proceso de acondicionamiento de las dimensiones del Generador, en el que se utilizan 4 capas de convolución traspuesta, a partir de una entrada

inicial con dimensiones (3,4,512), que a su vez ha sido generada a partir de un vector unidimensional.

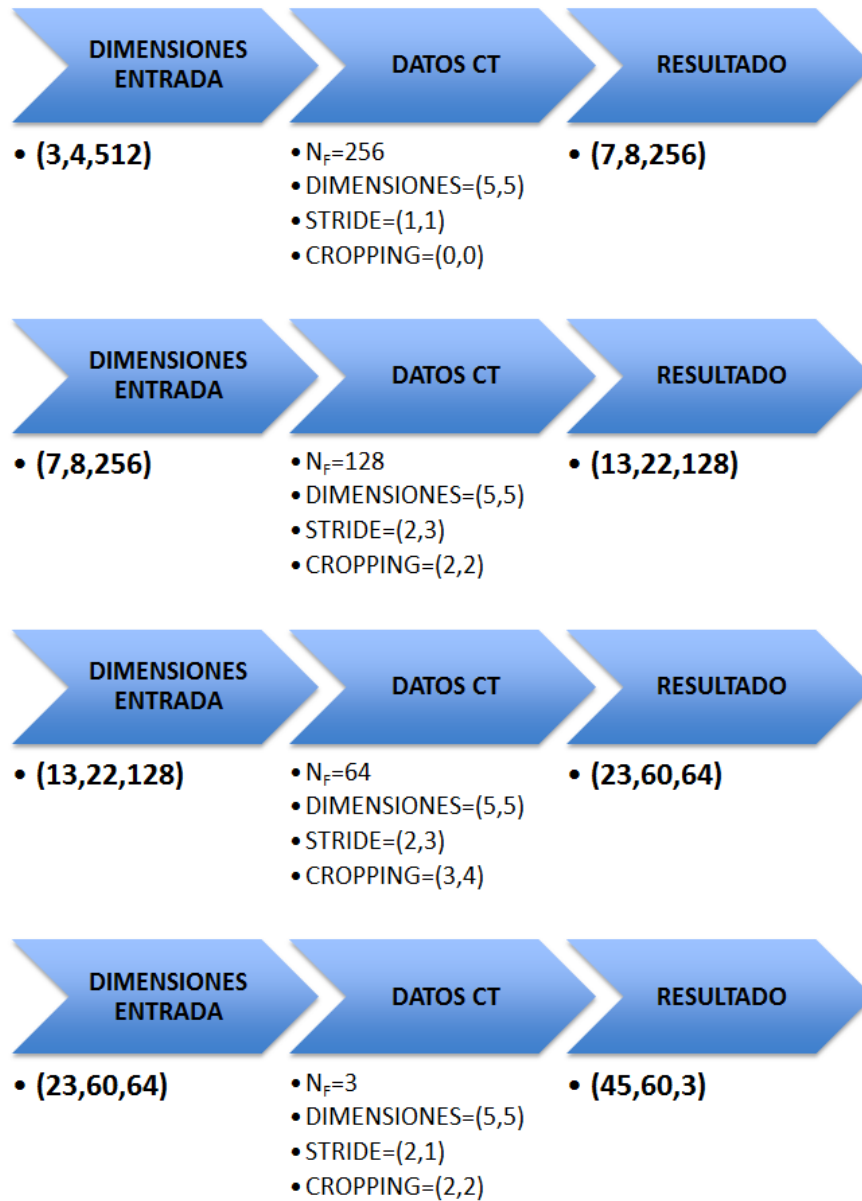


Fig. 21. Proceso de creación de las imágenes sintéticas.

El número de filtros ( $N_f$ ), de dimensiones (5,5) en todas las capas de CT, se reduce progresivamente desde 512 en la primera capa hasta 3 en la última, igualando las dimensiones de la imagen sintética esperada.

A continuación se describe en detalle el proceso por el cual una entrada con dimensiones (100,1) se convierte en imágenes sintéticas con dimensiones (45,60,3). Un vector unidimensional (100,1) (distribución normal,  $\mu = 0$ ,  $\sigma = 1$ ) se pasa a través de una capa totalmente conectada, que genera 6144 nuevos datos aleatorios y los estructura con dimensiones (3,4,512). La primera capa CT amplía la información a dimensiones (7,8,256); las siguientes dos capas a dimensiones (13,22,128) y (23,60,64) respectivamente y la capa CT de salida obtiene imágenes con dimensiones (45,60,3). Los datos de salida son previamente transformados por una función tangente hiperbólica, para conseguir las imágenes sintéticas.

La normalización por lotes y la activación con la función ReLU se implementan en la salida de cada capa CT, excepto en la última, en la que no se realiza la normalización y se utiliza una función de activación de tangente hiperbólica. La normalización por lotes es una técnica común que normaliza los resultados de la capa al volver a centrar y escalar los datos para obtener una solución estable de manera más eficiente ([Ioffe and Szegedy, 2015](#)).

### **Arquitectura del Discriminador (DCGAN)**

Se puede indicar que el Discriminador es como una imagen en espejo del Generador, con la diferencia de que las capas de convolución se utilizan para reducir las dimensiones de las imágenes de entrada a una salida binaria ([Fig. 19 \(derecha\)](#)), tal como ocurre en una red neuronal convolucional.

En nuestro caso las entradas de D son alternativamente las imágenes reales y las imágenes sintéticas, con dimensiones (45,60,3).

## **5.9 Obtención de la matriz de confusión**

Los resultados de la clasificación se presentan en una matriz de confusión. Con el fin de asegurar una total independencia entre el conjunto de entrenamiento y el conjunto de test, se ha seguido el método leave one out (*validación cruzada dejando uno fuera*: LOOCV) ([Shore and Johnson, 1981](#)). Se han realizado varios experimentos, pero considerando uno de ellos, en el

que se dispone de 48 imágenes reales de pacientes y 48 de sujetos de control, los detalles del procedimiento para evaluar el clasificador RNC son los siguientes:

1. Se selecciona un ojo de un sujeto de control que no se utilizará en el entrenamiento, ni del sistema GAN ni en el clasificador RNC. Los 47 ojos de los sujetos de control restantes se usan para entrenar una GAN, generando  $n = 100$  imágenes de control sintéticas, mientras que los 48 ojos de pacientes con EM se usan para entrenar otra GAN para generar  $n = 100$  imágenes de EM sintéticas. El proceso se realiza sobre la retina completa, GCL+ y GCL++.
2. El método Relieff descrito anteriormente se aplica al número total de imágenes disponibles (reales y sintéticas) para cada una de las 3 capas (147 imágenes de ojos de control, 148 imágenes ojos EM), que se utilizan para entrenar la RNC.
3. La RNC entrenada se prueba en las imágenes del ojo que no se usó para generar las imágenes sintéticas o para entrenar la RNC. El resultado de la clasificación se contabiliza en la construcción de la matriz de confusión.
4. Se repiten los puntos 1 a 3 hasta que se hayan probado todos los ojos de control.
5. Se repiten los puntos 1 a 4, pero en este caso se excluyen, uno a uno, todos los ojos de los pacientes con EM.

De acuerdo a este procedimiento se entrena la RNC un total de 96 veces (48+48), para obtener los datos de la matriz de confusión; cada vez que se entrena la RNC, un modelo GAN genera 100 imágenes (retina completa, GCL+, GCL++) sintéticas de pacientes EM y 100 imágenes sintéticas de sujetos de control. A las imágenes disponibles se les aplica, si procede que no sean la prueba de las imágenes originales, el método de detección de las regiones más discriminantes. Cada vez, el conjunto de entrenamiento está formado por (147+148) imágenes y el conjunto de test por una sola imagen.

Con este método, aunque tiene una carga computacional elevada, se consigue una total independencia entre el conjunto de entrenamiento y el conjunto de test utilizado para validar la clasificación.

## 5.10 Análisis estadístico

Los análisis estadísticos se realizaron con el software IBM SPSS Statistics 25 (SPSS Inc. Chicago, Illinois, EE.UU.). Se utilizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov con la corrección de significación de Lilliefors para el análisis de la normalidad en las variables continuas. Las variables de distribución normal se expresan como media  $\pm$  desviación estándar; las variables no normales o categóricas se presentan como mediana (rango intercuartil [IQR]). La comparación de los grupos se realizó mediante la prueba t de Student (distribuciones normales) y la prueba de chi-cuadrado (prueba  $\chi^2$ ) para las variables categóricas (asociación de género). Un valor  $p \leq 0,05$  se consideró estadísticamente significativo



## 6 RESULTADOS

### 6.1 Base de datos

La base de datos disponible de registros OCT está formada por 48 pacientes con EM (mujer/hombre=39/9, edad  $43,79 \pm 8,41$  años) y 48 registros de sujetos de control (mujer/hombre=38/10, edad  $44,44 \pm 7,18$  años). No existe diferencia significativa en la edad entre ambos grupos ( $p=0,107$ , t-student) ni en su distribución entre sexos ( $p = 0,451$ ,  $\chi^2$ -test). Los pacientes han tenido un diagnóstico reciente ( $7,35 \pm 1,95$  meses) y el valor de su escala EDSS es  $1,07 [0,35]$  (mediana [rango intercuartil]) (Tabla 4).

En cada sujeto se ha seleccionado aleatoriamente el ojo (derecho/izquierdo) incluido en el análisis, salvo que los registros del mismo no cumplan los criterios de calidad.

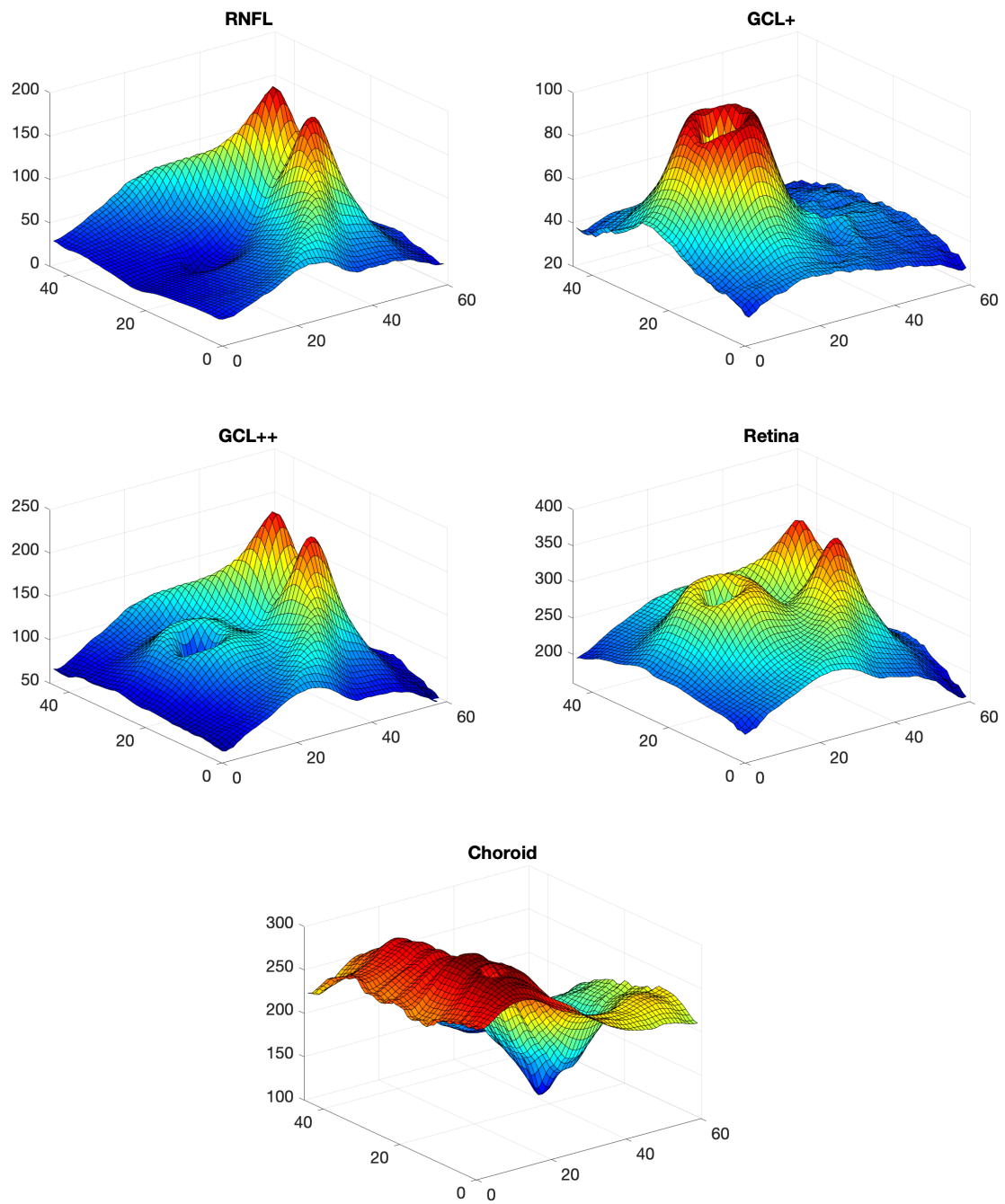
**Tabla 4.** Datos demográficos de la base de datos de pacientes y controles.

|   | <b>Controles</b> | <b>EM</b>        | <b>P valor</b> |
|---|------------------|------------------|----------------|
| Edad en años (media $\pm$ desviación)                       | 44,44 $\pm$ 7,18 | 43,79 $\pm$ 8,41 | 0,107          |
| Hombres/Mujeres   | 10/38            | 9/39             | 0,451          |
| Presión intraocular en mmHg (media $\pm$ desviación)        | 13,55 $\pm$ 3,10 | 14,03 $\pm$ 4,22 | 0,090          |
| Duración de la enfermedad en meses (media $\pm$ desviación) | --               | 7,35 $\pm$ 1,95  | --             |
| Valoración en la escala EDSS (mediana [rango intercuartil]) | --               | 1,07 [0,35]      | --             |
| BCVA 100% (media $\pm$ desviación)                          | 0,06 $\pm$ 0,11  | 0,07 $\pm$ 0,12  | 0,231          |
| BCVA 2,5% (media $\pm$ desviación)                          | 0,39 $\pm$ 0,22  | 0,44 $\pm$ 0,43  | 0,009          |
| BCVA 1,25% (media $\pm$ desviación)                         | 0,66 $\pm$ 0,24  | 0,72 $\pm$ 0,31  | 0,004          |

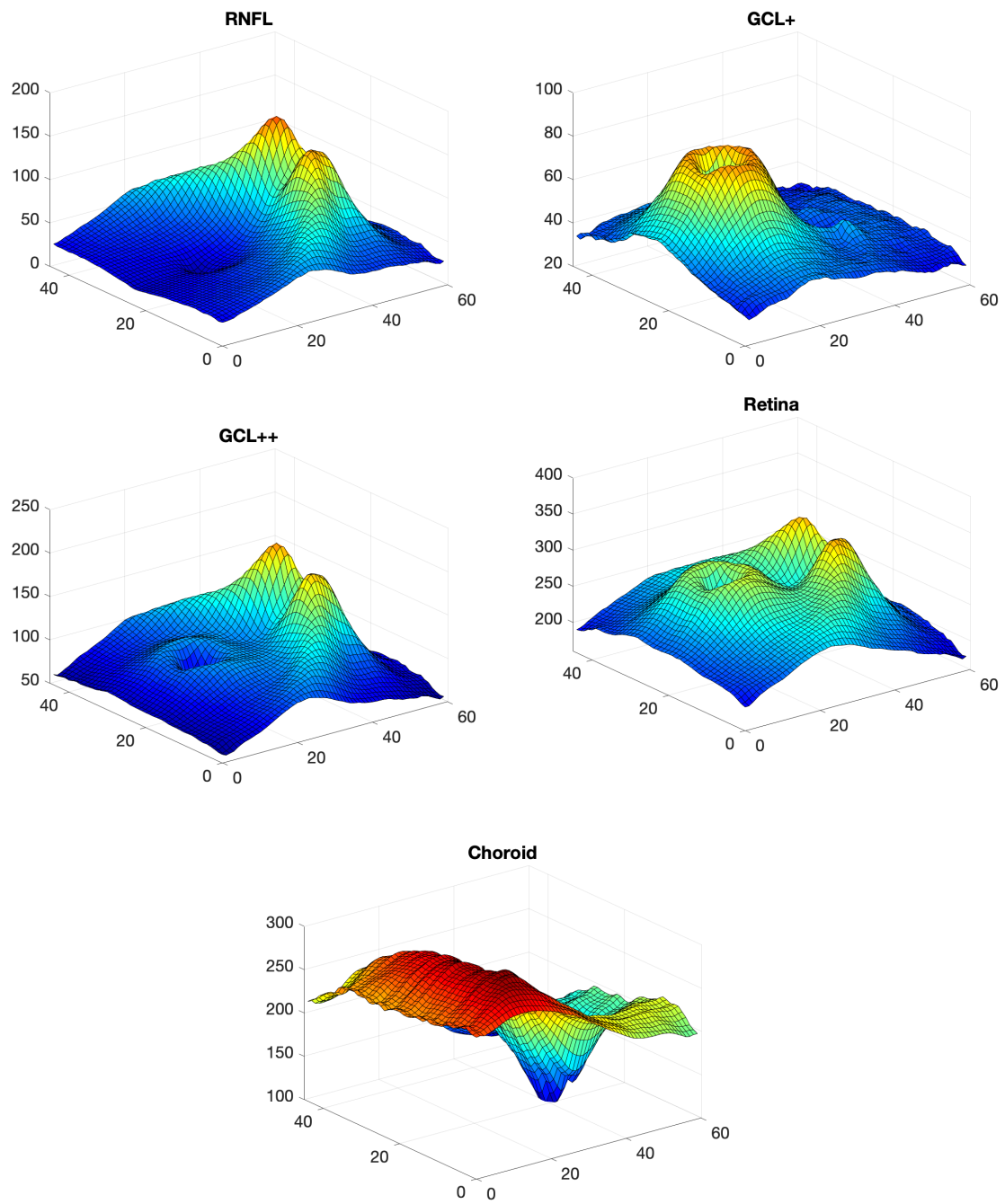
## 6.2 Imágenes de OCT obtenidas

Se presenta en la [Fig. 22](#) el valor medio de los espesores de las estructuras analizadas en los sujetos de control y en la [Fig. 23](#) se hace lo mismo para los pacientes EM.





**Fig. 22.** Representación de los espesores de la retina. Valor medio del conjunto de sujetos de control.



**Fig. 23.** Representación de los espesores de la retina. Valor medio del conjunto de pacientes EM.

## 6.3 Identificación de las estructuras retinianas discriminantes

La identificación de las estructuras retinianas con la suficiente capacidad discriminante se realizó evaluando el resultado del método de selección y ordenación de características relevantes Relief, descrito en el apartado 5.6.

### 6.3.1 Aplicación del método Relief para identificación de las regiones con capacidad diagnóstica

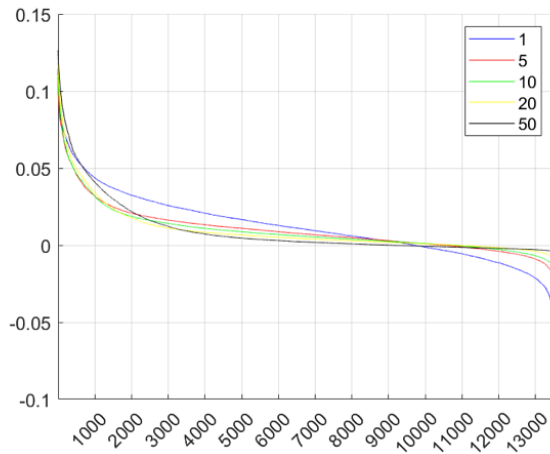
Se pretende seleccionar los píxeles o puntos con las medidas de los espesores de las estructuras disponibles de la retina más discriminantes para el diagnóstico de EM vs. Controles.

Mediante el método Relief se evalúa la relevancia en la clasificación EM vs. Controles de cada uno de los píxeles de las imágenes, por lo que se están considerando  $45 \times 60 \times 5 = 13500$  variables; cada variable tiene datos de 48 pacientes EM y 48 sujetos de control.

Como parámetro del método Relief se debe fijar el valor del número de vecinos más próximos que considera el método K-NN, utilizando en nuestro caso los valores de  $K = 1, 5, 10, 20$  y  $50$ . La Fig. 24. muestra el resultado obtenido con el método Relief, para las cinco estructuras retinianas disponibles y los diferentes valores de  $K$  considerados.

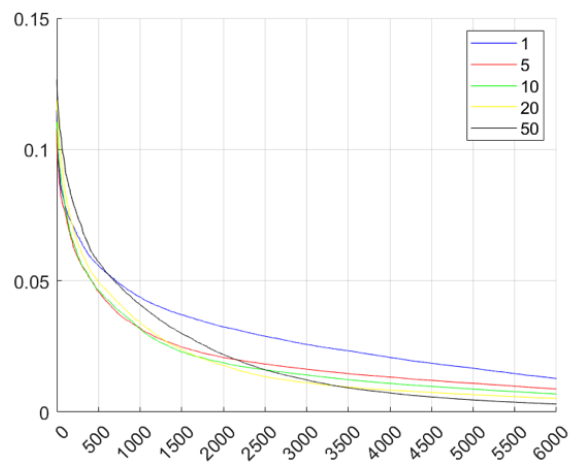
Se observa que:

- El valor de relevancia asignado a cada una de las 13500 variables, que puede tener un rango entre  $(+1, -1)$ , en el caso analizado está comprendido entre valores de  $+0,12$  y  $-0,07$ ; la mayoría de los píxeles tienen un rango muy cercano a 0. Esto indica que la mayoría de la información analizada no es relevante para el diagnóstico y por lo tanto se justifica la conveniencia de realizar este análisis de selección de las variables relevantes.
- No existe una diferencia apreciable en el resultado al utilizar diferentes números de vecinos del método K-NN en el que se apoya Relief.



**Fig. 24.** Resultado del método Relieff aplicado a las 5 estructuras de la retina (K=1,5,10,20,50).

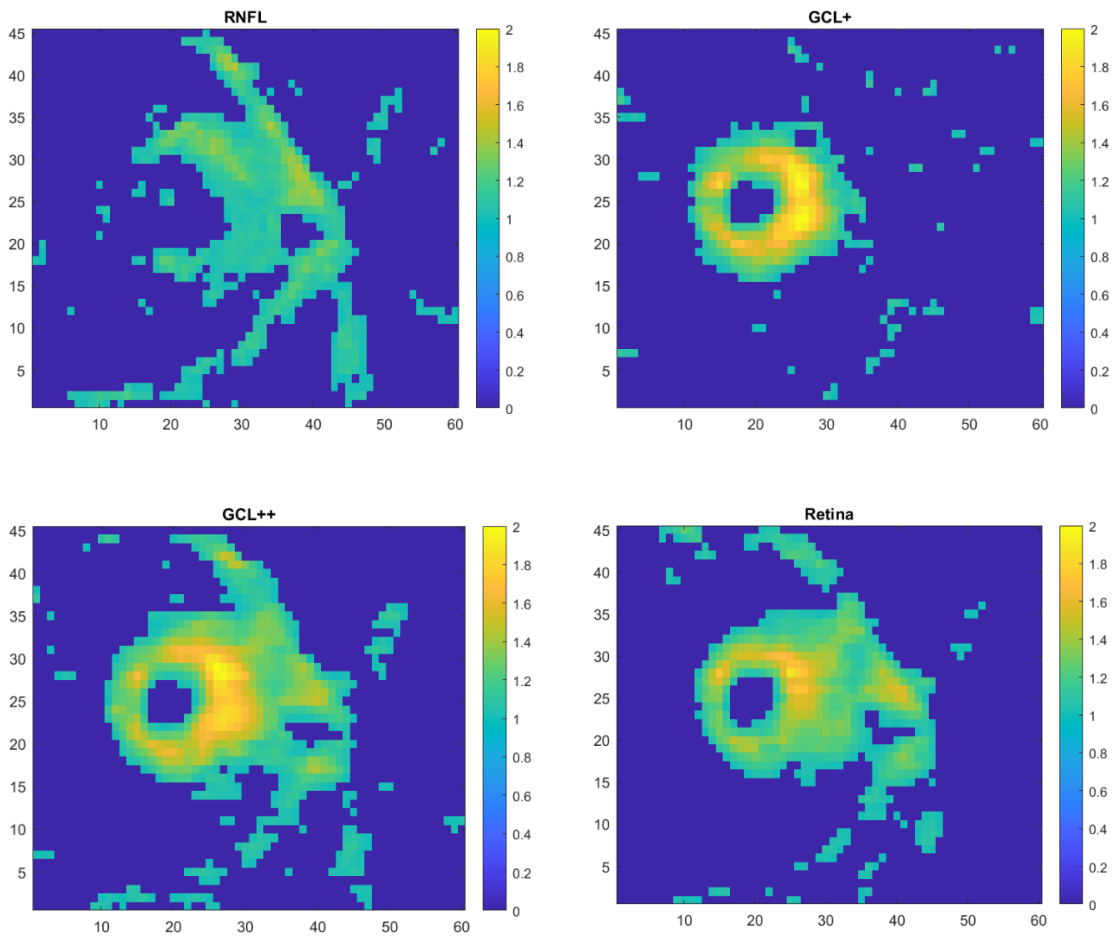
La [figura 25](#) muestra la gráfica anterior, pero centrada en las 6000 variables más representativas.

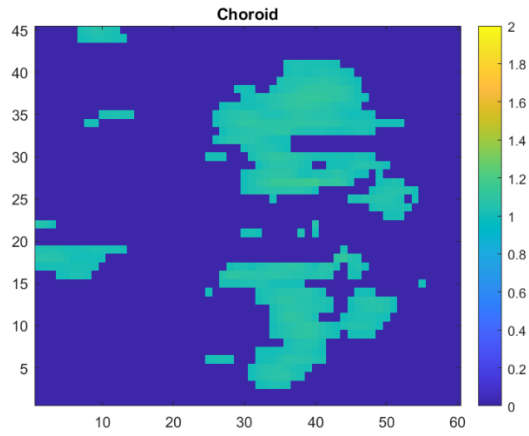


**Fig. 25.** Resultado del método Relieff, 6000 píxeles más representativos (K=1,5,10,20,50).

Una vez obtenido el ranking de los píxeles con mayor capacidad diagnóstica, y considerando las 5 estructuras retinianas en su conjunto, es posible representar para cada una de las mismas sus regiones de interés ([Fig. 26](#)). Para su representación se ha utilizado el siguiente método:

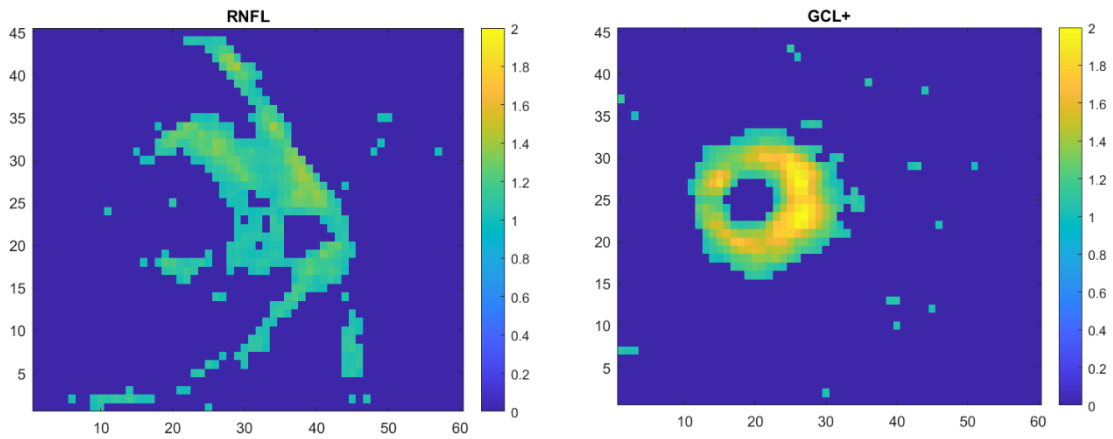
- Se utilizan los datos de ranking del método Relieff con  $K=10$  (este es el valor sugerido en [Urbanowicz et al., 2018](#)) a partir de resultados empíricos).
- En las figuras se muestra el valor de ponderación dado a cada píxel, seleccionando los 3000 píxeles más importantes, y normalizando su valor, entre 2 (más discriminante) y 0 (el menos discriminante).

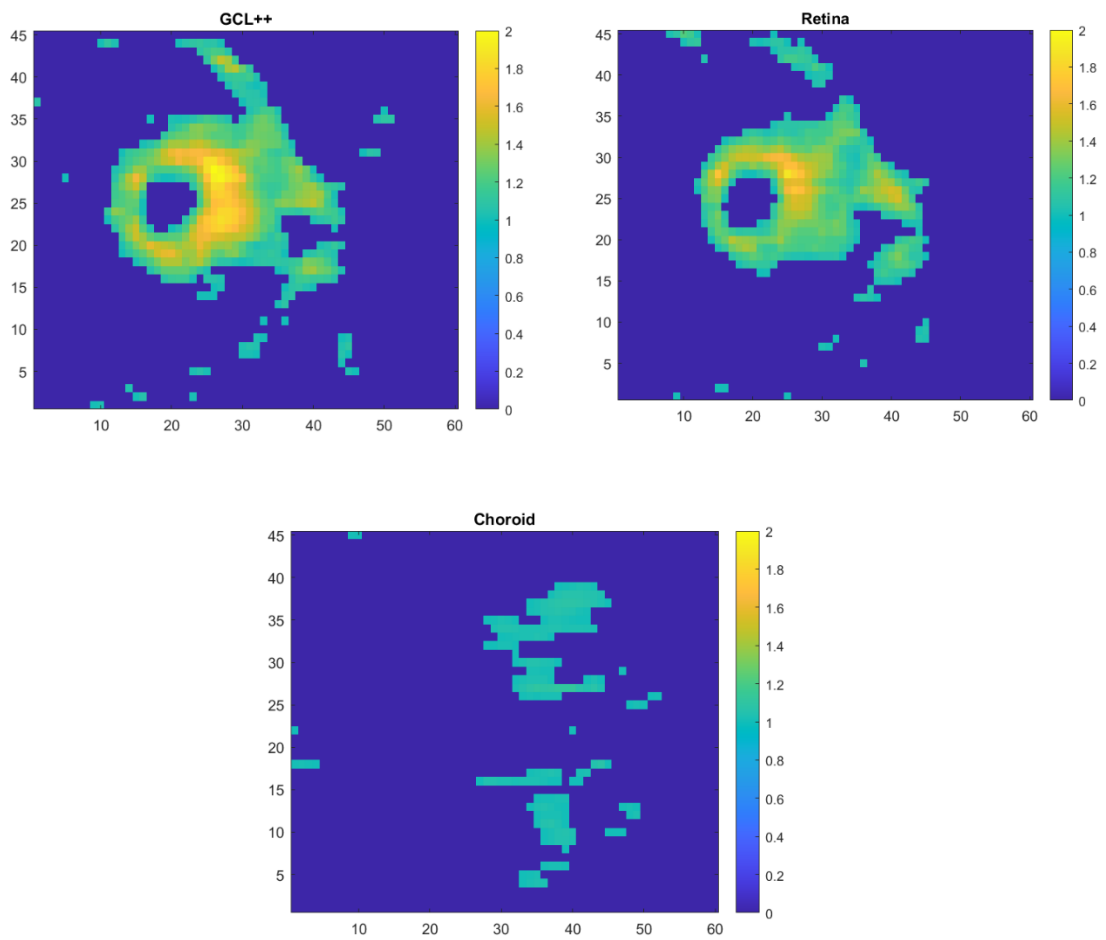




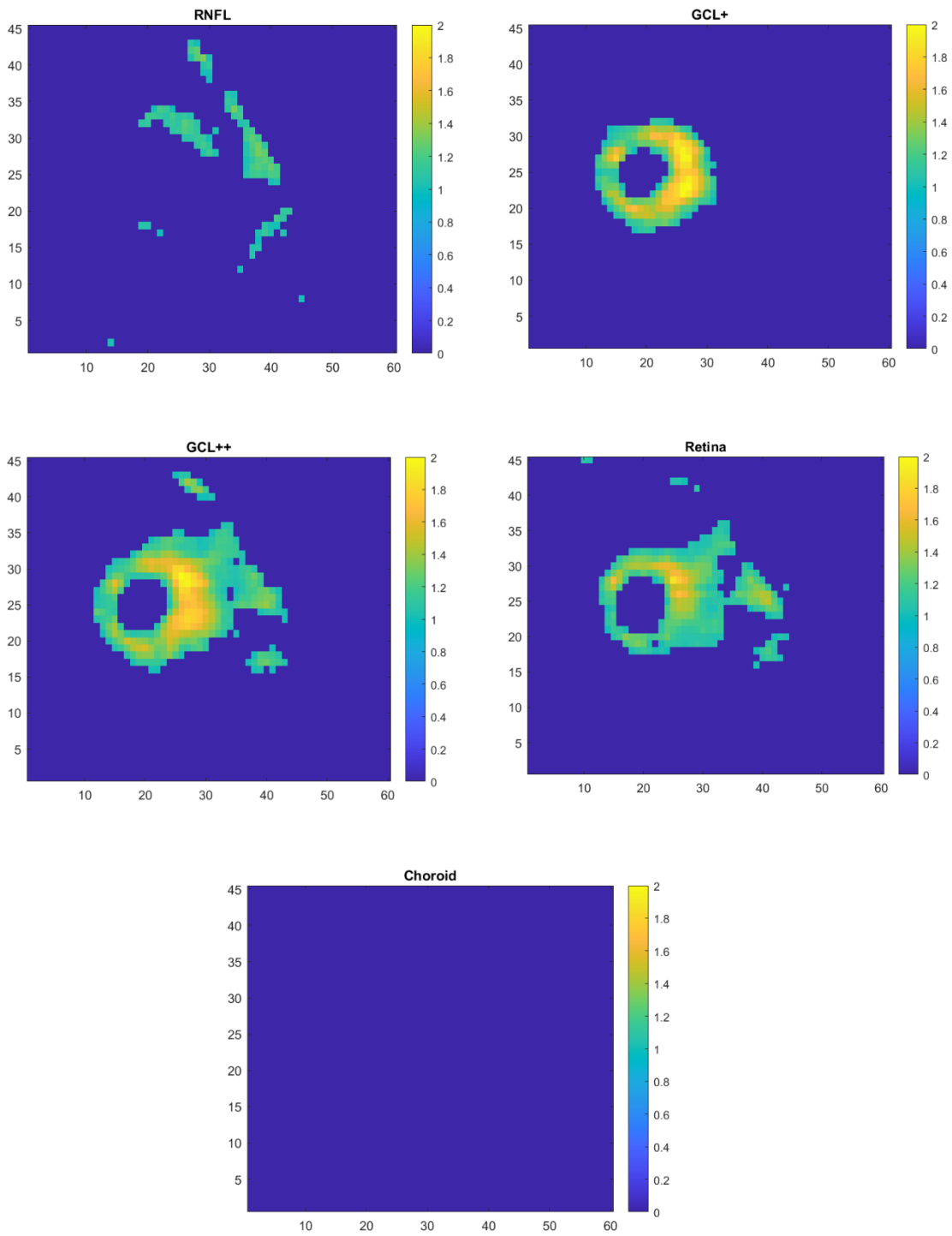
**Fig. 26.** Representación de las regiones más discriminantes en cada estructura (K=10). Se incluyen los 3000 píxeles con mayor capacidad diagnóstica.

El mismo proceso se ha realizado eligiendo los 2000 píxeles más discriminantes (Fig. 27), los 1000 píxeles más discriminantes (Fig. 28) y los 500 píxeles más discriminantes (Fig. 29).



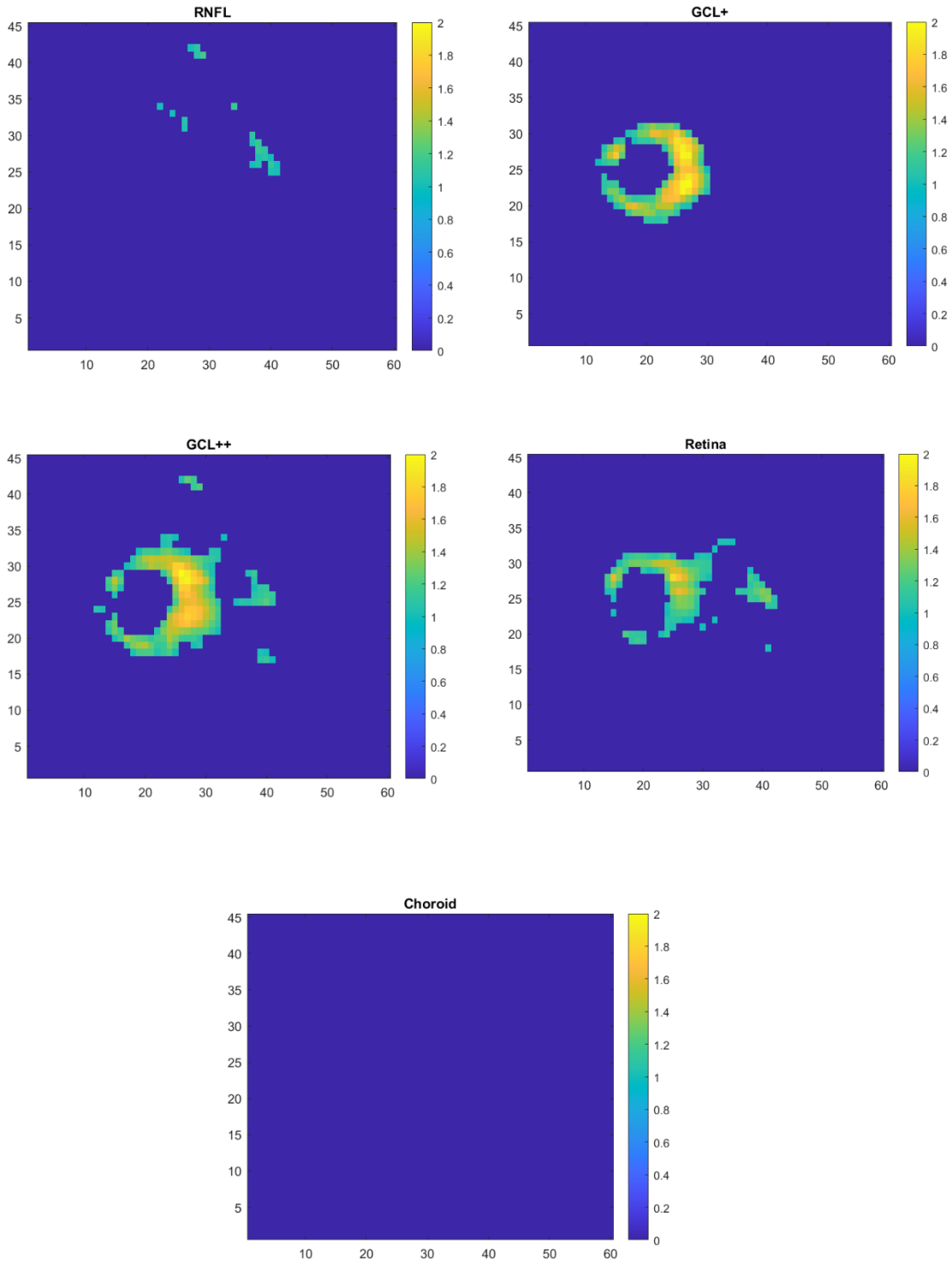


**Fig. 27.** Mejores 2000 píxeles discriminantes.



**Fig. 28.** Mejores 1000 píxeles discriminantes.





**Fig. 29.** Mejores 500 píxeles discriminantes.

A la vista de los resultados obtenidos, surge el dilema de seleccionar el número de variables o píxeles para determinar el criterio de selección de estructuras relevantes. Seleccionando los resultados en los que se consideran los 500 píxeles o variables con mayor capacidad diagnóstica, es razonable tomar las siguientes decisiones:

- **Coroides:** tal como se observa en la [Fig. 29](#), ninguna de sus medidas es relevante de acuerdo al método Relieff, para el diagnóstico de interés; por lo tanto esta estructura no será considerada en el diagnóstico automático.
- **RNFL:** aunque se observa la existencia de algunos puntos de medida con potencial capacidad diagnóstica, los mismos forman regiones de tamaño mínimo e inconexas, por lo que tampoco se considera que esta capa aporte información relevante.
- **GCL+, GCL++, retina completa:** en las tres estructuras se resalta prácticamente las mismas regiones, lo que sugiere que existe una posible justificación anatómica a esta circunstancia. Además la región resaltada tiene una forma muy similar a la de una herradura, aproximadamente centrada en la mácula, lo que coincide en gran medida con los resultados obtenidos en ([Hu et al., 2019](#)), pero en pacientes en los que la enfermedad ha evolucionado durante 10 años, en ([Shi et al., 2019](#)) (6,7 años de evolución de la EM) y a los resultados obtenidos ([Garcia-Martin et al., 2021](#)) con la misma base de datos, pero utilizando la distancia de Cohen para evaluar la capacidad diagnóstica de las medidas de espesores disponibles.

En consecuencia, en la fase de diagnóstico automático se utilizará únicamente información de las capas GCL+, GCL++ y los espesores de la retina completa. En estas estructuras, los puntos de medida que superan el umbral de acuerdo al método Relieff mantienen su valor original de espesor (normalizado) mientras que los puntos que no cumplen esa condición se fijan a 0.

## 6.4 Imágenes sintéticas

El proceso de aumento de datos para las imágenes de OCT de sujetos de control y pacientes con EM permitirá disponer de un conjunto más amplio de entrenamiento de la RNC. Como las estructuras retinianas con mayor capacidad diagnóstica son la retina completa, GCL+ y GCL++, se descartan las otras dos (RNFL, coroides) al considerar que no aportan información útil en el proceso de clasificación. El número de imágenes sintetizadas es 100 por cada estructura para sujetos de control y 100 para pacientes con EM.

### 6.4.1 Arquitectura del Generador (DCGAN)

La [tabla 5](#) resume la arquitectura del Generador implementado, que sigue el esquema presentado en la [Fig. 19](#):

| <b>Tabla 5. Arquitectura del Generador.</b> |                                  |                            |                            |                                  |   |
|---|----------------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------------|---|
| <b>Capa</b>                                 | <b>Tipo</b>                      | <b>Filtro</b>              | <b>Stride<br/>Cropping</b> | <b>Función de<br/>activación</b> | <b>Dimensiones</b>                            |
| Entrada<br>z(n)                             | Ruido<br>aleatorio               | -                          | -                          | -                                | Vector z(n): 100,1                            |
|   | Project and<br>reshape           |                            |                            |                                  | (3,4,512)                                     |
| 1   | CT:<br>Convolución<br>traspuesta | N <sub>F</sub> =256<br>5x5 | (1,1)<br>(0,0)             | Batch<br>Normalization<br>Relu   | (7,8,256)                                     |
| 2   | CT:<br>Convolución<br>traspuesta | N <sub>F</sub> =128<br>5x5 | (2,3)<br>(2,2)             | Batch<br>Normalization<br>Relu   | (13,22,128)                                   |
| 3   | CT:<br>Convolución<br>traspuesta | N <sub>F</sub> =64<br>5x5  | (2,3)<br>(3,4)             | Batch<br>Normalization<br>Relu   | (23,60,64)                                    |
| 4   | CT:<br>Convolución<br>Traspuesta | N <sub>F</sub> =3<br>5x5   | (2,1)<br>(2,2)             | Tanh                             | (45,60,3)<br>Imágenes sintéticas<br>de salida |

El Generador se implementa con una **red neuronal convolucional inversa**, en la que la entrada es una señal unidimensional ( $z(n)$ ), con datos de ruido aleatorio (distribución normal,  $\mu = 0$ ,  $\sigma = 1$ ), con dimensiones (100,1) y la salida final del Generador tiene las siguientes dimensiones: 45x60x3. Los pasos internos realizados en el Generador son (Fig. 21):

- Los datos de  $z(n)$  se aumentan y se proyectan a dimensiones (3,4,512).
- Se implementan 4 capas con la operación de convolución traspuesta. El número de filtros utilizados en las respectivas capas es 256, 128, 64 y 3, consiguiendo de esta forma que la profundidad de la imagen sintética de salida sea  $L=3$ .
- En las 4 capas las dimensiones de los filtros son 5x5, y el valor de los parámetros de stride y cropping permiten ajustar el número de filas y columnas de las imágenes de salida a (45,60).
- La función de activación de la salida es la tangente hiperbólica.

Se puede indicar que el Generador es una imagen en espejo del Discriminador.

#### 6.4.2 Arquitectura del Discriminador (DCGAN)

El Discriminador es una red convolucional que actúa como un clasificador, siendo su entrada imágenes (reales, sintéticas) de dimensiones (45,60,3) y una salida binaria para identificar el tipo de entrada. Su estructura ha sido implementada de acuerdo a las sugerencias presentadas en (Radford, Metz and Chintala, 2015).

En nuestro caso, las entradas de D son las imágenes reales y las imágenes sintéticas aplicadas en diferentes momentos de tiempo, con dimensiones (45,60,3); se consideran 3 canales, correspondientes a las imágenes de la retina completa, GCL+ y GCL++.

La [tabla 6](#) resume la arquitectura del Discriminador:

| <b>Tabla 6. Arquitectura del Discriminador.</b> |                              |                            |               |                                   |                    |
|---|------------------------------|----------------------------|---------------|-----------------------------------|--------------------|
| <b>Capa</b>                                     | <b>Tipo</b>                  | <b>Filtro</b>              | <b>Stride</b> | <b>Función de activación</b>      | <b>Dimensiones</b> |
| Entrada   | Imágenes reales y sintéticas | -                          | -             | -                                 | (45,60,3)          |
| 1   | Dropout 50%                  |                            |               |                                   |                    |
| 2   | Convolución                  | N <sub>F</sub> =64<br>5x5  | (2,2)         | Batch Normalization<br>Leaky Relu | (23,30,64)         |
| 3   | Convolución                  | N <sub>F</sub> =128<br>5x5 | (2,2)         | Batch Normalization<br>Leaky Relu | (12,15,128)        |
| 4   | Convolución                  | N <sub>F</sub> =256<br>5x5 | (2,2)         | Batch Normalization<br>Leaky Relu | (6,8,256)          |
| 5   | Convolución                  | N <sub>F</sub> =512<br>5x5 | (2,2)         | Batch Normalization<br>Leaky Relu | (3,4,512)          |
| 6   | Convolución                  | 3x4                        | (1,1)         |                                   | 1                  |

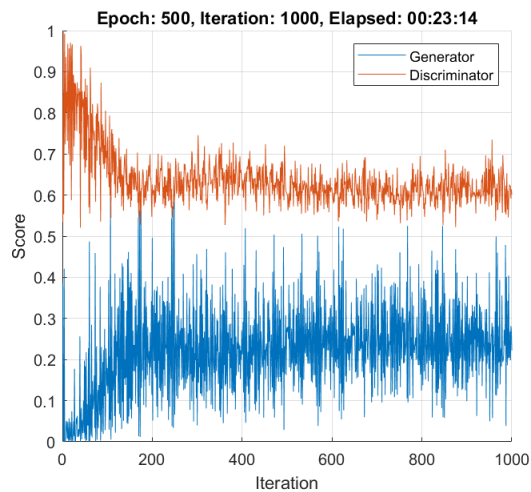
En primer lugar se aplica un proceso de regularización de la arquitectura de la red, mediante un *dropout* (Srivastava et al., 2014), que consiste en eliminar o desactivar temporalmente de forma aleatoria determinadas neuronas en una red, reduciendo de este modo la posibilidad de sobreajuste. En el modelo implementado el parámetro *Dropout Rate*=0,5, lo que significa que cada vez se desactivan el 50 de las neuronas de esta capa.

Seguidamente se utilizan 5 capas de convolución, incrementando el número de filtros en cada capa (64, 128, 256, 512), en todos los casos de dimensiones (5,5). Se utiliza la función Leaky ReLU ( $f(x) = \max(0, x) + 0,002 \cdot \min(0, x)$ ) en todas estas capas.

El proceso de dimensionamiento de los datos producidos en el Discriminador se puede resumir del siguiente modo: [45x60x3] → [23x30x64] → [12x15x128] → [6x8x256] → [3x4x512] → [1].

### 6.4.3 Entrenamiento del sistema DCGAN

Las dos redes antagónicas se han entrenado con un mini-batch de tamaño 32 y 500 epochs. El ajuste se ha realizado con el método de optimización Adam (Kingma and Ba, 2014), con un factor de aprendizaje  $\alpha = 0,0002$ , tasas de decaimiento exponencial  $\beta_1 = 0,5$  y  $\beta_2 = 0,999$  y  $\epsilon = 10^{-8}$ .

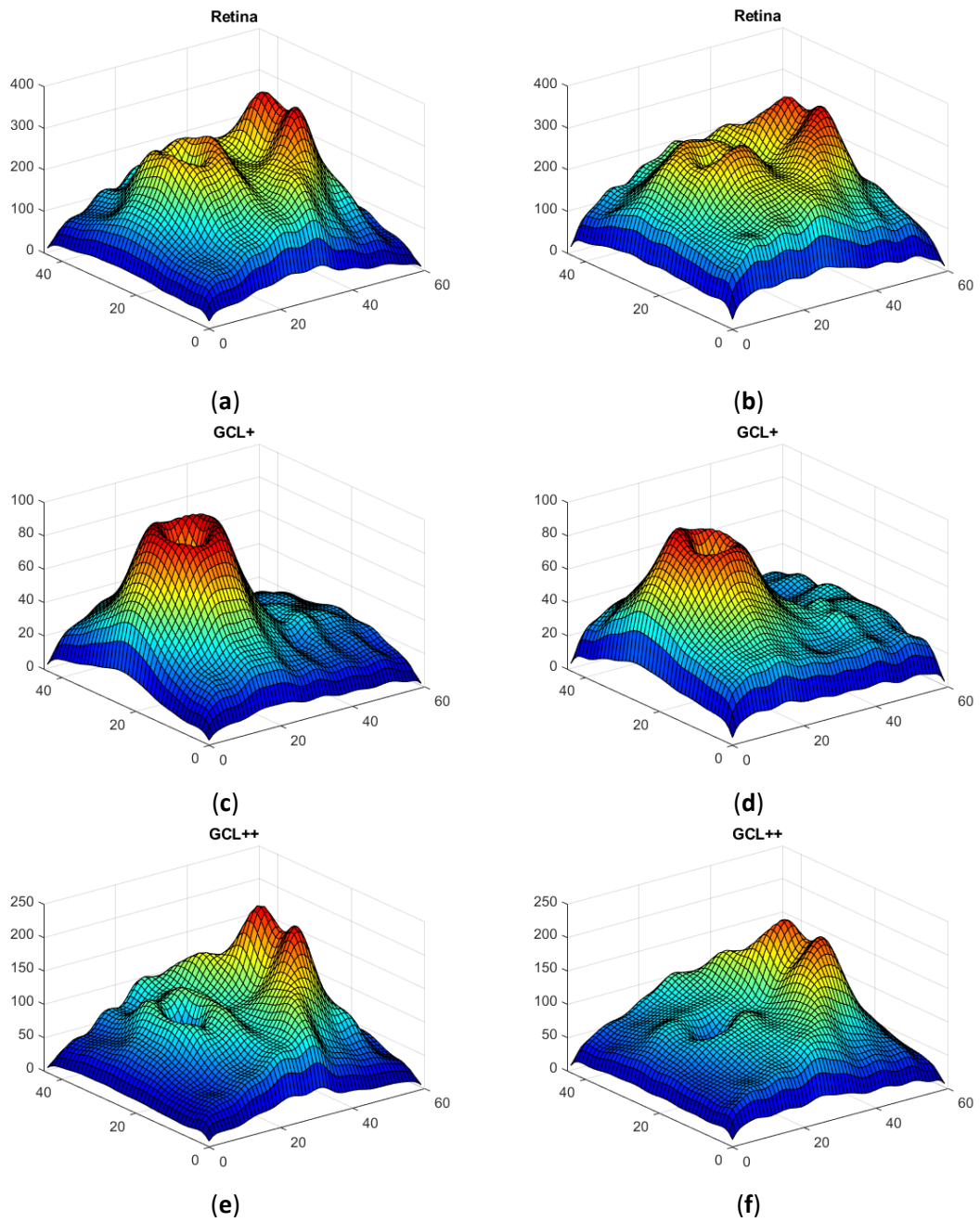


**Fig. 30.** Curvas de aprendizaje del Generador y del Discriminador.

La [figura 30](#) muestra la evolución de las funciones de error del generador y del discriminador en la fase de entrenamiento del GAN.

### 6.4.4 Imágenes sintéticas obtenidas

En la [Fig. 31](#) se representa el resultado del proceso de aumento de datos, tanto para imágenes de controles como para imágenes correspondientes a pacientes EM. Se puede comparar con las imágenes reales ([Fig. 22](#), [Fig. 23](#)), observándose un resultado satisfactorio.



**Fig. 31.** Representación de las imágenes sintéticas de las tres estructuras obtenidas con CDGAN. Izquierda: valor medio en sujetos de control. Derecha: valor medio de pacientes EM.

## 6.5 Arquitectura del Clasificador

La implementación de la RNC se ha realizado con el Deep Learning Toolbox de Matlab, en un ordenador personal (Intel Core i7-9700, 32 GB) con una GPU Nvidia GeForce RTX 2070. La [tabla 7](#) muestra la codificación en Matlab de la red neuronal convolucional utilizada como clasificador, y cuya estructura ha sido mostrada en la [Fig. 10](#).

**Tabla 7.** Codificación en Matlab de la RNC.

```
filterSize=7;
numFilters=64;

layers = [imageInputLayer([45 60 3])
          convolution2dLayer(filterSize,numFilters)
          reluLayer
          maxPooling2dLayer(2,'Stride',2)
          convolution2dLayer(filterSize,numFilters)
          reluLayer
          maxPooling2dLayer(2,'Stride',2)
          fullyConnectedLayer(2)
          softmaxLayer
          classificationLayer()];

options = trainingOptions('sgdm','MaxEpochs',1000, ...
                          'InitialLearnRate',0.0001,'ValidationFrequency',10,
                          'ValidationData',imdsTrain,'OutputFcn',
                          @(info)stopIfAccuracyNotImproving(info,3));

convnet = trainNetwork(imdsTrain,layers,options);
```

La [tabla 8](#) aporta información sobre las características de la arquitectura del Clasificador (RNC).



| <b>Tabla 8. Arquitectura del Clasificador.</b> |   |   |  |
|--|---|---|--|
| <b>Capa</b>                                    | <b>Tipo</b>   | <b>Función de activación/<br/>Pooling</b>                                   | <b>Descripción</b>   |
| Entrada  | Imágenes reales y sintéticas<br>(45,60,3)   | -   | Imágenes de espesores de las estructuras: retina completa, GCL+ y GCL++.   |
| C1   | Convolución<br>$N_{F1}=64$<br>$(d_1, d_1) = (7, 7)$<br>$(s_1, s_1) = (1, 1)$<br>$(p_1, p_1) = (0, 0)$ . | $f(x) = \max(0, x)$<br>Submuestreo MaxPooling<br>2x2, con paddint (0,0,0,0) | Resultado de la convolución: 64 mapas de características, dimensiones: (39,54,3).<br><br>Resultado del submuestreo:<br>64 mapas de características con dimensiones (19,27, 3). |
| C2   | Convolución<br>$N_{F2}=64$<br>$(d_2, d_2) = (7, 7)$<br>$(s_2, s_2) = (1, 1)$<br>$(p_2, p_2) = (0, 0)$ . | $f(x) = \max(0, x)$<br>Submuestreo MaxPooling<br>2x2, con paddint (0,0,0,0) | Resultado de la convolución: 64 mapas de características de dimensiones (13,21, 3)<br><br>Resultado del submuestreo: 64 mapas de características con dimensiones (6,10, 3).    |
|  | Clasificador  |   | Entradas 64 mapas de características (6,10,3) y dos salidas  |

## 6.6 Pruebas realizadas

En primer lugar se han realizado las siguientes pruebas para evaluar la capacidad diagnóstica de método propuesto:

- A. Clasificación con la RNC utilizando las imágenes de espesores originales.

- B. Clasificación con la RNC de las imágenes “filtradas” por RELIEF.
- C. Opción B, pero entrenando también con las imágenes sintéticas.

En los casos contemplados, y debido a que la RNC está configurada para tener como entrada la información de L=3 estructuras retinianas, se ha utilizado la información de la retina completa y de las capas GCL+ y GCL++ (las tres estructuras con mayor capacidad diagnóstica).

### 6.6.1 Clasificación con la RNC (EM, CONTROLES) utilizando las imágenes de espesores originales.

Se utilizan como entradas de la RNC los datos de los espesores de la retina completa, GCL+ y GCL++, sin ningún proceso de selección de zonas discriminantes. Se ha ejecutado el entrenamiento de la red 10 veces, aplicando en cada caso el método leave-one-out (Apartado 5.9), obteniéndose los resultados mostrados en la [Tabla 9](#).

| <b>Tabla 9. Resultados de la clasificación en 10 tests (imágenes originales).</b> |                           |                      |                      |                 |
|---|---------------------------|----------------------|----------------------|-----------------|
|   | <b>[Real, Predicción]</b> |                      |                      |                 |
|   | <b>[Control, Control]</b> | <b>[Control, EM]</b> | <b>[EM, Control]</b> | <b>[EM, EM]</b> |
| <b>Test 1</b>   | 46                        | 2                    | 1                    | 47              |
| <b>Test 2</b>   | 47                        | 1                    | 1                    | 47              |
| <b>Test 3</b>   | 48                        | 0                    | 3                    | 45              |
| <b>Test 4</b>   | 46                        | 2                    | 2                    | 46              |
| <b>Test 5</b>   | 46                        | 2                    | 1                    | 47              |
| <b>Test 6</b>   | 47                        | 1                    | 2                    | 46              |
| <b>Test 7</b>   | 47                        | 1                    | 1                    | 47              |
| <b>Test 8</b>   | 46                        | 2                    | 2                    | 46              |
| <b>Test 9</b>   | 47                        | 1                    | 2                    | 46              |
| <b>Test 10</b>  | 46                        | 2                    | 1                    | 47              |

Se observa que los resultados en los 10 experimentos son bastante homogéneos, lo que puede indicar que el funcionamiento del clasificador es muy estable. Además se comprueba que en general la clasificación es muy buena, ya que el error de clasificación cometido no supera los 3

sujetos en ninguno de los tests realizados. La matriz de confusión relativa a las 10 pruebas es la mostrada en la [Tabla 10](#), e indica que la precisión obtenida es 0,968.

| <b>Tabla 10. Matriz de confusión (imágenes originales)</b> |                |                   |           |
|--|----------------|-------------------|-----------|
|  |                | <b>Predicción</b> |           |
|  |                | <b>Control</b>    | <b>EM</b> |
| <b>Reales</b>  | <b>Control</b> | 466               | 14        |
|  | <b>EM</b>      | 16                | 464       |

### 6.6.2 Clasificación con la RNC de las imágenes “filtradas” por Relieff.

En el segundo experimento a las imágenes reales se les aplica el método descrito, basado en el algoritmo Relieff, para seleccionar las regiones con mayor capacidad diagnóstica, dejando a cero el resto de las regiones. Se ha ejecutado el entrenamiento de la red 10 veces obteniéndose los siguientes resultados individuales ([Tabla 11](#)):

| <b>Tabla 11. Resultados de la clasificación en 10 tests (imágenes filtradas con Relieff).</b> |                           |                      |                      |                 |
|---|---------------------------|----------------------|----------------------|-----------------|
|   | <b>[Real, Predicción]</b> |                      |                      |                 |
|   | <b>[Control, Control]</b> | <b>[Control, EM]</b> | <b>[EM, Control]</b> | <b>[EM, EM]</b> |
| <b>Test 1</b>   | 48                        | 0                    | 0                    | 48              |
| <b>Test 2</b>   | 48                        | 0                    | 0                    | 48              |
| <b>Test 3</b>   | 48                        | 0                    | 0                    | 48              |
| <b>Test 4</b>   | 48                        | 0                    | 0                    | 48              |
| <b>Test 5</b>   | 48                        | 0                    | 0                    | 48              |
| <b>Test 6</b>   | 48                        | 0                    | 0                    | 48              |
| <b>Test 7</b>   | 48                        | 0                    | 0                    | 48              |
| <b>Test 8</b>   | 48                        | 0                    | 0                    | 48              |
| <b>Test 9</b>   | 48                        | 0                    | 0                    | 48              |
| <b>Test 10</b>  | 48                        | 0                    | 0                    | 48              |

La [tabla 12](#) muestra la matriz de confusión relativa al conjunto de pruebas realizadas, que muestra una precisión de 1,0.

| <b>Tabla 12. Matriz de confusión (imágenes Relieff)</b> |                |                   |           |
|---|----------------|-------------------|-----------|
|   |                | <b>Predicción</b> |           |
|   |                | <b>Control</b>    | <b>EM</b> |
| <b>Reales</b>   | <b>Control</b> | 480               | 0         |
|   | <b>EM</b>      | 0                 | 480       |

### 6.6.3 Clasificación con la RNC de las imágenes por Relieff y utilizando GAN.

En el tercer experimento a las imágenes reales se les aplica el método descrito, basado en el algoritmo Relieff, para seleccionar las regiones con mayor capacidad diagnóstica y además se utilizan las imágenes sintéticas generadas mediante GAN para el entrenamiento de la red neuronal convolucional. El resultado obtenido en 10 tests se muestra en la [tabla 13](#).

| <b>Tabla 13. Resultados de la clasificación en 10 tests (Relieff, GAN).</b> |                           |                      |                      |                 |
|---|---------------------------|----------------------|----------------------|-----------------|
|   | <b>[Real, Predicción]</b> |                      |                      |                 |
|   | <b>[Control, Control]</b> | <b>[Control, EM]</b> | <b>[EM, Control]</b> | <b>[EM, EM]</b> |
| <b>Test 1</b>   | 48                        | 0                    | 0                    | 48              |
| <b>Test 2</b>   | 48                        | 0                    | 0                    | 48              |
| <b>Test 3</b>   | 48                        | 0                    | 0                    | 48              |
| <b>Test 4</b>   | 48                        | 0                    | 0                    | 48              |
| <b>Test 5</b>   | 48                        | 0                    | 0                    | 48              |
| <b>Test 6</b>   | 48                        | 0                    | 0                    | 48              |
| <b>Test 7</b>   | 48                        | 0                    | 0                    | 48              |
| <b>Test 8</b>   | 48                        | 0                    | 0                    | 48              |
| <b>Test 9</b>   | 48                        | 0                    | 0                    | 48              |
| <b>Test 10</b>  | 48                        | 0                    | 0                    | 48              |

La [tabla 14](#) muestra la matriz de confusión relativa al conjunto de pruebas realizadas, que también muestra una precisión de 1,0, al no cometer ningún error el clasificador.

| <b>Tabla 14. Matriz de confusión (Relieff, GAN).</b> |                |                   |           |
|--|----------------|-------------------|-----------|
|  |                | <b>Predicción</b> |           |
|  |                | <b>Control</b>    | <b>EM</b> |
| <b>Reales</b>  | <b>Control</b> | 480               | 0         |
|  | <b>EM</b>      | 0                 | 480       |

#### 6.6.4 Pruebas con el 50% de la base de datos.

Los resultados anteriores permiten obtener una clasificación prácticamente perfecta en todos los casos ensayados, ya que la precisión está siempre por encima de 0,96, incluso si se utilizan las imágenes de espesores originales, sin aplicar el método Relieff de selección de píxeles relevantes y sin utilizar las imágenes sintéticas para el entrenamiento de la RNC. Evidentemente esta situación puede cuestionar las ventajas de utilizar el método Relieff y el proceso de generación de imágenes sintéticas. Con este fin, se han planteado las siguientes pruebas en las que se utiliza el 50% de los registros de OCT disponibles: 24 sujetos de control y 24 pacientes con EM.

#### 6.6.5 Clasificación con la RNC (EM, CONTROLES) utilizando las imágenes de espesores originales (50% BBDD).

Los resultados de las 10 pruebas realizadas se presentan en la [Tabla 15](#).

| <b>Tabla 15. Resultados de la clasificación en 10 tests (imágenes originales, 50% BBDD)</b> |                           |                      |                      |                 |
|---|---------------------------|----------------------|----------------------|-----------------|
|   | <b>[Real, Predicción]</b> |                      |                      |                 |
|   | <b>[Control, Control]</b> | <b>[Control, EM]</b> | <b>[EM, Control]</b> | <b>[EM, EM]</b> |
| <b>Test 1</b>   | 17                        | 7                    | 8                    | 16              |
| <b>Test 2</b>   | 15                        | 9                    | 8                    | 16              |
| <b>Test 3</b>   | 15                        | 9                    | 9                    | 15              |
| <b>Test 4</b>   | 16                        | 8                    | 7                    | 17              |
| <b>Test 5</b>   | 15                        | 9                    | 8                    | 16              |
| <b>Test 6</b>   | 16                        | 8                    | 8                    | 16              |
| <b>Test 7</b>   | 15                        | 9                    | 6                    | 18              |
| <b>Test 8</b>   | 17                        | 7                    | 9                    | 15              |
| <b>Test 9</b>   | 15                        | 9                    | 10                   | 14              |
| <b>Test 10</b>  | 16                        | 8                    | 7                    | 17              |

La matriz de confusión relativa al conjunto de pruebas realizadas se muestra en la [Tabla 16](#), y sus resultados indican una precisión de 0,66, lo que sugiere que el tamaño de la base de datos es insuficiente para un correcto entrenamiento de la RNC.

| <b>Tabla 16. Matriz de confusión (imágenes originales, 50% BBDD)</b> |                |                   |           |
|--|----------------|-------------------|-----------|
|  |                | <b>Predicción</b> |           |
|  |                | <b>Control</b>    | <b>EM</b> |
| <b>Reales</b>  | <b>Control</b> | 157               | 83        |
|  | <b>EM</b>      | 80                | 160       |

#### 6.6.6 Clasificación con la RNC (EM, CONTROLES) utilizando las imágenes de espesores originales y GAN (50% BBDD).

En esta prueba se utilizan el 50% de la base de datos, pero se utilizan las imágenes sintéticas para el entrenamiento del clasificador. Se realizan 10 pruebas y sus resultados se muestran en la [Tabla 17](#).

| <b>Tabla 17.</b> Resultados de la clasificación en 10 tests (imágenes originales y GAN, 50% BBDD). |                           |                      |                      |                 |
|--|---------------------------|----------------------|----------------------|-----------------|
|  | <b>[Real, Predicción]</b> |                      |                      |                 |
|  | <b>[Control, Control]</b> | <b>[Control, EM]</b> | <b>[EM, Control]</b> | <b>[EM, EM]</b> |
| <b>Test 1</b>  | 22                        | 2                    | 3                    | 21              |
| <b>Test 2</b>  | 21                        | 3                    | 3                    | 21              |
| <b>Test 3</b>  | 23                        | 1                    | 2                    | 22              |
| <b>Test 4</b>  | 22                        | 2                    | 1                    | 23              |
| <b>Test 5</b>  | 22                        | 2                    | 2                    | 22              |
| <b>Test 6</b>  | 21                        | 3                    | 3                    | 21              |
| <b>Test 7</b>  | 22                        | 2                    | 2                    | 22              |
| <b>Test 8</b>  | 21                        | 3                    | 1                    | 23              |
| <b>Test 9</b>  | 20                        | 4                    | 0                    | 24              |
| <b>Test 10</b>   | 21                        | 3                    | 2                    | 22              |

La [tabla 18](#) muestra la matriz de confusión relativa a las 10 pruebas; se obtiene una precisión de 0,90, lo que indica que es ventajoso utilizar datos sintéticos para entrenar la RNC en el caso en que no se disponga de un número suficiente de imágenes reales.

| <b>Tabla 18.</b> Matriz de confusión (imágenes originales y GAN, 50% BBDD). |                |                   |           |
|---|----------------|-------------------|-----------|
|   |                | <b>Predicción</b> |           |
|   |                | <b>Control</b>    | <b>EM</b> |
| <b>Reales</b>   | <b>Control</b> | 215               | 25        |
|   | <b>EM</b>      | 19                | 221       |

6.6.7 Clasificación con la RNC (EM, CONTROLES) utilizando las imágenes filtradas con Relieff y GAN (50% BBDD).

La última prueba consiste en la utilización del 50% de la base de datos de imágenes reales, a las mismas se les aplica el método Relieff y además se utilizan imágenes sintéticas para el entrenamiento de la RNC. Los resultados se muestran en la [Tabla 19](#).

| <b>Tabla 19.</b> Resultados de la clasificación en 10 tests (imágenes Relieff y GAN, 50% BBDD). |                           |                      |                      |                 |
|---|---------------------------|----------------------|----------------------|-----------------|
|   | <b>[Real, Predicción]</b> |                      |                      |                 |
|   | <b>[Control, Control]</b> | <b>[Control, EM]</b> | <b>[EM, Control]</b> | <b>[EM, EM]</b> |
| <b>Test 1</b>   | 23                        | 1                    | 2                    | 22              |
| <b>Test 2</b>   | 22                        | 2                    | 1                    | 23              |
| <b>Test 3</b>   | 24                        | 0                    | 0                    | 24              |
| <b>Test 4</b>   | 23                        | 1                    | 1                    | 23              |
| <b>Test 5</b>   | 24                        | 0                    | 2                    | 22              |
| <b>Test 6</b>   | 22                        | 2                    | 0                    | 24              |
| <b>Test 7</b>   | 23                        | 1                    | 0                    | 24              |
| <b>Test 8</b>   | 23                        | 1                    | 1                    | 23              |
| <b>Test 9</b>   | 22                        | 2                    | 0                    | 24              |
| <b>Test 10</b>  | 24                        | 0                    | 2                    | 22              |

La matriz de confusión de las pruebas en conjunta se representa en la [Tabla 20](#); se observa que la precisión es 0,96, lo cual supone una mejora en relación al experimento anterior. En conclusión, esta prueba demuestra que también el uso del método de filtrado Relieff y la utilización de imágenes sintéticas pueden mejorar el comportamiento del clasificador al menos en aquellos casos en los que la base de datos de imágenes reales no es suficientemente amplia.



| <b>Tabla 20.</b> Matriz de confusión (imágenes Relieff y GAN, 50% BBDD). |                |                   |           |
|--|----------------|-------------------|-----------|
|  |                | <b>Predicción</b> |           |
|  |                | <b>Control</b>    | <b>EM</b> |
| <b>Reales</b>  | <b>Control</b> | 230               | 10        |
|  | <b>EM</b>      | 9                 | 231       |

El valor de la precisión del clasificador en este experimento es 0,96, mejorando por tanto los dos resultados previos.

## 6.7 Conclusión de los resultados

Las evidencias obtenidas en el presente capítulo indican:

- Es posible generar imágenes sintéticas de OCT con suficiente realismo.
- Con la base de datos disponible, formada por 48 registros de pacientes y 48 controles, y considerando como entradas al clasificador espesores de las capas GCL+, GCL++ y de la retina completa, se puede indicar que con los datos de los espesores sin procesar es posible obtener una clasificación prácticamente perfecta (precisión > 0,96); si las imágenes se filtran con el método Relieff y si se utilizan las imágenes sintéticas para el entrenamiento, la clasificación es perfecta.
- En función del comentario anterior, cabe preguntarse si vale la pena realizar el procesamiento con Relieff de las imágenes y utilizar imágenes sintéticas. Previendo estudios en los que las imágenes no sean obtenidas por un mismo equipo y por un mismo especialista, se realiza otro conjunto de pruebas con el 50% de la base de datos de registros. En esta situación, en la clasificación de las imágenes sin procesar se obtiene una precisión de 0,66; si se utiliza el método Relieff la precisión aumenta hasta 0,90 y si además se utilizan imágenes sintéticas para el entrenamiento la precisión de

la clasificación es 0,96. En consecuencia, según nuestro criterio, consideramos validadas las ventajas del método Relief y de generación de imágenes sintéticas.

## 7 DISCUSIÓN

En esta tesis doctoral se han investigado nuevos métodos para disponer de un sistema de ayuda al diagnóstico en las primeras fases de la EM, analizando datos de los espesores de determinadas estructuras de la retina obtenidos mediante un equipo de tomografía de coherencia óptica de fuente de barrido (SS-OCT); mediante un clasificador basado en una red neuronal convolucional se han obtenido resultados perfectos en la base de datos disponible. Utilizando el método Relieff para categorización de características se han identificado las estructuras retinianas y las regiones en cada una de ellas con mayor capacidad diagnóstica y se ha validado un sistema de generación de imágenes sintéticas de OCT mediante redes generativas antagónicas.

Los métodos actuales de diagnóstico de EM, basados en los criterios de McDonald ([Alan J Thompson et al., 2018](#)), no están exentos de limitaciones, como son posibles errores y retrasos en el diagnóstico, lo que puede impedir una pronta aplicación de los tratamientos modificadores de la enfermedad, que mitiguen los efectos de la EM.

El método más común para el diagnóstico de la EM es la resonancia magnética con contraste, que es una prueba invasiva, con un alto coste para el servicio de salud y por tanto, no es fácilmente accesible. Además, suele ser necesario realizar varias pruebas de este tipo para llegar a un diagnóstico definitivo. Si los hallazgos de nuestra investigación se confirman en estudios más avanzados podrían constituir una opción útil para adelantar un diagnóstico fiable, mejorando la evolución de los pacientes y que ayudaría a reducir el gasto sanitario.

Se considera que las principales aportaciones de este trabajo se han realizado en las siguientes líneas:

- Detección de las zonas de la retina estructuralmente alteradas por la EM.
- Implementación de un sistema de generación de imágenes sintéticas de espesores de la retina.
- Avances en el diagnóstico automático de la EM en sus fases iniciales.

### **7.1 Detección de las regiones más alteradas estructuralmente por la EM**

Un gran número de trabajos resaltan las alteraciones estructurales en la retina, detectadas mediante OCT, debidas a la enfermedad de EM. Pero la mayoría de estos trabajos evalúan pacientes que han cursado la enfermedad durante varios años, y en los que esas alteraciones pueden ser evidentes o pacientes que han sufrido algún episodio de neuritis óptica.

Encontrar la afectación en la EM en etapas tempranas y en ojos sin NO (sin evidencia clínica de afectación ocular) es un proceso desafiante, que ha sido abordado por pocos grupos de investigación. Los episodios de neuritis óptica son comunes (aunque no exclusivos) en la EM; es un proceso inflamatorio y/o desmielinizante que afecta al nervio óptico y se caracteriza por una disminución de agudeza visual generalmente en un solo ojo, y dolor que aumenta con los movimientos oculares. Se ha demostrado que un brote de neuritis óptica produce daño en los axones de las células ganglionares (capa RNFL) ([Oreja-Guevara et al., 2010](#)); de igual forma que

la EM, se presenta en pacientes jóvenes (14-45 años) y predomina en mujeres en una proporción 3:1.

Según los resultados obtenidos en este trabajo, las estructuras retinianas con mayor capacidad discriminante son la GCL++, GCL+ y la retina completa. Dentro de estas tres estructuras se identifica una zona en forma de herradura (zona M) en la zona macular (Figs. 26-29).

Los estudios que involucran a pacientes con EM de reciente diagnóstico, y que no hayan tenido episodios de NO, han reportado resultados que son consistentes con los obtenidos en este trabajo. En (Knier et al., 2017) con pacientes con EMRR en una fase temprana de la enfermedad (duración de la enfermedad: 1 mes, sin historia de NO, EDSS = 1), se identificó el adelgazamiento de la estructura GCIPL (capa de células ganglionares y capa plexiforme interna) como un factor de riesgo independiente para el empeoramiento confirmado de la discapacidad.

Analizando pacientes con EMRR con características muy similares a los de nuestro estudio (EMRR (n=31), duración de la enfermedad:  $9 \pm 13$  meses, EDSS=2,0 [1,0-3,0], sin NO, controles n=30, SD-OCT) y haciendo un análisis de la plantilla ETDRS, (Pietroboni et al., 2019) encontraron una reducción significativa de los espesores de las zonas maculares de las capas mGCL ( $p = 0,0003$ ), mRNFL ( $p = 0,0009$ ) y mIPL ( $p = 0,0049$ ). También observaron una tendencia al adelgazamiento en los espesores del pRNFL y del T-pRNFL que, en ese momento, no alcanzó significación estadística.

En un trabajo posterior (Pietroboni et al., 2020) (pacientes EMRR (n=23), duración enfermedad:  $23 \pm 13$  meses, sin NO, controles n=10, SD-OCT) se observa adelgazamiento en mRNFL ( $p=0,03$ ), mGCL ( $p=0,004$ ) y mCIPL ( $p=0,008$ ), mientras que no detectan adelgazamiento en pRNFL ( $p=0,35$ ). Los resultados de este trabajo, aunque han utilizado pacientes con la enfermedad más avanzada, un número de pacientes y controles más reducido que en nuestro caso, diferente equipo OCT de adquisición y diferentes protocolos de exploración, están en línea con nuestros hallazgos.

Analizando pacientes en los que la duración de la enfermedad es menor que 36 meses, (pacientes EMRR (n=69), sin NO, SD-OCT), también se observa un gran adelgazamiento en pRNFL y mGCIPL en la investigación publicada por (Paul et al., 2021).

En otro trabajo (Seitz et al., 2018) se utiliza un equipo comercial de adquisición SD-OCT, pero con un algoritmo propio de segmentación, y en pacientes de diagnóstico EMRR (sin neuritis óptica) reciente (tiempo desde el diagnóstico:  $1,4 \pm 2,6$  años) no detectan variaciones en mRNFL ni en GCIPL comparados con controles; sería preciso evaluar la influencia del algoritmo de segmentación en estos resultados.

Por otro lado, (Novakova et al., 2018) no encontraron diferencias significativas en el RNFL y el volumen macular cuando se comparan con los sujetos de control, en una cohorte de 4 sujetos con SCA y 93 con EM (duración de la enfermedad: 0,2 años de media, rango: 0-1,5 años); en esta publicación no se informó sobre el método de adquisición de los registros OCT.

En dos trabajos previos se detectan zonas de forma arbitraria afectadas por la EM, pero en pacientes en fase mucho más avanzada de la enfermedad que los analizados en esta tesis doctoral:

- En (Shi et al., 2019), los investigadores utilizan un dispositivo OCT de diseño propio, y detectan una disminución del espesor en forma de herradura en mGCIPL, particularmente en el área macular nasal, identificando un área focal circular de 1 mm de diámetro en el sector macular inferonasal (denominada *zona M*, como abreviatura de: *MS thinning Zone of the GCIPL*) con un valor de AUC = 0,75 al comparar esa región con sujetos de control. La zona M se identifica restando el mapa del espesor del grupo de control del mapa de espesor del grupo de EM y muestra una relación con la disfunción visual y la discapacidad en los pacientes con EM. Debe destacarse que los pacientes con EM de este estudio la duración de su enfermedad es  $6,7 \pm 5,6$  años.
- En otro trabajo (Hu et al., 2019), también en pacientes en fases avanzadas (duración de la enfermedad: 9,1 años, número de ojos: 26, sin NO, dispositivo SD-OCT propio), se detecta un adelgazamiento en la zona nasal de GCIPL, en forma de isla y localizada en el sector nasal. En el caso de ojos con NO este efecto es más pronunciado, formando

una herradura de igual forma que en el trabajo analizado anteriormente. También en este trabajo las zonas alteradas se detectan restando a los espesores del conjunto de control los espesores de los pacientes EM sin NO.

La misma base de datos de esta tesis doctoral ha sido utilizada en trabajos previos. En ([García-Martin et al., 2021](#)) se utilizó la distancia de Cohen para identificar las estructuras de la retina y dentro de cada estructura, las regiones con mayor variación en sus espesores debidas a la EM. Los resultados identificaron que las estructuras más alteradas son GCL++ (44,99% puntos de medida alterados), GCL+ (22,93% puntos alterados) y el espesor de la retina completa (26,71% puntos alterados); la capa RNFL presenta un 5,37% de sus puntos de medida alterados y la coroides un 0%. Estos puntos de medida alterados, además de superar un umbral, forman una región en forma de herradura ([Figs. 26-29](#)).

En esta tesis se ha utilizado un método alternativo, basado en Relieff y las conclusiones son idénticas. Como se ha indicado, la estructura GCL++ resulta ser la capa más ampliamente afectada con el mayor número de puntos discriminantes (44,99%), principalmente localizada en la zona del haz papilomacular. El haz papilomacular se encuentra entre la fóvea y el borde temporal/inferotemporal de la cabeza del nervio óptico y es aproximadamente simétrico. La alteración de esta zona es, por tanto, uno de los primeros procesos anatomopatológicos establecidos en la EM. Se sabe que los axones se distribuyen en diferentes proporciones en la retina en función de su diámetro, existiendo una mayor densidad de axones de menor diámetro (axones parvocelulares finos) alrededor de la mácula y del haz papilomacular. Los axones parvocelulares finos son más susceptibles al daño por estrés oxidativo y se ven afectados antes en la EM ([Evangelou et al., 2001](#); [Pérez Del Palomar et al., 2019](#)).

Nuestro trabajo permite comprobar que esta alteración se puede detectar en pacientes en estadios tempranos, y con déficits neurológicos moderados (EDSS = 1,57 [0,35]). Como esta zona del haz papilomacular es la que presenta una reducción de grosor más significativa en nuestro estudio de pacientes con EM en fase inicial, parece tener un valor potencial como biomarcador de diagnóstico precoz en pacientes con EM en fase temprana.

Al contrario que varios de los trabajos citados, no hemos encontrado alteración en nuestra base de datos con pacientes EM de diagnóstico reciente y utilizando los métodos de análisis de espesores que se han descrito, en la capa RNFL. Esta circunstancia puede ser debida a varios factores:

- Hemos utilizado para la adquisición de las imágenes de espesores un equipo SS-OCT, mientras que el resto de trabajos utilizan equipos SD-OCT (comerciales o de diseño propio).
- En los trabajos que detectan alteraciones en la capa RNFL, las mismas se circunscriben a las regiones mRNFL y pRNFL. En nuestro trabajo se analiza un array de 45x60 puntos, y no es descartable que mediante una exploración de acuerdo al procedimiento pRNFL se detecten diferencias significativas entre controles y pacientes.

## 7.2 Aumento de datos

Según una publicación reciente ([Lin et al., 2020](#)), la falta de datos de OCT es una limitación importante para la aplicación de técnicas de aprendizaje profundo para su análisis y clasificación. Este problema también está presente en otros ámbitos de la medicina, como se indica en una revisión reciente ([Xun et al., 2022](#)).

En este trabajo de investigación es la primera vez que se aplica la técnica de Redes Generativas Antagónicas para generar imágenes sintéticas (con datos de espesores) de OCT, con la finalidad de aumentar el conjunto de entrenamiento de redes neuronales profundas. En ([Chen et al., 2021](#)) se generan imágenes del fondo de ojo y se comprueba que especialistas en retina no son capaces de distinguir las de imágenes reales; en ([Pham et al., 2022](#)) el mismo tipo de imágenes son obtenidas para el diagnóstico de degeneración macular asociada con la edad.

En otros trabajos se utilizan métodos GAN para la generación de cortes de OCT sintéticos con objetivos didácticos ([Zheng et al., 2020](#)), o para el entrenamiento de redes neuronales profundas en la detección de drusas ([He et al., 2020](#)).



Es la primera vez que se realiza una síntesis de imágenes de espesores de OCT utilizando redes generativas antagónicas. Visualmente se puede comprobar que las mismas son similares a las imágenes reales (Fig. 31) y por otro lado, se demuestra que son eficaces para el entrenamiento de una red neuronal convolucional cuando el número de casos disponibles en la base de datos no es muy elevado, tal como se ha comprobado en las pruebas prácticas de clasificación.

### 7.3 Diagnóstico precoz de EM

El principal objetivo de esta tesis doctoral ha sido investigar un nuevo método para el diagnóstico de EM en sus fases iniciales. La EM en fase inicial tiene un efecto estructural subclínico (Cavaliere et al., 2019) y electrofisiológico (López-Dorado et al., 2021) (de Santiago et al., 2020) en la retina, posiblemente como consecuencia de la degeneración axonal retrógrada y anterógrada y de la afectación microglial, entre otros factores. Este daño sólo es detectable con pruebas de alta resolución de última generación, como la OCT de dominio espectral o de fuente de barrido (SS-OCT), y es imperceptible para el ojo humano durante el examen del fondo de ojo.

Según nuestros conocimientos, las únicas investigaciones realizadas para el diagnóstico de EM precoz mediante OCT y utilizando técnicas de inteligencia artificial son las realizadas en colaboración por el Grupo de Ingeniería Biomédica (Universidad de Alcalá) y el Grupo GIMSO (Grupo de Investigación e Innovación Miguel Servet Oftalmología) en la Universidad de Zaragoza-Hospital Universitario Miguel Servet.

Estudios anteriores de pacientes recién diagnosticados con EM han demostrado que las alteraciones en los espesores de las distintas capas de la retina detectables con esta tecnología OCT pueden utilizarse para diagnosticar la enfermedad ya en los primeros meses de desarrollo. Utilizando datos de la misma cohorte de sujetos de control y de pacientes, se han publicado artículos que demuestran las ventajas de combinar métodos de selección de zonas discriminantes en los mapas de espesores y clasificadores automáticos para el diagnóstico de la EM. En la tabla 21 se recogen las principales características y resultados de estos trabajos.

**Tabla 21.** Comparación de los resultados de varios métodos utilizando la misma base de datos.

VN: verdadero negativo, FP: falso positivo, FN: falso negativo, VP: verdadero positivo, RNFF: red neuronal feedforward, SVM: máquina de vectores soporte.

| Método  | Resultados clasificación |    |    |    |           |
|---|--------------------------|----|----|----|-----------|
|   | VN                       | FP | FN | VP | Precisión |
| Distancia de Cohen. Clasificador SVM lineal<br>(Garcia-Martin et al., 2021)   | 41                       | 7  | 7  | 41 | 0,85      |
| Distancia de Cohen. Clasificador SVM cuadrático.<br>(Garcia-Martin et al., 2021)  | 40                       | 8  | 6  | 42 | 0,83      |
| Distancia de Cohen. Clasificador SVM cúbico.<br>(Garcia-Martin et al., 2021)  | 38                       | 10 | 5  | 43 | 0,79      |
| Distancia de Cohen. Clasificador SVM gaussiano fino.<br>(Garcia-Martin et al., 2021)  | 43                       | 5  | 29 | 19 | 0,89      |
| Distancia de Cohen. Clasificador SVM gaussiano medio.<br>(Garcia-Martin et al., 2021)   | 41                       | 7  | 6  | 42 | 0,85      |
| Distancia de Cohen. Clasificador gaussiano fuerte. (Garcia-Martin et al., 2021)   | 36                       | 12 | 6  | 42 | 0,75      |
| Distancia de Cohen. RNFF, 5 neuronas capa oculta.<br>(Garcia-Martin et al., 2021)   | 46                       | 2  | 5  | 43 | 0,95      |
| Distancia de Cohen. RNFF, 10 neuronas capa oculta.<br>(Garcia-Martin et al., 2021)  | 47                       | 1  | 1  | 47 | 0,98      |
| Distancia de Cohen. RNFF, 15 neuronas capa oculta.<br>(Garcia-Martin et al., 2021)  | 47                       | 1  | 2  | 46 | 0,97      |
| Distancia de Cohen. Se obtiene una clasificación perfecta con KNN (k-vecinos más próximos), perceptrón multicapa, radial basis function, SVM, RNC y ResNet (Residual Net)<br>(Cavaliere-Ballesta, 2022) | 48                       | 0  | 0  | 48 | 1         |

El protocolo de exploración OCT utilizado obtiene los espesores en un array de 45x60 puntos, lo que permite explorar la neurorretina con mayor especificidad, sin depender de los valores medios en determinadas regiones, y permite identificar las capas y zonas más discriminantes mediante métodos que evalúen la distancia entre dos conjuntos de datos (P-valor, tamaño del efecto, Relief, etc.). En los trabajos indicados en la [tabla 21](#), la identificación de los puntos de

medición más discriminantes se realiza mediante la distancia de Cohen y los puntos que superan un determinado umbral, constituyen las entradas o vector de características de varios clasificadores (máquina de vector soporte: SVM y red neuronal feedforward: RNFF). En los casos ensayados se obtiene una precisión en la clasificación igual o superior a 0,75, obteniéndose el mejor resultado (precisión = 0,97) con un modelo RNFF con 10 neuronas en la capa oculta.

Aunque el resultado anterior se puede considerar altamente satisfactorio, en investigaciones posteriores se han trabajado con otras alternativas. En la tesis doctoral ([Cavaliere-Ballesta, 2022](#)) se ensayan un gran número de clasificadores y arquitecturas ((k-vecinos más próximos, perceptrón multicapa, radial basis function, SVM, RNC y ResNet (Residual Net)), obteniéndose también resultados de precisión iguales a la unidad; se utiliza la distancia de Cohen para determinar las regiones más discriminantes.

En la presente tesis se utiliza el método Relieff para la detección de regiones con capacidad diagnóstica y se comprueba que los resultados son similares a los obtenidos en el trabajo citado en el párrafo anterior. Para mejorar el entrenamiento de un clasificador deep learning (red neuronal convolucional), se implementa un método de síntesis de imágenes de OCT basado en Redes Generativas Antagónicas. Aunque la base de datos disponible es adecuada para entrenar y testear la red convolucional, ya que se obtiene un resultado perfecto en la clasificación, la ventaja de las imágenes sintéticas para el entrenamiento se comprueban suponiendo que solamente se dispone del 50% de la base de datos, en cuyo caso mejora el entrenamiento y clasificación de la RNC.

Una de las ventajas de una red neuronal convolucional es que puede considerarse como una caja negra en la que se establecen correspondencias entre las entradas y las salidas, y en muchos casos no es necesaria la extracción explícita de características. Sin embargo, en el enfoque adoptado en este trabajo, las características fueron preseleccionadas, considerando como entradas a la red las estructuras retinianas más afectadas por la enfermedad y filtrando los píxeles con poca capacidad discriminante. En estas condiciones, y utilizando nuestra base de datos, la RNC es capaz de aprender el mapeo entre las imágenes de OCT y los diagnósticos de los pacientes recientes de EM, produciendo una clasificación sin errores (sensibilidad = especificidad = 1).

Este resultado sugiere que se pueden obtener muy buenos resultados utilizando los datos originales dados por el sistema OCT (y seleccionando las tres estructuras más discriminantes) y en consecuencia, cabe preguntarse la necesidad de utilizar métodos más complejos. A favor de esta iniciativa se presentan los siguientes argumentos:

- La utilización de métodos para la selección de las estructuras y de las regiones con mayor capacidad diagnóstica (distancia de Cohen, Relief, ...) tiene dos ventajas:
  - A nivel médico, la identificación puede servir para adquirir un mayor conocimiento de la afectación que produce la EM en la retina.
  - A nivel de clasificación facilita la labor a los sistemas de clasificación, eliminando el ruido a la entrada del clasificador. Debe tenerse en cuenta que en condiciones reales, el sistema de toma de decisiones tendría imágenes OCT provenientes de distintos centros médicos lo que supondría que las condiciones de adquisición no fuesen exactamente iguales para todos los casos.

Por último, en relación a la complejidad de la arquitectura de la RNC, es mucho más sencilla que otras soluciones que utilizan por ejemplo imágenes de RM: en ([Wang et al., 2018](#)) se hace uso de una red con 14 capas de convolución, siendo las entradas imágenes de RM.

#### 7.4 Limitaciones del estudio

Este trabajo presenta limitaciones que deben ser consideradas para la correcta interpretación de los resultados y las conclusiones:

- El diagnóstico de los pacientes se ha realizado de acuerdo a los criterios de McDonald del año 2010, pero sería conveniente reclutar pacientes diagnosticados de acuerdo con la última revisión del año 2017.
- Los registros de OCT han sido adquiridos en un mismo centro médico y por un mismo operador.

- Todos los sujetos participantes (pacientes, controles) son blancos caucásicos, por lo que en principio no es posible extender las conclusiones obtenidas a otras etnias.
- Hubiera sido recomendable que las imágenes sintéticas obtenidas en el proceso de aumento de datos fuesen validadas por uno o varios especialistas en OCT.
- Se trata de un estudio transversal; podría realizarse un estudio longitudinal para analizar la utilidad de las herramientas como métodos de seguimiento de la progresión de la enfermedad, de la eficacia del tratamiento o incluso de la capacidad pronóstica para detectar aquellos sujetos con mayor riesgo de desarrollo agresivo de la enfermedad.



## 8 CONCLUSIONES Y TRABAJOS FUTUROS

### 8.1 Conclusiones

La utilidad de la OCT como herramienta no invasiva en el diagnóstico y seguimiento de la EM es cada vez más aceptada por los investigadores. Algunos investigadores sugieren incluso que su utilidad es similar a la de la resonancia magnética, ya que permite visualizar in vivo el estado de la neurodegeneración a nivel axonal, y puede repetirse tantas veces como sea necesario al tratarse de una técnica totalmente inocua que no irradia el cerebro del paciente y que no causa ninguna molestia, salvo la inducida por mirar a un punto fijo durante unos segundos.

Las técnicas de neuroimagen, como la resonancia magnética, son caras, consumen mucho tiempo y requieren varias personas para llevarlas a cabo. En cambio, los dispositivos de imagen ocular OCT están ampliamente disponibles y la técnica puede ser realizada por cualquier profesional, ya que tiene una curva de aprendizaje corta, ocupa poco espacio y no requiere el cumplimiento de especificaciones técnicas particulares ni la construcción de paredes de plomo en la sala donde se instala. Suele estar disponible en la mayoría de los centros de salud y hospitales que cuentan con un servicio de oftalmología, lo que la convierte en una prueba muy rentable, ya que para implantarla no se requiere ninguna inversión adicional, salvo la que

supone asegurar la coordinación y colaboración entre los servicios de oftalmología y neurología (Petzold et al., 2010).

Los resultados de nuestro estudio sugieren que es posible detectar alteraciones estructurales neurorretinianas utilizando una red neuronal convolucional en las fases iniciales de la enfermedad y con un excelente nivel de fiabilidad.

Numerosos estudios permiten conocer las alteraciones estructurales de la retina en EM, pero la mayoría de los mismos se han realizado en pacientes con varios años de enfermedad y/o que han sufrido episodios de neuritis óptica. Una de las aportaciones de esta tesis es la confirmación de las estructuras retinianas y regiones de forma arbitraria más alteradas por la enfermedad; esta característica había sido previamente detectadas en pacientes en fase avanzada de la enfermedad, y en pacientes de diagnóstico reciente, mediante el tamaño del efecto (distancia de Cohen); en el presente trabajo se ha utilizado como herramienta el método Relief de selección de características. Consideramos que esta información permitirá profundizar en el conocimiento de las alteraciones en el sistema nervioso central.

Una segunda aportación es que según nuestro conocimiento, por primera vez se ha implementado un procedimiento de aumento de datos, mediante redes generativas antagónicas, para obtener imágenes sintéticas de espesores de OCT. Esta solución se adopta en aquellos casos en los que es difícil obtener datos reales y ha sido validada visualmente, comparando el resultado con las imágenes reales e indirectamente porque las imágenes sintéticas generadas contribuyen a un mejor entrenamiento del clasificador, en el caso en que el tamaño de la base de datos de imágenes originales no es muy elevado.

Como tercera aportación se resalta que los resultados del sistema de clasificación o de ayuda al diagnóstico son totalmente satisfactorios (clasificación perfecta). Se destaca que en la validación del método en todo momento se mantienen la independencia entre el conjunto de entrenamiento y el conjunto de test, utilizando el método de validación cruzada leave-one-out. Sin embargo, en medicina cualquier nuevo algoritmo o herramienta debe ser validado con una base de datos más amplia y multicéntrica de imágenes de OCT de sujetos control y de pacientes con EM, preferiblemente tomadas de otras poblaciones sujetas a diferentes factores genéticos y ambientales.



En base a nuestros hallazgos, la implementación de los nuevos algoritmos en la mayoría de los grandes hospitales que cuentan con servicios de neurología y oftalmología puede ser completamente viable. Esencialmente, sólo requiere la colaboración entre las dos especialidades para coordinar las visitas e interpretar los resultados. Al mismo tiempo, la OCT es una prueba de fácil interpretación que podría ser evaluada directamente por un neurólogo con una formación mínima. Si nuestra propuesta funciona suficientemente bien en otras poblaciones, sería factible implementarla en el software de los dispositivos que ya están en el mercado, de forma que cuando se realice la prueba a un paciente diagnosticado de una presunta patología neurodegenerativa, el dispositivo prediga eficazmente la probabilidad de que el paciente presente dicha patología.

Esta herramienta puede cumplir con el objetivo de ofrecer una medicina personalizada, considerada como el futuro inmediato de la sanidad por la mayoría de los investigadores en este ámbito.

## 8.2 Trabajos futuros

Para solventar algunas de las limitaciones expuestas en la discusión y por otro lado, para explorar posibles biomarcadores alternativos y en definitiva, profundizar en el conocimiento de la esclerosis múltiple, es posible proponer varias líneas de actividad futura:

- Ampliar la base de datos utilizada, ya sea aumentando el número de registros de pacientes y sujetos de control e incluyendo registros provenientes de otros centros clínicos, con la finalidad de realizar una validación intercentros de los resultados.
- Profundizar en el estudio de las zonas más alteradas en la retina, por si las mismas constituyen un patrón característico de la EM y/o de sus diferentes subtipos.
- Considerar en el proceso de clasificación automática información proveniente de pruebas de resonancia magnética, analíticas, estado clínico del paciente, etc. Posiblemente esta información adicional permita obtener diagnósticos robustos y por

otro lado, evaluando relaciones entre variables, se puedan comprender aspectos relacionados con la enfermedad.

- Aplicar los métodos desarrollados para evaluar la evolución de los pacientes o la eficacia de tratamientos.
- Mediante la angiografía por tomografía de coherencia óptica (OCTA), basada en la detección de la dispersión del brillo en cada punto de medida, es posible obtener imágenes de la microvasculatura de la retina y coroides. Aunque generalmente los equipos de adquisición disponen de algoritmos internos que cuantifican los niveles de vascularidad en determinadas regiones, por ejemplo, mediante el valor de densidad vascular (DV), o el tamaño de la zona avascular foveal (ZAF), también es posible exportar las imágenes y buscar posibles alteraciones en pacientes con EM, utilizando técnicas avanzadas de análisis y aprendizaje automático. Adicionalmente, seguramente sea interesante fusionar y procesar información obtenida mediante OCT y OCTA.
- Realizar estudios del riesgo de conversión de SRA (síndrome radiológico aislado) o SCA (síndrome clínico aislado) a EM, utilizando información obtenida de la retina mediante OCT, OCTA y otras variables.
- Estudio de asimetrías retinianas en la EM. Trabajos recientes resaltan que las diferencias entre ojos pueden ser potenciales biomarcadores ([Petzold, Chua, et al., 2021](#)) ([Nij Bijvank, Uitdehaag and Petzold, 2022](#)).
- Explorar las posibles ventajas de transformar las imágenes originales de espesores, por ejemplo mediante la transformada wavelet ([J. Zhang et al., 2020](#)).
- Explorar los métodos desarrollados con otras enfermedades que afectan al sistema nervioso central: esclerosis lateral amiotrófica (ELA), enfermedad de Dèvic (neuromielitis óptica), demencia con cuerpos de Lewy, trastorno bipolar, esquizofrenia, etc.

- Investigación de la eficacia de otros métodos de GAN: predictiva, redes GAN utilizando la distancia de Wasserstein ([Martin Arjovsky, Soumith Chintala, 2017](#)), etc.



## 9 REFERENCIAS

Aggarwal, A., Mittal, M. and Battineni, G. (2021) 'Generative adversarial network: An overview of theory and applications', *International Journal of Information Management Data Insights*, 1(1), p. 100004. doi: 10.1016/j.jjime.2020.100004.

Ahlbrecht, J. *et al.* (2016) 'Deregulation of microRNA-181c in cerebrospinal fluid of patients with clinically isolated syndrome is associated with early conversion to relapsing–remitting multiple sclerosis', *Multiple Sclerosis Journal*, 22(9), pp. 1202–1214. doi: 10.1177/1352458515613641.

Al-Namaeh, M. (2021) 'Systematic review and meta-analysis of the development of multiple sclerosis in clinically isolated syndrome', *European Journal of Ophthalmology*, 31(4), pp. 1643–1655. doi: 10.1177/1120672120983179.

Allison, R. S. and Millar, J. H. (1954) 'Prevalence of disseminated sclerosis in Northern Ireland.', *The Ulster medical journal*, 23(Suppl. 2), pp. 1–27. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13238437>.

Almugren, N. and Alshamlan, H. (2019) 'A Survey on Hybrid Feature Selection Methods in Microarray Gene Expression Data for Cancer Classification', *IEEE Access*, 7, pp. 78533–78548. doi: 10.1109/ACCESS.2019.2922987.

Alonso, R., Gonzalez-Moron, D. and Garcea, O. (2018) 'Optical coherence tomography as a biomarker of neurodegeneration in multiple sclerosis: A review.', *Multiple sclerosis and related disorders*, 22, pp. 77–82. doi: 10.1016/j.msard.2018.03.007.

Alqahtani, H., Kavakli-Thorne, M. and Kumar, G. (2021) 'Applications of Generative Adversarial Networks (GANs): An Updated Review', *Archives of Computational Methods in Engineering*, 28(2), pp. 525–552. doi: 10.1007/s11831-019-09388-y.

Aly, L. *et al.* (2020) 'Inner retinal layer thinning in radiologically isolated syndrome predicts conversion to multiple sclerosis', *European Journal of Neurology*, 27(11), pp. 2217–2224. doi: 10.1111/ene.14416.

Amaral, E. de O. S. and Line, S. R. P. (2021) 'Current use of effect size or confidence interval analyses in clinical and biomedical research', *Scientometrics*, 126(11), pp. 9133–9145. doi: 10.1007/s11192-021-04150-3.

Arneth, B. (2020) 'Multiple Sclerosis and Smoking', *The American Journal of Medicine*, 133(7), pp. 783–788. doi: 10.1016/j.amjmed.2020.03.008.

Balk, L. J. *et al.* (2016) 'Timing of retinal neuronal and axonal loss in MS: a longitudinal OCT study', *Journal of Neurology*, 263(7), pp. 1323–1331. doi: 10.1007/s00415-016-8127-y.

Barbano, L. *et al.* (2021) 'Assessment of Macular Function by Multifocal Electroretinogram in Patients with Multiple Sclerosis Treated with Fingolimod', *Advances in Therapy*, 38(7), pp. 3986–3996. doi: 10.1007/s12325-021-01728-4.

Barboza, A. G. *et al.* (2021) 'Radiologically isolated syndrome: from biological bases to practical management', *Neurological Sciences*, 42(4), pp. 1335–1344. doi: 10.1007/s10072-021-05069-6.

Barile, B. *et al.* (2021) 'Data augmentation using generative adversarial neural networks on brain structural connectivity in multiple sclerosis', *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 206, p. 106113. doi: 10.1016/j.cmpb.2021.106113.

Baseler, H. a *et al.* (1994) 'The topography of visual evoked response properties across the visual field.', *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 90(1), pp. 65–81. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7509275>.

Basran, P., Palma, G. and Baldock, C. (2021) 'P-values should not be used for decision making in the practice of clinical medical physics', *Physical and Engineering Sciences in Medicine*, 44(4), pp. 1003–1006. doi: 10.1007/s13246-021-01068-1.

Berg-Hansen, P. *et al.* (2015) 'Prevalence of multiple sclerosis among immigrants in Norway', *Multiple Sclerosis Journal*, 21(6), pp. 695–702. doi: 10.1177/1352458514554055.

Bergamaschi, R. *et al.* (2021) 'PM2.5 exposure as a risk factor for multiple sclerosis. An ecological study with a Bayesian mapping approach', *Environmental Science and Pollution Research*, 28(3), pp. 2804–2809. doi: 10.1007/s11356-020-10595-5.

Birkeldh, U. *et al.* (2017) 'The Temporal Retinal Nerve Fiber Layer Thickness Is the Most

Important Optical Coherence Tomography Estimate in Multiple Sclerosis.', *Frontiers in neurology*, 8, p. 675. doi: 10.3389/fneur.2017.00675.

Biström, M. *et al.* (2021) 'Leptin levels are associated with multiple sclerosis risk', *Multiple Sclerosis Journal*, 27(1), pp. 19–27. doi: 10.1177/1352458520905033.

Bjornevik, K. *et al.* (2022) 'Longitudinal analysis reveals high prevalence of Epstein-Barr virus associated with multiple sclerosis', *Science*. doi: 10.1126/science.abj8222.

Blanco, R. *et al.* (2014) 'Functional assessment of the visual pathway with multifocal visual evoked potentials, and their relationship with disability in patients with multiple sclerosis.', *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 20(2), pp. 183–91. doi: 10.1177/1352458513493683.

Bommert, A. *et al.* (2020) 'Benchmark for filter methods for feature selection in high-dimensional classification data', *Computational Statistics & Data Analysis*, 143, p. 106839. doi: 10.1016/j.csda.2019.106839.

Boquete, L. *et al.* (2012) 'Multifocal electroretinogram diagnosis of glaucoma applying neural networks and structural pattern analysis', *Expert Systems with Applications*, 39(1), pp. 234–238. doi: 10.1016/j.eswa.2011.07.013.

Boquete, L. *et al.* (2019) 'Diagnostic ability of multifocal electroretinogram in early multiple sclerosis using a new signal analysis method.', *PloS one*, 14(11), p. e0224500. doi: 10.1371/journal.pone.0224500.

Branco, M. *et al.* (2020) 'The epidemiology of multiple sclerosis in the entre Douro e Vouga region of northern Portugal: a multisource population-based study', *BMC Neurology*, 20(1), p. 195. doi: 10.1186/s12883-020-01755-8.

Britze, J., Pihl-Jensen, G. and Frederiksen, J. L. (2017) 'Retinal ganglion cell analysis in multiple sclerosis and optic neuritis: a systematic review and meta-analysis.', *Journal of neurology*, 264(9), pp. 1837–1853. doi: 10.1007/s00415-017-8531-y.

Candelieri-Merlicco, A. *et al.* (2016) 'Prevalence of multiple sclerosis in Health District III, Murcia, Spain', *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 9, pp. 31–35. doi: 10.1016/j.msard.2016.06.003.

Carod-Artal, F. J. (2021) 'The epidemiology of multiple sclerosis in the Scottish Highlands: Prevalence, incidence and time to confirmed diagnosis and treatment initiation', *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 47, p. 102657. doi: 10.1016/j.msard.2020.102657.

Castillo, M. O. del *et al.* (2015) 'A new method for quantifying mfVEP signal intensity in multiple sclerosis', *Biomedical Signal Processing and Control*, 22, pp. 119–125. doi: 10.1016/j.bspc.2015.06.015.

Cavaliere-Ballesta, C. (2022) *Diagnóstico de esclerosis múltiple mediante aprendizaje automático usando datos de tomografía de coherencia óptica*, Tesis Doctoral, Universidad de Alcalá.

Cavaliere, C. *et al.* (2019) 'Computer-Aided Diagnosis of Multiple Sclerosis Using a Support Vector Machine and Optical Coherence Tomography Features.', *Sensors (Basel, Switzerland)*, 19(23). doi: 10.3390/s19235323.

Cellerino, M. *et al.* (2021) 'Relationship Between Retinal Layer Thickness and Disability Worsening in Relapsing-Remitting and Progressive Multiple Sclerosis', *Journal of Neuro-Ophthalmology*, 41(3), pp. 329–334. doi: 10.1097/WNO.0000000000001165.

Chandrashekar, G. and Sahin, F. (2014) 'A survey on feature selection methods', *Computers & Electrical Engineering*, 40(1), pp. 16–28. doi: 10.1016/j.compeleceng.2013.11.024.

Chen, J. S. *et al.* (2021) 'Deepfakes in Ophthalmology', *Ophthalmology Science*, 1(4), p. 100079. doi: 10.1016/j.xops.2021.100079.

Chinn, S. R., Swanson, E. A. and Fujimoto, J. G. (1997) 'Optical coherence tomography using a frequency-tunable optical source', *Optics Letters*, 22(5), p. 340. doi: 10.1364/OL.22.000340.

Chow, H. H. *et al.* (2021) 'Smoking, cardiovascular risk factors and LRP2 gene variation: Associations with disease severity, cognitive function and brain structure in primary progressive multiple sclerosis', *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 56, p. 103296. doi: 10.1016/j.msard.2021.103296.

Chrysou, A., Jansonius, N. M. and van Laar, T. (2019) 'Retinal layers in Parkinson's disease: A meta-analysis of spectral-domain optical coherence tomography studies', *Parkinsonism and Related Disorders*. Elsevier, 64, pp. 40–49. doi: 10.1016/j.parkreldis.2019.04.023.

Cliff, N. (1993) 'Dominance statistics: Ordinal analyses to answer ordinal questions.', *Psychological Bulletin*, 114(3), pp. 494–509. doi: 10.1037/0033-2909.114.3.494.

Cohen, J. (1962) 'The statistical power of abnormal-social psychological research: a review.', *Journal of abnormal and social psychology*, 65, pp. 145–53. doi: 10.1037/h0045186.

Copete, S. *et al.* (2014) 'Direct comparison of spectral-domain and swept-source OCT in the measurement of choroidal thickness in normal eyes.', *The British journal of ophthalmology*, 98(3), pp. 334–8. doi: 10.1136/bjophthalmol-2013-303904.

Costa Arpín, E. *et al.* (2020) 'Epidemiology of multiple sclerosis in Santiago de Compostela (Spain)', *Acta Neurologica Scandinavica*, 142(3), pp. 267–274. doi: 10.1111/ane.13265.

Creswell, A. *et al.* (2018) 'Generative Adversarial Networks: An Overview', *IEEE Signal Processing Magazine*, 35(1), pp. 53–65. doi: 10.1109/MSP.2017.2765202.



Cruz-Herranz, A. *et al.* (2016) 'The APOSTEL recommendations for reporting quantitative optical coherence tomography studies.', *Neurology*, 86(24), pp. 2303–9. doi: 10.1212/WNL.0000000000002774.

Cuevas-García, C. (2017) 'Esclerosis múltiple: aspectos inmunológicos actuales', *Revista Alergia México*, 64(1), pp. 76–86. doi: 10.29262/ram.v64i1.253.

Curcio, C. A. and Allen, K. A. (1990) 'Topography of ganglion cells in human retina', *The Journal of Comparative Neurology*, 300(1), pp. 5–25. doi: 10.1002/cne.903000103.

DeLong, E. R., DeLong, D. M. and Clarke-Pearson, D. L. (1988) 'Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach.', *Biometrics*, 44(3), pp. 837–45. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3203132>.

Dobson, R., Giovannoni, G. and Ramagopalan, S. (2013) 'The month of birth effect in multiple sclerosis: systematic review, meta-analysis and effect of latitude', *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 84(4), pp. 427–432. doi: 10.1136/jnnp-2012-303934.

Donati, D. (2020) 'Viral infections and multiple sclerosis', *Drug Discovery Today: Disease Models*, 32, pp. 27–33. doi: 10.1016/j.ddmod.2020.02.003.

Dong, Y. and Ren, F. (2020) 'Multi-reservoirs EEG signal feature sensing and recognition method based on generative adversarial networks', *Computer Communications*, 164, pp. 177–184. doi: 10.1016/j.comcom.2020.10.004.

Drexler, W. *et al.* (2001) 'Ultrahigh-resolution ophthalmic optical coherence tomography', *Nature Medicine*, 7(4), pp. 502–507. doi: 10.1038/86589.

Dumoulin, V. and Visin, F. (2018) 'A guide to convolution arithmetic for deep learning', in *arXiv:1603.07285v2*. Available at: <https://arxiv.org/abs/1603.07285>.

Evangelou, N. *et al.* (2001) 'Size-selective neuronal changes in the anterior optic pathways suggest a differential susceptibility to injury in multiple sclerosis.', *Brain: a journal of neurology*, 124(Pt 9), pp. 1813–20. doi: 10.1093/brain/124.9.1813.

Faraggi, D. and Reiser, B. (2002) 'Estimation of the area under the ROC curve.', *Statistics in medicine*, 21(20), pp. 3093–106. doi: 10.1002/sim.1228.

Fercher, A. F. *et al.* (1995) 'Measurement of intraocular distances by backscattering spectral interferometry', *Optics Communications*, 117(1–2), pp. 43–48. doi: 10.1016/0030-4018(95)00119-S.

Fernández, A. *et al.* (2015) 'Filtering multifocal VEP signals using Prony's method', *Computers in Biology and Medicine*. Elsevier, 56, pp. 13–19. doi: 10.1016/j.compbiomed.2014.10.023.

Ferranti, D., Krane, D. and Craft, D. (2017) 'The value of prior knowledge in machine learning of complex network systems', *Bioinformatics*. Edited by J. Wren, 33(22), pp. 3610–3618. doi: 10.1093/bioinformatics/btx438.

FIEM (2020) *Atlas de EM - 3.a edición (septiembre de 2020)*. Available at: <https://www.atlasofms.org/map/global/epidemiology/number-of-people-with-ms>.

Forslin, Y. *et al.* (2016) 'Incidence of Radiologically Isolated Syndrome: A Population-Based Study', *American Journal of Neuroradiology*, 37(6), pp. 1017–1022. doi: 10.3174/ajnr.A4660.

Fraga González, C. (2018) *Epidemiología de la Esclerosis Múltiple en la ciudad de Ourense, Tesis Doctoral*.

Fukushima, K. and Miyake, S. (1982) 'Neocognitron: A Self-Organizing Neural Network Model for a Mechanism of Visual Pattern Recognition', in pp. 267–285. doi: 10.1007/978-3-642-46466-9\_18.

Gafson, A., Giovannoni, G. and Hawkes, C. H. (2012) 'The diagnostic criteria for multiple sclerosis: From Charcot to McDonald', *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 1(1), pp. 9–14. doi: 10.1016/j.msard.2011.08.002.

Garcia-Martin, E. *et al.* (2013) 'Neural networks to identify multiple sclerosis with optical coherence tomography', *Acta Ophthalmologica*, 91(8), pp. e628–e634. doi: 10.1111/aos.12156.

Garcia-Martin, E. *et al.* (2017) 'Retinal and Optic Nerve Degeneration in Patients with Multiple Sclerosis Followed up for 5 Years.', *Ophthalmology*, 124(5), pp. 688–696. doi: 10.1016/j.ophtha.2017.01.005.

Garcia-Martin, E. *et al.* (2021) 'Early diagnosis of multiple sclerosis by OCT analysis using Cohen's d method and a neural network as classifier', *Computers in Biology and Medicine*, 129, p. 104165. doi: 10.1016/j.combiomed.2020.104165.

García Estévez, D. A. *et al.* (2020) 'Prevalencia de la esclerosis múltiple en la ciudad de Ourense, Galicia, noroeste de la Península Ibérica', *Revista de Neurología*, 71(01), p. 19. doi: 10.33588/rn.7101.2019432.

García Merino, A. *et al.* (2017) 'Consenso para el tratamiento de la esclerosis múltiple 2016. Sociedad Española de Neurología', *Neurología*, 32(2), pp. 113–119. doi: 10.1016/j.nrl.2016.02.026.

García, S., Luengo, J. and Herrera, F. (2016) 'Tutorial on practical tips of the most influential data preprocessing algorithms in data mining', *Knowledge-Based Systems*, 98, pp. 1–29. doi: 10.1016/j.knosys.2015.12.006.

Gerhardsson, L., Hou, L. and Pettersson, K. (2021) 'Work-related exposure to organic solvents and the risk for multiple sclerosis—a systematic review', *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 94(2), pp. 221–229. doi: 10.1007/s00420-020-01564-z.

Goodfellow, I. J. *et al.* (2014) 'Generative adversarial nets', in *Proc. Adv. Neural Inf. Process. Syst.*, pp. 2672–2680.

Gu, Q., Li, Z. and Han, J. (2012) 'Generalized Fisher Score for Feature Selection'. Available at: <http://arxiv.org/abs/1202.3725>.

Guijarro-Castro, C. *et al.* (2016) 'Mes de nacimiento, HLA-DRB1 y riesgo de esclerosis múltiple en la descendencia', *Revista de Neurología*, 63(05), p. 201. doi: 10.33588/rn.6305.2016114.

Harroud, A. *et al.* (2021) 'Childhood obesity and multiple sclerosis: A Mendelian randomization study', *Multiple Sclerosis Journal*, 27(14), pp. 2150–2158. doi: 10.1177/13524585211001781.

Hartung, H.-P., Meuth, S. G. and Thompson, A. J. (2021) 'Paradigm shifts: Early initiation of high-efficacy disease-modifying treatment in multiple sclerosis', *Multiple Sclerosis Journal*, 27(10), pp. 1473–1476. doi: 10.1177/13524585211033190.

He, X. *et al.* (2020) 'Retinal optical coherence tomography image classification with label smoothing generative adversarial network', *Neurocomputing*, 405, pp. 37–47. doi: 10.1016/j.neucom.2020.04.044.

Hedges, L. V. (1981) 'Distribution Theory for Glass's Estimator of Effect Size and Related Estimators', *Journal of Educational Statistics*, 6(2), p. 107. doi: 10.2307/1164588.

Hedström, A. *et al.* (2011) 'Exposure to environmental tobacco smoke is associated with increased risk for multiple sclerosis', *Multiple Sclerosis Journal*, 17(7), pp. 788–793. doi: 10.1177/1352458511399610.

Hedström, A. K. (2019) 'Smoking and its interaction with genetics in MS etiology', *Multiple Sclerosis Journal*, 25(2), pp. 180–186. doi: 10.1177/1352458518801727.

High Level Expert Group on Artificial Intelligence (2018) *A definition of AI: Main capabilities and scientific disciplines*. Available at: [https://ec.europa.eu/futurium/en/system/files/ged/ai\\_hleg\\_definition\\_of\\_ai\\_18\\_december\\_1.pdf](https://ec.europa.eu/futurium/en/system/files/ged/ai_hleg_definition_of_ai_18_december_1.pdf).

Høglund, R. A. A. *et al.* (2021) 'Association of Body Mass Index in Adolescence and Young Adulthood and Long-term Risk of Multiple Sclerosis', *Neurology*, 97(23), pp. e2253–e2261. doi: 10.1212/WNL.0000000000012957.

Houzen, H. *et al.* (2018) 'Consistent increase in the prevalence and female ratio of multiple sclerosis over 15 years in northern Japan', *European Journal of Neurology*, 25(2), pp. 334–339.

doi: 10.1111/ene.13506.

Hu, H. *et al.* (2019) 'Focal Thickness Reduction of the Ganglion Cell-Inner Plexiform Layer Best Discriminates Prior Optic Neuritis in Patients With Multiple Sclerosis', *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 60(13), p. 4257. doi: 10.1167/iovs.19-27574.

Huang, D. *et al.* (1991) 'Optical coherence tomography', *Science*, 254(5035), pp. 1178–1181. doi: 10.1126/science.1957169.

Hubel, D. H. and Wiesel, T. N. (1959) 'Receptive fields of single neurones in the cat's striate cortex', *The Journal of Physiology*, 148(3), pp. 574–591. doi: 10.1113/jphysiol.1959.sp006308.

Hubel, D. H. and Wiesel, T. N. (1962) 'Receptive fields, binocular interaction and functional architecture in the cat's visual cortex', *The Journal of Physiology. J Physiol*, 160(1), pp. 106–154. doi: 10.1113/jphysiol.1962.sp006837.

Iaffaldano, P. *et al.* (2021) 'Early treatment delays long-term disability accrual in RRMS: Results from the BMSD network', *Multiple Sclerosis Journal*, 27(10), pp. 1543–1555. doi: 10.1177/13524585211010128.

IBM (2022) *AI vs. Machine Learning vs. Deep Learning vs. Neural Networks: What's the Difference?* Available at: <https://www.ibm.com/cloud/blog/ai-vs-machine-learning-vs-deep-learning-vs-neural-networks>.

Ioffe, S. and Szegedy, C. (2015) 'Batch Normalization: Accelerating Deep Network Training by Reducing Internal Covariate Shift', in *32nd Int. Conf. Mach. Learn. ICML*, pp. 448–456.

Jasper, E. A. *et al.* (2020) 'Gestational vitamin D and offspring risk of multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis', *Annals of Epidemiology*, 43, pp. 11–17. doi: 10.1016/j.annepidem.2019.12.010.

Juanatey, A. *et al.* (2021) 'Prevalence study of multiple sclerosis in the Spanish province of Zamora', *Neurology Perspectives*. doi: 10.1016/j.neurop.2021.11.006.

Kaisey, M. *et al.* (2019) 'Incidence of multiple sclerosis misdiagnosis in referrals to two academic centers', *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 30, pp. 51–56. doi: 10.1016/j.msard.2019.01.048.

Kanamori, A. *et al.* (2003) 'Evaluation of the Effect of Aging on Retinal Nerve Fiber Layer Thickness Measured by Optical Coherence Tomography', *Ophthalmologica*, 217(4), pp. 273–278. doi: 10.1159/000070634.

Kashani, A. H. *et al.* (2021) 'Past, present and future role of retinal imaging in neurodegenerative disease', *Progress in Retinal and Eye Research*, 83, p. 100938. doi: 10.1016/j.preteyeres.2020.100938.

Kingma, D. P. and Ba, J. L. (2014) 'Adam: a method for stochastic optimization', in *3rd International Conferencia on Learning Representations*.

Kira, K. and Rendell, L. A. (1992) 'A Practical Approach to Feature Selection', in *Machine Learning Proceedings 1992*. Elsevier, pp. 249–256. doi: 10.1016/B978-1-55860-247-2.50037-1.

Kishi, S. (2016) 'Impact of swept source optical coherence tomography on ophthalmology', *Taiwan Journal of Ophthalmology*, 6(2), pp. 58–68. doi: 10.1016/j.tjo.2015.09.002.

Klistorner, A. *et al.* (2014) 'Axonal loss of retinal neurons in multiple sclerosis associated with optic radiation lesions', *Neurology*, 82(24), pp. 2165–2172. doi: 10.1212/WNL.0000000000000522.

Klistorner, S. *et al.* (2022) 'Analysis of Multifocal Visual Evoked Potentials Using Artificial Intelligence Algorithms', *Translational Vision Science & Technology*, 11(1), p. 10. doi: 10.1167/tvst.11.1.10.

Knier, B. *et al.* (2016) 'Optical coherence tomography indicates disease activity prior to clinical onset of central nervous system demyelination.', *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 22(7), pp. 893–900. doi: 10.1177/1352458515604496.

Knier, B. *et al.* (2017) 'Association of Retinal Architecture, Intrathecal Immunity, and Clinical Course in Multiple Sclerosis', *JAMA Neurology*, 74(7), p. 847. doi: 10.1001/jamaneurol.2017.0377.

Kononenko, I. (1994) 'Estimating attributes: Analysis and extensions of RELIEF', in *European Conference on Machine Learning*, pp. 171–182.

Kontopodis, E. *et al.* (2021) 'Emerging deep learning techniques using magnetic resonance imaging data applied in multiple sclerosis and clinical isolated syndrome patients (Review)', *Experimental and Therapeutic Medicine*, 22(4), p. 1149. doi: 10.3892/etm.2021.10583.

Kostanyan, T. *et al.* (2020) 'OCT Technique: Past, Present and Future', in *OCT and Imaging in Central Nervous System Diseases*. Cham: Springer International Publishing, pp. 7–31. doi: 10.1007/978-3-030-26269-3\_2.

Kuhle, J. *et al.* (2015) 'Conversion from clinically isolated syndrome to multiple sclerosis: A large multicentre study', *Multiple Sclerosis Journal*, 21(8), pp. 1013–1024. doi: 10.1177/1352458514568827.

Kumar, D. R. *et al.* (2011) 'Jean-Martin Charcot: The Father of Neurology', *Clinical Medicine & Research*, 9(1), pp. 46–49. doi: 10.3121/cm.2009.883.

Kurtzke, J. F. (1983) 'Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS).', *Neurology*, 33(11), pp. 1444–52. doi: 10.1212/wnl.33.11.1444.

Laíns, I. *et al.* (2021) 'Retinal applications of swept source optical coherence tomography (OCT) and optical coherence tomography angiography (OCTA)', *Progress in Retinal and Eye Research*, 84, p. 100951. doi: 10.1016/j.preteyeres.2021.100951.

Lam, T. *et al.* (2020) 'Long-term effects of latitude, ambient temperature, and ultraviolet radiation on the incidence of multiple sclerosis in two cohorts of US women', *Environmental Epidemiology*, 4(4), p. e0105. doi: 10.1097/EE9.000000000000105.

Landtblom, A.-M. *et al.* (2010) 'The first case history of multiple sclerosis: Augustus d'Esté (1794–1848)', *Neurological Sciences*, 31(1), pp. 29–33. doi: 10.1007/s10072-009-0161-4.

Langer-Gould, A. *et al.* (2013) 'Childhood obesity and risk of pediatric multiple sclerosis and clinically isolated syndrome', *Neurology*, 80(6), pp. 548–552. doi: 10.1212/WNL.0b013e31828154f3.

Lashgari, E., Liang, D. and Maoz, U. (2020) 'Data augmentation for deep-learning-based electroencephalography', *Journal of Neuroscience Methods*, 346, p. 108885. doi: 10.1016/j.jneumeth.2020.108885.

Lasko, T. a *et al.* (2005) 'The use of receiver operating characteristic curves in biomedical informatics.', *Journal of biomedical informatics*, 38(5), pp. 404–15. doi: 10.1016/j.jbi.2005.02.008.

Lin, W.-C. *et al.* (2020) 'Applications of Artificial Intelligence to Electronic Health Record Data in Ophthalmology', *Translational Vision Science & Technology*, 9(2), p. 13. doi: 10.1167/tvst.9.2.13.

Llaneza-González, M. (2016) *Epidemiología de la esclerosis múltiple en el área sanitaria de Ferrol.*

López-Dorado, A. *et al.* (2021) 'Diagnosis of multiple sclerosis using multifocal ERG data feature fusion', *Information Fusion*, 76, pp. 157–167. doi: 10.1016/j.inffus.2021.05.006.

López-Gómez, J. *et al.* (2021) 'Síndrome clínico aislado: diagnóstico y riesgo de desarrollar esclerosis múltiple clínicamente definida', *Neurología*. doi: 10.1016/j.nrl.2021.01.011.

López Lozano, L. (2019) *Estudio de una posible implicación del virus de Epstein-Barr en la esclerosis múltiple.*

Lublin, F. D. *et al.* (2014) 'Defining the clinical course of multiple sclerosis: The 2013 revisions', *Neurology*, 83(3), pp. 278–286. doi: 10.1212/WNL.0000000000000560.

Maggi, P. *et al.* (2020) 'CVSnet: A machine learning approach for automated central vein sign assessment in multiple sclerosis', *NMR in Biomedicine*, 33(5). doi: 10.1002/nbm.4283.

Martin Arjovsky, Soumith Chintala, L. B. (2017) 'Wasserstein generative adversarial networks', in *Proceedings of the 34th International Conference on Machine Learning*, pp. 214–223.

McDonald, W. I. *et al.* (2001) 'Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis.', *Annals of neurology*, 50(1), pp. 121–7. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11456302>.

McKinley, R. *et al.* (2020) 'Automatic detection of lesion load change in Multiple Sclerosis using convolutional neural networks with segmentation confidence', *NeuroImage: Clinical*, 25, p. 102104. doi: 10.1016/j.nicl.2019.102104.

Medaer, R. (2009) 'Does the history of multiple sclerosis go back as far as the 14th century?', *Acta Neurologica Scandinavica*, 60(3), pp. 189–192. doi: 10.1111/j.1600-0404.1979.tb02968.x.

Midaglia, L. *et al.* (2021) 'The frequency and characteristics of MS misdiagnosis in patients referred to the multiple sclerosis centre of Catalonia', *Multiple Sclerosis Journal*, p. 135245852098814. doi: 10.1177/1352458520988148.

Miguel-Jiménez, J. M. *et al.* (2015) 'Continuous-wavelet-transform analysis of the multifocal ERG waveform in glaucoma diagnosis.', *Medical & biological engineering & computing*, 53(9), pp. 771–80. doi: 10.1007/s11517-015-1287-6.

Miguel, J. M. *et al.* (2021) 'Using advanced analysis of multifocal visual-evoked potentials to evaluate the risk of clinical progression in patients with radiologically isolated syndrome', *Scientific Reports*, 11(1), p. 2036. doi: 10.1038/s41598-021-81826-z.

Miller, D. H., Chard, D. T. and Ciccarelli, O. (2012) 'Clinically isolated syndromes', *The Lancet Neurology*, 11(2), pp. 157–169. doi: 10.1016/S1474-4422(11)70274-5.

Moazami, F. *et al.* (2021) 'Machine Learning Approaches in Study of Multiple Sclerosis Disease Through Magnetic Resonance Images', *Frontiers in Immunology*, 12. doi: 10.3389/fimmu.2021.700582.

Mobasheri, F. *et al.* (2020) 'Multiple sclerosis diagnosis delay and its associated factors among Iranian patients', *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 199, p. 106278. doi: 10.1016/j.clineuro.2020.106278.

de Mol, C. *et al.* (2021) 'Prevalence of radiologically isolated syndrome in a pediatric population-based cohort: A longitudinal description of a rare diagnosis', *Multiple Sclerosis Journal*, 27(11), pp. 1790–1793. doi: 10.1177/1352458521989220.

Montolío, A. *et al.* (2021) 'Machine learning in diagnosis and disability prediction of multiple sclerosis using optical coherence tomography', *Computers in Biology and Medicine*, 133, p. 104416. doi: 10.1016/j.compbiomed.2021.104416.

Morin, V. *et al.* (1998) 'Les courbes ROC en biologie médicale', *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*, 13(5), pp. 279–286. doi: 10.1016/S0923-2532(98)80016-1.

Mousavi, Z. *et al.* (2019) 'Deep convolutional neural network for classification of sleep stages from single-channel EEG signals', *Journal of Neuroscience Methods*, 324, p. 108312. doi: 10.1016/j.jneumeth.2019.108312.

Murray, T. J. (2009) 'The history of multiple sclerosis: the changing frame of the disease over the centuries', *Journal of the Neurological Sciences*, 277, pp. S3–S8. doi: 10.1016/S0022-510X(09)70003-6.

Nabizadeh, F. *et al.* (2022) 'Artificial intelligence in the diagnosis of Multiple Sclerosis: a systematic review', *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, p. 103673. doi: 10.1016/j.msard.2022.103673.

Nair, T. *et al.* (2020) 'Exploring uncertainty measures in deep networks for Multiple sclerosis lesion detection and segmentation', *Medical Image Analysis*, 59, p. 101557. doi: 10.1016/j.media.2019.101557.

Nakamura, M. *et al.* (2011) 'Receiver-operating characteristic analysis of multifocal VEPs to diagnose and quantify glaucomatous functional damage.', *Documenta ophthalmologica. Advances in ophthalmology*, 123(2), pp. 93–108. doi: 10.1007/s10633-011-9285-y.

Nij Bijvank, J., Uitdehaag, B. M. J. and Petzold, A. (2022) 'Retinal inter-eye difference and atrophy progression in multiple sclerosis diagnostics', *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 93(2), pp. 216–219. doi: 10.1136/jnnp-2021-327468.

Novakova, L. *et al.* (2018) 'Searching for neurodegeneration in multiple sclerosis at clinical onset: Diagnostic value of biomarkers', *PLOS ONE*. Edited by O. Beiki, 13(4), p. e0194828. doi: 10.1371/journal.pone.0194828.

Nuzzo, R. (2014) 'Scientific method: Statistical errors', *Nature*, 506(7487), pp. 150–152. doi: 10.1038/506150a.

Oberwahrenbrock, T. *et al.* (2013) 'Retinal ganglion cell and inner plexiform layer thinning in clinically isolated syndrome', *Multiple Sclerosis Journal*, 19(14), pp. 1887–1895. doi: 10.1177/1352458513489757.

Okuda, D. T. *et al.* (2009) 'Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis: the radiologically isolated syndrome.', *Neurology*, 72(9), pp. 800–5. doi: 10.1212/01.wnl.0000335764.14513.1a.

Okuda, D. T. *et al.* (2014) 'Radiologically Isolated Syndrome: 5-Year Risk for an Initial Clinical Event', *PLoS ONE*. Edited by S. Jacobson, 9(3), p. e90509. doi: 10.1371/journal.pone.0090509.



Oreja-Guevara, C. *et al.* (2010) 'Neuritis óptica asociada o no a esclerosis múltiple: estudio estructural y funcional', *Neurología*, 25(2), pp. 78–82. doi: 10.1016/S0213-4853(10)70030-X.

Palacios Sánchez, L. (2021) 'Jean Martin Charcot, padre de la neurología moderna', *Acta Neurológica Colombiana*, 37(3), pp. 154–157. doi: 10.22379/24224022382.

Parisi, V. *et al.* (1999) 'Correlation between morphological and functional retinal impairment in multiple sclerosis patients.', *Investigative ophthalmology & visual science*, 40(11), pp. 2520–7. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10509645>.

Patsopoulos, N. A. *et al.* (2019) 'Multiple sclerosis genomic map implicates peripheral immune cells and microglia in susceptibility', *Science*, 365(6460). doi: 10.1126/science.aav7188.

Patti, F. *et al.* (2021) 'Factors driving delayed time to multiple sclerosis diagnosis: Results from a population-based study', *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, p. 103361. doi: 10.1016/j.msard.2021.103361.

Paul, F. *et al.* (2021) 'Optical coherence tomography in multiple sclerosis: A 3-year prospective multicenter study', *Annals of Clinical and Translational Neurology*, 8(12), pp. 2235–2251. doi: 10.1002/acn3.51473.

Perez-Carmona, N. *et al.* (2019) 'Multiple sclerosis prevalence and incidence in San Vicente del Raspeig, Spain', *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 33, pp. 78–81. doi: 10.1016/j.msard.2019.05.022.

Pérez Carmona, N., Fernández Jover, E. and Pérez Sempere, Á. (2019) 'Epidemiología de la esclerosis múltiple en España', *Revista de Neurología*, 69(01), p. 32. doi: 10.33588/rn.6901.2018477.

Pérez Del Palomar, A. *et al.* (2019) 'Swept source optical coherence tomography to early detect multiple sclerosis disease. The use of machine learning techniques.', *PloS one*, 14(5), p. e0216410. doi: 10.1371/journal.pone.0216410.

Petzold, A. *et al.* (2010) 'Optical coherence tomography in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis.', *The Lancet. Neurology*, 9(9), pp. 921–32. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70168-X.

Petzold, A. *et al.* (2017) 'Retinal layer segmentation in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis', *The Lancet Neurology*, 16(10), pp. 797–812. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30278-8.

Petzold, A., Albrecht, P., *et al.* (2021) 'Artificial intelligence extension of the OSCAR-IB criteria', *Annals of Clinical and Translational Neurology*, p. acn3.51320. doi: 10.1002/acn3.51320.

Petzold, A., Chua, S. Y. L., *et al.* (2021) 'Retinal asymmetry in multiple sclerosis', *Brain*, 144(1),

pp. 224–235. doi: 10.1093/brain/awaa361.

Pham, Q. T. M. *et al.* (2022) 'Generating future fundus images for early age-related macular degeneration based on generative adversarial networks', *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 216, p. 106648. doi: 10.1016/j.cmpb.2022.106648.

Pietroboni, A. M. *et al.* (2019) 'The loss of macular ganglion cells begins from the early stages of disease and correlates with brain atrophy in multiple sclerosis patients', *Multiple Sclerosis Journal*, 25(1), pp. 31–38. doi: 10.1177/1352458517740214.

Pietroboni, A. M. *et al.* (2020) 'Evidence of retinal anterograde neurodegeneration in the very early stages of multiple sclerosis: a longitudinal OCT study', *Neurological Sciences*, 41(11), pp. 3175–3183. doi: 10.1007/s10072-020-04431-4.

Pisa, M. *et al.* (2021) 'Subclinical anterior optic pathway involvement in early multiple sclerosis and clinically isolated syndromes', *Brain*, 144(3), pp. 848–862. doi: 10.1093/brain/awaa458.

Polman, C. H. *et al.* (2005) 'Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria".'. *Annals of neurology*, 58(6), pp. 840–6. doi: 10.1002/ana.20703.

Polman, C. H. *et al.* (2011) 'Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria', *Annals of Neurology*, 69(2), pp. 292–302. doi: 10.1002/ana.22366.

Poser, C. M. *et al.* (1983) 'New diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines for research protocols', *Annals of Neurology*, 13(3), pp. 227–231. doi: 10.1002/ana.410130302.

Puthenparampil, M. *et al.* (2021) 'Multiple sclerosis epidemiological trends in Italy highlight the environmental risk factors', *Journal of Neurology*. doi: 10.1007/s00415-021-10782-5.

Radford, A., Metz, L. and Chintala, S. (2015) 'Unsupervised Representation Learning with Deep Convolutional Generative Adversarial Networks', in *arXiv:1511.06434*.

Rank, E. A. *et al.* (2022) 'Miniaturizing optical coherence tomography', *Translational Biophotonics*. doi: 10.1002/tbio.202100007.

Rocca, M. A. *et al.* (2021) 'Deep Learning on Conventional Magnetic Resonance Imaging Improves the Diagnosis of Multiple Sclerosis Mimics', *Investigative Radiology*, 56(4), pp. 252–260. doi: 10.1097/RLI.0000000000000735.

La Rosa, F. *et al.* (2021) 'MPRAGE to MP2RAGE UNI translation via generative adversarial network improves the automatic tissue and lesion segmentation in multiple sclerosis patients', *Computers in Biology and Medicine*, 132, p. 104297. doi: 10.1016/j.compbiomed.2021.104297.

Rosso, M. and Chitnis, T. (2020) 'Association Between Cigarette Smoking and Multiple Sclerosis', *JAMA Neurology*, 77(2), p. 245. doi: 10.1001/jamaneurol.2019.4271.

Sabel, C. E. *et al.* (2021) 'The latitude gradient for multiple sclerosis prevalence is established in the early life course', *Brain*, 144(7), pp. 2038–2046. doi: 10.1093/brain/awab104.

Sánchez-Morla, E. M. *et al.* (2021) 'Automatic Diagnosis of Bipolar Disorder Using Optical Coherence Tomography Data and Artificial Intelligence', *Journal of Personalized Medicine*, 11(8), p. 803. doi: 10.3390/jpm11080803.

de Santiago, L. *et al.* (2019) 'A computer-aided diagnosis of multiple sclerosis based on mfVEP recordings.', *PLoS one*, 14(4), p. e0214662. doi: 10.1371/journal.pone.0214662.

de Santiago, L. *et al.* (2020) 'Empirical mode decomposition-based filter applied to multifocal electroretinograms in multiple sclerosis diagnosis', *Sensors (Switzerland)*. MDPI AG, 20(1). doi: 10.3390/s20010007.

De Santiago, L. *et al.* (2018) 'Empirical mode decomposition processing to improve multifocal-visual-evoked-potential signal analysis in multiple sclerosis', *PLoS ONE*, 13(4). doi: 10.1371/journal.pone.0194964.

Scartezzini, A. *et al.* (2021) 'Association of Multiple Sclerosis with PM 2.5 levels. Further evidence from the highly polluted area of Padua Province, Italy', *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 48, p. 102677. doi: 10.1016/j.msard.2020.102677.

Schmidt, H., Williamson, D. and Ashley-Koch, A. (2007) 'HLA-DR15 Haplotype and Multiple Sclerosis: A HuGE Review', *American Journal of Epidemiology*, 165(10), pp. 1097–1109. doi: 10.1093/aje/kwk118.

Schumacher, G. A. *et al.* (1965) 'Problems of experimental trials of therapy in multiple sclerosis: report by the Panel on the Evaluation of Experimental Trials of Therapy in Multiple Sclerosis', *Annals of the New York Academy of Sciences*, 122(1), pp. 552–568. doi: 10.1111/j.1749-6632.1965.tb20235.x.

Seitz, C. B. *et al.* (2018) 'Discriminative power of intra-retinal layers in early multiple sclerosis using 3D OCT imaging', *Journal of Neurology*, 265(10), pp. 2284–2294. doi: 10.1007/s00415-018-8988-3.

Seong, D. *et al.* (2021) 'Ultrahigh-Speed Spectral-Domain Optical Coherence Tomography up to 1-MHz A-Scan Rate Using Space–Time-Division Multiplexing', *IEEE Transactions on Instrumentation and Measurement*, 70, pp. 1–8. doi: 10.1109/TIM.2021.3073701.

Shi, C. *et al.* (2019) 'Visual Function and Disability Are Associated With Focal Thickness Reduction of the Ganglion Cell-Inner Plexiform Layer in Patients With Multiple Sclerosis.', *Investigative ophthalmology & visual science*, 60(4), pp. 1213–1223. doi: 10.1167/iovs.18-25809.

Shoeibi, A. *et al.* (2021) 'Applications of deep learning techniques for automated multiple sclerosis detection using magnetic resonance imaging: A review', *Computers in Biology and*

*Medicine*, 136, p. 104697. doi: 10.1016/j.combiomed.2021.104697.

Shore, J. and Johnson, R. (1981) 'Properties of cross-entropy minimization', *IEEE Transactions on Information Theory*, 27(4), pp. 472–482. doi: 10.1109/TIT.1981.1056373.

Shrestha, A. and Mahmood, A. (2019) 'Review of Deep Learning Algorithms and Architectures', *IEEE Access*, 7, pp. 53040–53065. doi: 10.1109/ACCESS.2019.2912200.

Simonsen, C. S. *et al.* (2021) 'Early High Efficacy Treatment in Multiple Sclerosis Is the Best Predictor of Future Disease Activity Over 1 and 2 Years in a Norwegian Population-Based Registry', *Frontiers in Neurology*, 12. doi: 10.3389/fneur.2021.693017.

Simpson, S. *et al.* (2011) 'Latitude is significantly associated with the prevalence of multiple sclerosis: a meta-analysis', *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 82(10), pp. 1132–1141. doi: 10.1136/jnnp.2011.240432.

Solomon, A. J. *et al.* (2021) 'Challenges in multiple sclerosis diagnosis: Misunderstanding and misapplication of the McDonald criteria', *Multiple Sclerosis Journal*, 27(2), pp. 250–258. doi: 10.1177/1352458520910496.

Song, G. *et al.* (2021) 'A review of low-cost and portable optical coherence tomography', *Progress in Biomedical Engineering*, 3(3), p. 032002. doi: 10.1088/2516-1091/abfeb7.

Sorin, V. *et al.* (2020) 'Creating Artificial Images for Radiology Applications Using Generative Adversarial Networks (GANs) – A Systematic Review', *Academic Radiology*, 27(8), pp. 1175–1185. doi: 10.1016/j.acra.2019.12.024.

Srivastava, N. *et al.* (2014) 'Dropout: a simple way to prevent neural networks from overfitting', *Journal of Machine Learning Research*, 15, pp. 1929–1958.

Stankovic, L. and Mandic, D. (2021) 'Convolutional Neural Networks Demystified: A Matched Filtering Perspective Based Tutorial'. Available at: <http://arxiv.org/abs/2108.11663>.

Sutter, E. E. and Tran, D. (1992) 'The field topography of ERG components in man—I. The photopic luminance response', *Vision Research*, 32(3), pp. 433–446. doi: 10.1016/0042-6989(92)90235-B.

Tadist, K. *et al.* (2019) 'Feature selection methods and genomic big data: a systematic review', *Journal of Big Data*, 6(1), p. 79. doi: 10.1186/s40537-019-0241-0.

Tarlinton, R. E. *et al.* (2020) 'Role of Viruses in the Pathogenesis of Multiple Sclerosis', *Viruses*, 12(6), p. 643. doi: 10.3390/v12060643.

Tăuțan, A.-M., Ionescu, B. and Santarnecchi, E. (2021) 'Artificial intelligence in neurodegenerative diseases: A review of available tools with a focus on machine learning

techniques', *Artificial Intelligence in Medicine*, 117, p. 102081. doi: 10.1016/j.artmed.2021.102081.

Thompson, Alan J *et al.* (2018) 'Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria', *The Lancet Neurology*, 17(2), pp. 162–173. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30470-2.

Thompson, Alan J. *et al.* (2018) 'Multiple sclerosis', *The Lancet*. Lancet Publishing Group, pp. 1622–1636. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30481-1.

Tian, D.-C. *et al.* (2020) 'Incidence of multiple sclerosis in China: A nationwide hospital-based study', *The Lancet Regional Health - Western Pacific*, 1, p. 100010. doi: 10.1016/j.lanwpc.2020.100010.

Türk Börü, Ü. *et al.* (2020) 'Air pollution, a possible risk factor for multiple sclerosis', *Acta Neurologica Scandinavica*, 141(5), pp. 431–437. doi: 10.1111/ane.13223.

Urbanowicz, R. J. *et al.* (2018) 'Relief-based feature selection: Introduction and review', *Journal of Biomedical Informatics*, 85, pp. 189–203. doi: 10.1016/j.jbi.2018.07.014.

Vandebergh, M. and Goris, A. (2020) 'Smoking and multiple sclerosis risk: a Mendelian randomization study', *Journal of Neurology*, 267(10), pp. 3083–3091. doi: 10.1007/s00415-020-09980-4.

Vázquez-Marrufo, M. *et al.* (2021) 'Revisión sistemática de la aplicación de algoritmos de «machine learning» en la esclerosis múltiple', *Neurología*. doi: 10.1016/j.nrl.2020.10.017.

Villoslada, P., Sanchez-Dalmau, B. and Galetta, S. (2020) 'Optical coherence tomography: A useful tool for identifying subclinical optic neuropathy in diagnosing multiple sclerosis', *Neurology*, 95(6), pp. 239–240. doi: 10.1212/WNL.0000000000009840.

Visser, E. M. *et al.* (2012) 'A new prevalence study of multiple sclerosis in Orkney, Shetland and Aberdeen city', *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 83(7), pp. 719–724. doi: 10.1136/jnnp-2011-301546.

Vural, A. *et al.* (2018) 'Retinal degeneration is associated with brain volume reduction and prognosis in radiologically isolated syndrome', *Multiple Sclerosis Journal*, p. 135245851881798. doi: 10.1177/1352458518817987.

van der Vuurst de Vries, R. M. *et al.* (2018) 'Smoking at time of CIS increases the risk of clinically definite multiple sclerosis', *Journal of Neurology*, 265(5), pp. 1010–1015. doi: 10.1007/s00415-018-8780-4.

Wang, L. *et al.* (2020) 'A State-of-the-Art Review on Image Synthesis With Generative Adversarial Networks', *IEEE Access*, 8, pp. 63514–63537. doi: 10.1109/ACCESS.2020.2982224.

Wang, S.-H. *et al.* (2018) 'Multiple Sclerosis Identification by 14-Layer Convolutional Neural Network With Batch Normalization, Dropout, and Stochastic Pooling.', *Frontiers in neuroscience*, 12, p. 818. doi: 10.3389/fnins.2018.00818.

Weideman, A. M. *et al.* (2017) 'Meta-analysis of the Age-Dependent Efficacy of Multiple Sclerosis Treatments', *Frontiers in Neurology*, 8. doi: 10.3389/fneur.2017.00577.

Willumsen, J. S. *et al.* (2020) 'High incidence and prevalence of MS in Møre and Romsdal County, Norway, 1950–2018', *Neurology - Neuroimmunology Neuroinflammation*, 7(3), p. e713. doi: 10.1212/NXI.0000000000000713.

Wulan, N. *et al.* (2020) 'Generating electrocardiogram signals by deep learning', *Neurocomputing*, 404, pp. 122–136. doi: 10.1016/j.neucom.2020.04.076.

Xun, S. *et al.* (2022) 'Generative adversarial networks in medical image segmentation: A review', *Computers in Biology and Medicine*, 140, p. 105063. doi: 10.1016/j.combiomed.2021.105063.

Yi, X., Walia, E. and Babyn, P. (2019) 'Generative adversarial network in medical imaging: A review', *Medical Image Analysis*, 58, p. 101552. doi: 10.1016/j.media.2019.101552.

Young, I. . *et al.* (1981) 'Nuclear magnetic resonance imaging of the brain in multiple sclerosis', *The Lancet*, 318(8255), pp. 1063–1066. doi: 10.1016/S0140-6736(81)91273-3.

Zafeiropoulos, P. *et al.* (2021) 'The contribution of multifocal visual evoked potentials in patients with optic neuritis and multiple sclerosis: a review', *Documenta Ophthalmologica*, 142(3), pp. 283–292. doi: 10.1007/s10633-020-09799-4.

Zalc, B. (2018) 'One hundred and fifty years ago Charcot reported multiple sclerosis as a new neurological disease', *Brain*, 141(12), pp. 3482–3488. doi: 10.1093/brain/awy287.

Zhang, G. X. *et al.* (2020) 'Incidencia y prevalencia de la esclerosis múltiple en China y países asiáticos', *Neurología*. doi: 10.1016/j.nrl.2020.07.022.

Zhang, J. *et al.* (2020) 'Wavelet Features of the Thickness Map of Retinal Ganglion Cell-Inner Plexiform Layer Best Discriminate Prior Optic Neuritis in Patients With Multiple Sclerosis', *IEEE Access*, 8, pp. 221590–221598. doi: 10.1109/ACCESS.2020.3041291.

Zheng, C. *et al.* (2020) 'Assessment of Generative Adversarial Networks Model for Synthetic Optical Coherence Tomography Images of Retinal Disorders', *Translational Vision Science & Technology*, 9(2), p. 29. doi: 10.1167/tvst.9.2.29.

Zimmermann, H. G. *et al.* (2018) 'Association of Retinal Ganglion Cell Layer Thickness With Future Disease Activity in Patients With Clinically Isolated Syndrome', *JAMA Neurology*, 75(9), p. 1071. doi: 10.1001/jamaneurol.2018.1011.

