

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 893 541**

51 Int. Cl.:

**A61B 3/107** (2006.01)

**A61B 3/14** (2006.01)

**A61B 3/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.05.2015 PCT/US2015/028907**

87 Fecha y número de publicación internacional: **05.11.2015 WO15168629**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.05.2015 E 15786468 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.07.2021 EP 3136947**

54 Título: **Calificación de la tinción corneal con fluoresceína**

30 Prioridad:

**02.05.2014 US 201461988144 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**09.02.2022**

73 Titular/es:

**MASSACHUSETTS EYE & EAR INFIRMARY  
(100.0%)  
243 Charles Street  
Boston, MA 02114, US**

72 Inventor/es:

**DANA, REZA;  
PULIDO, FRANCISCO L. AMPARO y  
WANG, HAOBING**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

ES 2 893 541 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

**DESCRIPCIÓN**

Calificación de la tinción corneal con fluoresceína

Campo técnico

5 Esta divulgación se refiere a la determinación cuantitativa de un contenido de color en particular en una imagen o parte de la imagen.

Antecedentes

A menudo los profesionales médicos califican la cantidad de fluorescencia en las imágenes de la córnea de pacientes como medida de enfermedad del epitelio corneal.

10 US2013/226008 A1 divulga métodos, sistemas y dispositivos de almacenamiento legibles por ordenador para determinar una puntuación del color de al menos una parte de un tejido biológico para calcular el enrojecimiento conjuntival.

US 5 291 560 divulga un sistema para la identificación personal biométrica basada en el análisis del iris.

15 Ninguno de los documentos anteriores divulga la detección de uno o más artefactos en la imagen digital mediante la identificación de un píxel que alcanza un umbral de intensidad ni para excluir áreas con uno o más artefactos de la imagen para definir un área de evaluación.

US2010204584 enseña a identificar un grupo de píxeles que superan un determinado umbral de intensidad y tamaño, así como a superponer los píxeles en verde antes del análisis.

Síntesis

20 En un aspecto, este documento presenta métodos implementados por ordenador para determinar una puntuación que representa una cantidad de tinción de la córnea. Los métodos incluyen la obtención de una imagen digital de la córnea teñida con un material marcador, la recepción de una selección de una parte de la imagen, y el procesamiento de la selección, mediante un dispositivo de procesamiento, para excluir áreas con uno o más artefactos para definir un área de evaluación. Para cada uno de una pluralidad de píxeles del área de evaluación, se determina una pluralidad de componentes de color cartesianos y se calcula un valor del tono en un espacio de color basado en coordenadas polares a partir de los componentes. Después se determina una cantidad de tinción de la córnea como una función del valor del tono. Los métodos incluyen asimismo la asignación de una puntuación al área de evaluación basándose en la cantidad de tinción calculada para la pluralidad de píxeles.

30 En otro aspecto, este documento presenta sistemas para determinar una puntuación que representa una cantidad de tinción de la córnea. Los sistemas incluyen un sistema de imagen configurado para obtener una imagen digital de la córnea teñida con un material marcador y un módulo de cálculo de la puntuación. El módulo de cálculo de la puntuación está configurado para recibir una selección de una parte de la imagen a través de una interfaz de usuario y para procesar la selección excluyendo áreas con uno o más artefactos para definir un área de evaluación. Para cada uno de una pluralidad de píxeles en el área de evaluación, el módulo de cálculo de la puntuación determina una pluralidad de componentes de color cartesianos y calcula un valor del tono en un espacio de color basado en coordenadas polares a partir de los componentes. El módulo de cálculo de la puntuación determina asimismo una cantidad de tinción de la córnea como una función del valor del tono, y asigna una puntuación al área de evaluación basándose en la cantidad de tinción calculada para la pluralidad de píxeles.

40 En otro aspecto, este documento presenta dispositivos de almacenamiento legibles por ordenador que tienen codificadas instrucciones legibles por ordenador. Las instrucciones, cuando son ejecutadas por un procesador, hacen que el procesador realice varias operaciones. Entre las operaciones se incluyen la obtención de una imagen digital de la córnea teñida con un material marcador, la recepción de una selección de una parte de la imagen y el procesamiento de la selección para excluir áreas con uno o más artefactos y definir un área de evaluación. Para cada uno de una pluralidad de píxeles en el área de evaluación, se determina una pluralidad de componentes de color cartesianos y se calcula un valor del tono en un espacio de color basado en coordenadas polares a partir de los componentes. A continuación, se determina una cantidad de tinción de la córnea como una función del valor del tono. Las operaciones incluyen asimismo la asignación de una puntuación al área de evaluación basándose en la cantidad de tinción calculada para la pluralidad de píxeles.

50 En otro aspecto, este documento presenta métodos para determinar la gravedad de un trastorno ocular. Los métodos incluyen la determinación de una puntuación para la córnea de un sujeto utilizando el método anteriormente descrito. La puntuación determinada puede indicar la gravedad del trastorno.

En otro aspecto, este documento presenta métodos para controlar la eficacia de un tratamiento para un trastorno de la córnea de un sujeto. Los métodos incluyen la determinación de una primera puntuación para la córnea del

sujeto, la administración de uno o más tratamientos al ojo del sujeto y la determinación de una segunda puntuación para la córnea del sujeto. Las puntuaciones primera y segunda se pueden determinar por los métodos que se describen en el presente documento. Los métodos incluyen asimismo la comparación de la primera y la segunda puntuación. Los cambios en las puntuaciones se pueden utilizar como indicadores de la eficacia del tratamiento.

5 Por ejemplo, una reducción de una puntuación puede indicar que el tratamiento es eficaz y la ausencia de cambios o un aumento de una puntuación puede indicar que el tratamiento no es eficaz.

En otro aspecto, este documento presenta métodos para controlar el progreso de un trastorno de la córnea de un sujeto. Los métodos incluyen la determinación de una primera puntuación para la córnea y la determinación de una segunda puntuación para la córnea.

10 Las puntuaciones primera y segunda se pueden determinar por los métodos que se describen en el presente documento. Los métodos incluyen asimismo la comparación de la primera y la segunda puntuación. Los cambios en las puntuaciones se pueden utilizar como indicadores de la eficacia del tratamiento. Por ejemplo, donde un descenso desde la primera a la segunda puntuación puede indicar que el trastorno está mejorando; la ausencia de cambios entre la primera y la segunda puntuación puede indicar que el trastorno se mantiene estable; y un aumento desde la primera hasta la segunda puntuación puede indicar que el trastorno está empeorando.

Las implementaciones de los anteriores aspectos pueden incluir una o más de las acciones siguientes.

La selección se puede recibir mediante un control ajustable superpuesto sobre la imagen digital de la córnea. El procesamiento de la selección puede incluir la división de la selección en una pluralidad de zonas, el análisis de las zonas para detectar la presencia de uno o más artefactos, y la modificación de la selección para excluir zonas en las que se detecta la presencia de uno o más artefactos para definir el área de evaluación. El artefacto o artefactos pueden incluir una reflexión especular o una reflexión confocal. La reflexión especular o confocal se puede detectar utilizando un algoritmo de inundación de red. La determinación de la cantidad de tinción puede incluir el mapeo de un ángulo correspondiente al valor del tono en función de un valor escalar dentro de un rango predeterminado, y la determinación de la cantidad de tinción como producto del valor escalar y al menos un componente del espacio de color basado en coordenadas polares que es diferente del tono. Para mapear el ángulo en función del valor escalar incluido en el rango predeterminado, se puede utilizar una curva parabólica. El material marcador puede ser un fluoróforo como la fluoresceína. La imagen digital se puede adquirir en presencia de luz azul cobalto. La puntuación puede indicar un grado de verdor de la imagen de la córnea. El espacio de color basado en coordenadas cartesianas puede ser un espacio de color Rojo-Verde-Azul (RGB). El espacio de color basado en coordenadas polares puede ser el espacio de color Tono-Saturación-Valor (HSV). La puntuación y una asociación de la puntuación con la imagen digital se pueden almacenar en un dispositivo de almacenamiento. Las imágenes digitales pueden representar córneas afectadas por una enfermedad del epitelio corneal, síndrome de ojo seco, enfermedad de injerto contra huésped ocular y síndrome de Sjogren. Una puntuación superior a una puntuación de referencia puede indicar que el sujeto tiene una enfermedad.

35 Las implementaciones concretas pueden materializar cero, una o más de las ventajas siguientes. Las imágenes de la córnea tomadas con diferentes sistemas de imagen se pueden evaluar basándose en una escala normalizada y compararse cuantitativamente entre sí. Esto puede permitir una repetibilidad, coherencia y exactitud debido a que las imágenes de la córnea no se puntúan en función del juicio subjetivo de un observador humano. El sistema de puntuación puede estar dotado de la sensibilidad necesaria para detectar pequeños cambios en la tinción con fluoresceína de la córnea que podrían no ser detectables para un observador humano. Por consiguiente, los métodos y sistemas aquí descritos proporcionan una técnica objetiva que se puede utilizar, por ejemplo, para diagnosticar y controlar la respuesta a un tratamiento, utilizando un análisis por ordenador.

Salvo que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos utilizados en el presente documento tienen el mismo significado que el que comúnmente comprendería un experto en la técnica. Los materiales, métodos y ejemplos son únicamente ilustrativos y no pretenden ser restrictivos. Todas las publicaciones, solicitudes de patentes, patentes, secuencias, entradas de bases de datos y otras referencias mencionadas en el presente documento quedan incorporadas en su totalidad a este por referencia. En caso de conflicto, prevalecerá la presente especificación, incluyendo las definiciones.

Otras características y ventajas resultarán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada y las figuras, así como a partir de las reivindicaciones.

Descripción de las figuras

La Fig. 1 es un diagrama esquemático de un ejemplo de un sistema para calcular puntuaciones para imágenes de la córnea captadas a través de diferentes sistemas de imagen.

La Fig. 2A ilustra un espacio de color cartesiano.

55 Las Fig. 2B-2D ilustran espacios de color basados en coordenadas polares.

La Fig. 3A es un diagrama de flujo que representa un ejemplo de secuencia de operaciones para determinar una puntuación para la imagen digital de la córnea.

La Fig. 3B es un ejemplo de una curva utilizada en una operación ilustrada en la Fig. 3A.

La Fig. 4 es un diagrama esquemático de un ejemplo de sistema informático.

- 5 Las Fig. 5A-5D son ejemplos de imágenes de la córnea para las que se han calculado puntuaciones.

Descripción detallada

10 En el presente documento se ofrecen técnicas que pueden ser utilizadas para valorar y cuantificar trastornos como la epiteliopatía corneal, que a los efectos de este documento, se refiere en general a afecciones o enfermedades del epitelio. La epiteliopatía corneal se manifiesta en forma de áreas focales puntiformes con una tendencia a converger. Estas áreas se pueden identificar en imágenes digitales adquiridas tras la tinción de las áreas con un material marcador como la fluoresceína. Las áreas con epiteliopatía capturan la tinción con fluoresceína instilada en la superficie ocular y se manifiestan en forma de áreas focales puntiformes. Durante un examen clínico, el médico dirige una luz azul cobalto hacia la córnea, estimulando de este modo el tinte capturado y produciendo una señal fluorescente verde.

15 La calificación de la cantidad de fluorescencia asociada a la fluoresceína se conoce como calificación de la tinción corneal con fluoresceína (CFS) y se puede utilizar para evaluar enfermedades que afectan a la superficie ocular. Entre los ejemplos de estas enfermedades se incluyen la epiteliopatía corneal, el síndrome de ojo seco, la enfermedad de injerto contra huésped ocular, el síndrome de Sjogren, así como úlceras corneales secundarias a diversas infecciones (por ejemplo, por herpesvirus o bacterias).

20 Los oftalmólogos a menudo califican o cuantifican la cantidad de fluorescencia de las imágenes de la córnea basándose en una inspección visual. En algunos casos, las imágenes se comparan visualmente con figuras o fotografías de referencia para clasificarlas en diversas categorías. Por ejemplo, el National Eye Institute (NEI) ofrece un sistema de puntuación de fluoresceína corneal en el que la superficie de la córnea se divide en cinco regiones. Cada región se califica con una puntuación de entre uno y tres puntos en función del nivel de fluorescencia de la región. Las puntuaciones de las cinco regiones se suman, dando como resultado un máximo de quince puntos en el caso de las córneas más afectadas. El umbral para una puntuación de tres puntos en una región dada es relativamente bajo y los pacientes con afecciones moderadas a menudo obtienen una puntuación de tres puntos para una región determinada. Por otra parte, incluso si un área muy afectada experimenta una mejora moderada, puede que obtenga la misma puntuación que obtuvo antes de la mejora. Por consiguiente, es posible que el sistema no sea lo suficientemente sensible para detectar cambios en afecciones moderadas a graves.

25 Así pues, los métodos anteriormente mencionados son subjetivos y propensos a errores. Por ejemplo, la misma imagen puede ser calificada de forma diferente por dos médicos distintos o incluso el mismo médico puede calificar la imagen de forma diferente en dos momentos distintos. Por otra parte, es posible que los observadores humanos no sean capaces de detectar pequeños cambios, lo que provoca que esta calificación visual sea tosca y propensa a inexactitudes.

30 La tecnología descrita en este documento permite el análisis por ordenador de imágenes digitales de la córnea, de forma que estas imágenes de diferentes sistemas de imagen, afecciones y momentos se puedan evaluar basándose en una puntuación normalizada asignada a una de las imágenes. Las técnicas descritas en este documento facilitan la cuantificación de la fluorescencia en las imágenes de la córnea y la determinación objetiva del trastorno de las áreas afectadas de la superficie de la córnea. Al cuantificar la intensidad de la señal fluorescente, las técnicas permiten distinguir entre defectos epiteliales graves que tienden a capturar más fluoresceína y, por consiguiente, emanar señales más fuertes, y la epiteliopatía corneal del síndrome de ojo seco de leve a moderado, que es más difusa y emana señales más débiles. Por consiguiente, las zonas con daños graves se pueden identificar aun cuando la zona no se extiende por una gran superficie de la córnea.

35 La Fig. 1 muestra un diagrama esquemático de un ejemplo de un sistema 100 para calcular puntuaciones para imágenes de la córnea adquiridas a través de diferentes sistemas de imagen. El sistema 100 incluye uno o más sistemas de imagen 105A, 105B, 105N (105, en general). Los sistemas de imagen 105A, 105B, 105N se utilizan para captar conjuntos de imágenes 110a, 110b, 110n, respectivamente (110, en general). Los sistemas de imagen 105 pueden ser diferentes o sustancialmente similares entre sí. Por ejemplo, el sistema de imagen 105A puede ser una cámara con lámpara de hendidura y el sistema de imagen 5B puede ser una cámara fotográfica digital estándar. En otro ejemplo, los sistemas de imagen 105A, 105B, 105N pueden ser todos cámaras con lámparas de hendidura de diferentes fabricantes y modelos o tener parámetros de imagen diferentes entre sí. Por consiguiente, los correspondientes conjuntos de imágenes 110 adquiridos por los diferentes sistemas de imagen 105 pueden variar de forma significativa entre sí. Por ejemplo, las imágenes de diferentes sistemas de imagen 105 pueden diferir por lo que respecta a la resolución, el balance de blancos, las características de iluminación u otros parámetros de

imagen. En algunas implementaciones, para la imagen de la córnea, los sistemas de imagen 105 se pueden configurar para obtener imágenes en presencia de luz que excita el fluoróforo utilizado como material marcador. Por ejemplo, en el caso de la imagen de tinción corneal con fluoresceína (en la que se utiliza fluoresceína), las imágenes se pueden adquirir con los sistemas de imagen 105 en presencia de luz azul cobalto. En estos casos, las imágenes tomadas con diferentes sistemas de imagen no se pueden comparar de forma fiable entre sí basándose simplemente en la inspección visual de un observador humano. Por ejemplo, si un observador humano compara dos imágenes de la córnea de diferentes sistemas de imagen, la diferencia percibida en la fluorescencia de la imagen se puede deber a diferencias inherentes al software y/o hardware de visualización de la imagen.

Los conjuntos de imágenes de la córnea 110 se pueden obtener, por ejemplo, administrando un material marcador al ojo y captando una imagen del ojo en unas condiciones de iluminación concretas. Por ejemplo, el material marcador puede incluir un fluoróforo, es decir, un compuesto químico fluorescente que puede reemitir luz tras la excitación lumínica. El fluoróforo puede incluir compuestos que tienen grupos aromáticos o moléculas planas/cíclicas con varios enlaces n.

El fluoróforo utilizado para teñir la córnea suele incluir fluoresceína. La fluoresceína, un compuesto orgánico sintético, es soluble en agua y alcohol al menos en cierto grado. La fluoresceína se utiliza ampliamente como material marcador porque ofrece propiedades de fluorescencia deseables. En algunas implementaciones, se puede utilizar sodio de fluoresceína, una sal de sodio de fluoresceína, como material marcador para el diagnóstico de abrasiones corneales, úlceras corneales e infecciones corneales herpéticas.

En algunas implementaciones, también se puede utilizar fluoresceína o sus derivados en la adaptación de lentes de contacto para evaluar la capa lagrimal bajo la lente.

En algunas implementaciones, las imágenes de la córnea 110 adquiridas con el mismo sistema de imagen 105 pueden variar entre sí. Por ejemplo, si las imágenes se toman con cierto tiempo de diferencia, la variabilidad asociada, por ejemplo, a la desviación del parámetro o a las diferentes condiciones de iluminación, puede contribuir a la variabilidad de las imágenes. En algunas implementaciones, las técnicas descritas en el presente documento se pueden utilizar para analizar imágenes de la córnea procedentes de diferentes centros clínicos y pacientes, a fin de compararlas cuantitativamente. Las técnicas también se pueden utilizar, por ejemplo, para optimizar la evaluación de la CFS en ensayos clínicos. Los sistemas de calificación manual normalmente utilizados en ensayos controlados pueden carecer de una resolución adecuada para detectar cambios (mejora o empeoramiento) de la tinción corneal tras la administración de un tratamiento. Como resultado, los ensayos clínicos avanzados de fármacos suelen fracasar debido a la ausencia de una determinación clara de los resultados finales por lo que respecta a la enfermedad. Las técnicas aquí descritas se pueden utilizar para evaluar imágenes de la córnea de forma objetiva, permitiendo por tanto valorar con exactitud los cambios atribuibles a un fármaco o una pauta de tratamiento.

El sistema 100 incluye un módulo de cálculo de la puntuación 115 que se puede utilizar para determinar o asignar una puntuación a las imágenes de la córnea 110 o a partes de esta. El módulo de cálculo de la puntuación 115 se puede implementar en un dispositivo informático y configurarse para tener en cuenta de la variabilidad que existe en las imágenes adquiridas utilizando uno o más sistemas de imagen 105. En algunas implementaciones, el módulo de cálculo de la puntuación 115 se puede implementar utilizando un ordenador de uso general, como un ordenador de sobremesa o portátil o un dispositivo móvil capaz de ejecutar uno o más programas de software. En algunas implementaciones, el módulo de cálculo de la puntuación 115 está configurado para ejecutar uno o más programas de aplicación de procesamiento de imágenes, como ImageJ, desarrollado en los National Institutes of Health. En algunas implementaciones, el módulo de cálculo de la puntuación se puede implementar como un complemento (por ej., un complemento basado en Java) para ImageJ u otra herramienta de análisis de imágenes.

En algunas implementaciones, el módulo de cálculo de la puntuación 115 incluye una interfaz de usuario 118 que está configurada para aceptar los datos introducidos por el usuario, así como para proporcionar resultados de puntuaciones a un usuario. En algunas implementaciones, un usuario puede interactuar con el módulo de cálculo de la puntuación 115 a través de la interfaz de usuario. En algunas implementaciones, la interfaz de usuario 118 puede incluir un control ajustable superpuesto sobre una imagen. Por ejemplo, la interfaz de usuario 118 puede incluir un círculo (u otra forma) que se superpone sobre una imagen de la córnea. El usuario puede tener la capacidad de ajustar el círculo de forma que se ajuste al tamaño de la córnea. Por consiguiente, la interfaz de usuario 118 ofrece la flexibilidad a un usuario de seleccionar la forma de la córnea para facilitar un cálculo más exacto de la puntuación.

En algunas implementaciones, el módulo de cálculo de la puntuación 115 puede estar configurado para procesar la imagen de la córnea a fin de excluir áreas que incluyen artefactos de la imagen no deseables, que pueden dar lugar a imprecisiones en la puntuación calculada. Entre los ejemplos de estos artefactos se incluyen reflexiones especulares y reflexiones confocales. Una reflexión especular en una imagen de la córnea se produce debido al

reflejo de luz desde la superficie del ojo y se manifiesta en forma de uno o más puntos de alta intensidad en la imagen de la córnea, y no representa los colores auténticos de la imagen de la córnea.

El módulo de cálculo de la puntuación 115 puede emplear diversos procesos para detectar las áreas que incluyen los artefactos de la imagen no deseables. Por ejemplo, las áreas con reflexiones especulares se pueden detectar utilizando un algoritmo de inundación de red. Por ejemplo, se pueden detectar los píxeles que alcanzan las condiciones del umbral respecto de los valores de uno o más de los componentes R, G y B, y el valor del píxel se puede fijar a un valor inicial elevado. A continuación, se puede seleccionar un área contigua de forma que los valores de los píxeles del área contigua se encuentren dentro de un determinado rango de tolerancia por encima o por debajo del valor inicial. Después el área se puede marcar (por ej., estableciendo el color de los píxeles como el rojo) como reflexiones especulares. En algunas implementaciones, el proceso se puede repetir en toda la imagen para detectar reflexiones especulares u otros artefactos.

En algunas implementaciones, se puede superponer una cuadrícula sobre la imagen de la córnea para dividirla en una pluralidad de áreas. Por ejemplo, se puede utilizar la cuadrícula del sistema de puntuación de la tinción corneal con fluoresceína conforme a la escala NEI, que divide el área corneal en cinco zonas o áreas. También se pueden utilizar otros tipos de cuadrículas con un número de zonas superior o inferior. Las áreas que se determina que incluyen artefactos no deseables se pueden excluir a continuación de los cálculos posteriores para determinar la puntuación para la imagen de la córnea. Se puede definir un área de evaluación tras la exclusión de las áreas que contienen los artefactos no deseables. En algunas implementaciones, cuando la imagen de la córnea no incluye ningún artefacto no deseable, se puede incluir toda la imagen de la córnea en el área de evaluación.

En algunas implementaciones, el módulo de cálculo de la puntuación 115 calcula una puntuación para la zona de evaluación de acuerdo con una o más técnicas de análisis de imágenes que se describen a continuación. En algunas implementaciones, la puntuación para una imagen de la córnea dada se determina como la suma de las puntuaciones de las zonas individuales, excepto las zonas excluidas por contener uno o más artefactos. En algunas implementaciones, solo los píxeles en particular que representan artefactos son excluidos del cálculo de la puntuación para la imagen de la córnea completa. Las técnicas de análisis de imágenes pueden incluir la determinación de información del color a partir de los píxeles del área de evaluación. En general, el módulo de cálculo de la puntuación 115 asigna puntuaciones a las imágenes de la córnea 110 o a partes de estas y proporciona un conjunto de imágenes 120 en el que cada imagen está asociada con una puntuación normalizada. Por ejemplo, el conjunto de imágenes 120 puede incluir una o más imágenes de la córnea 110 que tienen asignada una puntuación correspondiente basada en la cantidad de tinción con fluoresceína detectada en la imagen. Las imágenes del conjunto 120 y una asociación con las respectivas puntuaciones se pueden almacenar en un dispositivo de almacenamiento.

Los métodos y sistemas descritos en el presente documento procesan imágenes digitales o partes de estas basándose en sus propiedades de color. Las propiedades de color se pueden describir, por ejemplo, utilizando espacios de color que representan colores como tuplas de números, típicamente como tres o cuatro valores o componentes de color. Entre los ejemplos de espacios de color se incluyen RGB, CMY, CMYK, YIQ, YUV, YCrCb, HSV, HSI, IHC y HSL. En general, los espacios de color se pueden clasificar en espacios de color basados en coordenadas polares y cartesianas. Es importante entender estos espacios de color para los métodos y sistemas descritos en el presente y, por consiguiente, a continuación se describen por referencia a las Fig. 2A-2D.

Por lo que respecta a la Fig. 2A, se muestra un espacio de color RGB como ejemplo de un espacio de color cartesiano. En este espacio de color, un color está representado en un espacio cartesiano tridimensional compuesto por tres colores: rojo, verde y azul. El espacio de color RGB es un modelo de color aditivo en el que el rojo, el verde y el azul se combinan de diversas formas para reproducir una amplia matriz de colores. El espacio de color RGB se utiliza típicamente para la detección, representación y visualización de imágenes en sistemas electrónicos, tales como televisores, cámaras digitales, ordenadores y dispositivos móviles portátiles. En el ejemplo mostrado en la Fig. 2A, se codifican diferentes colores utilizando tres números enteros sin signo de 8 bits (0 a 255) que representan las intensidades de rojo, verde y azul. Esta representación es la representación estándar dominante en la actualidad en formatos de archivos de imagen como JPEG o TIFF. Esta codificación del espacio RGB resulta en más de 16 millones de diferentes colores posibles. Tal y como se muestra en la Fig. 2A, los colores en los vértices del espacio de color RGB pueden estar representados como los puntos siguientes: (0, 0, 0) es negro, (255, 255, 255) es blanco, (255, 0, 0) es rojo, (0, 255, 0) es verde, (0, 0, 255) es azul, (255, 255, 0) es amarillo, (0, 255, 255) es cian y (255, 0, 255) es magenta. Cualquier punto del volumen delimitado por estos vértices representa un color mixto que se puede descomponer en los componentes rojo, verde y azul y se puede representar en el espacio RGB como un punto (r, g, b). Por otra parte, en el espacio de color RGB también se pueden definir líneas y planos. Por ejemplo, la línea que conecta el negro puro (0, 0, 0) con el blanco puro (255, 255, 255) se puede definir como una línea gris 205. Otros ejemplos de espacios de color cartesianos incluyen los espacios YIQ, YUV y YCbCr.

Los espacios de color cartesianos, a pesar de que son ideales para describir colores en formatos digitales, no son idóneos para describir colores que son prácticos para la interpretación humana. Por ejemplo, los seres humanos no perciben un color en términos de los colores primarios que lo componen. Por el contrario, los seres humanos suelen describir un color por su tono, saturación y brillo o intensidad. El tono es un atributo que describe lo que es realmente un color (por ejemplo, rojo, amarillo, naranja y cian), mientras que la saturación es un parámetro que describe hasta qué punto el color está diluido con luz blanca. El brillo es un descriptor que representa la noción acromática de la intensidad y es un factor importante para describir la percepción del color. Los espacios de color basados en estos atributos de color son ideales para algoritmos relacionados con la percepción humana del color, como los aquí descritos. El espacio de color IHC (intensidad, tono, croma) descrito por referencia a la Fig. 2B es un ejemplo de este espacio de color. Por lo que respecta a la Fig. 2B, el espacio de color IHC incluye un eje de intensidad vertical 215 y loci 220a, 220b (220 en general) de puntos de color que se encuentran en planos perpendiculares al eje. El tono (H) 225 de un punto de color en el plano de un locus (220a, por ejemplo) está representado por un ángulo con respecto a un punto de referencia, mientras que un croma (C) 230 está representado como una distancia lineal del punto desde el punto de intersección del plano del locus 220a con el eje de intensidad 215. A pesar de que, el ejemplo de la Fig. 2B muestra que los loci 220 tienen forma circular, se pueden utilizar otras formas poligonales, tales como triángulos, pentágonos, hexágonos, etc. para representar los loci. El área de los loci 220 es una función de la intensidad. En otras palabras, el rango del croma también depende de la intensidad. Por ejemplo, a una intensidad cero (es decir,  $I = 0$ ), todos los colores tienen un valor de croma cero y convergen con el negro. De forma similar, para la intensidad máxima (por ejemplo,  $I = 1$ ), todos los colores tienen un valor de croma cero y convergen con el blanco. En este rango, el área de los loci 220 (o el rango de valores del croma) puede aumentar, por ejemplo de  $I = 0$  a  $I = 0,5$  y posteriormente descender de nuevo de  $I = 0,5$  a  $I = 1$ . La Fig. 2B muestra el locus 220b correspondiente a la intensidad  $I = 0,75$ . Para el plano de un locus 220 dado, el tono de un punto de color viene determinado por un ángulo desde un punto de referencia. En este ejemplo, el rojo designa el punto de referencia, es decir tono cero, y el tono aumenta en dirección contraria a las agujas del reloj desde el punto de referencia. Otros espacios de color basados en coordenadas polares, como los espacios de color HSL (tono, saturación, luminosidad) y HSV (tono, saturación valor), también siguen principios similares y el tono se representa como un ángulo en un sistema de coordenadas basado en coordenadas polares.

Por lo que respecta a la Fig. 2C, el espacio de color HSL incluye asimismo un eje vertical y loci 220 de puntos de color que se encuentran en planos perpendiculares al eje. En este espacio de color, el eje vertical representa la luminosidad (L) 234. El espacio de color HSL también se denomina HLS o HSI, donde I se refiere a la intensidad. El espacio de color HSL representa colores como puntos en un cilindro 231 (denominado sólido de color) cuyo eje central 234 abarca desde el negro en la parte inferior hasta el blanco en la parte superior, y los colores se distribuyen entre estos dos extremos. El ángulo alrededor del eje corresponde al tono 225, la distancia de un punto en un locus 220 dado desde el eje corresponde a la saturación 232 y la distancia a lo largo del eje 234 corresponde a la luminosidad o intensidad. A diferencia del croma 230 en el espacio de color IHC (Fig. 2A), el rango de la saturación 232 no es una función de la luminosidad o intensidad.

Por lo que respecta a la Fig. 2D, un ejemplo de un espacio de color HSV representa los colores a través de un cono del color invertido 238 en un cilindro 240. También resultan posibles otras representaciones del espacio de color HSV. En este ejemplo, el espacio de color HSV incluye un eje vertical común 236 para el cono 238 y el cilindro 240. El eje central 236 abarca desde el negro en la parte inferior hasta el blanco en la parte superior, con los colores representados en loci 220 distribuidos entre estos dos extremos. El ángulo alrededor del eje corresponde al tono 225, la distancia de un punto en un locus 220 dado desde el eje corresponde a la saturación 232 y la distancia a lo largo del eje 234 corresponde al valor V. El valor se puede adaptar para que se encuentre entre 0 y 1. En este espacio de color, la saturación 232 es una función del valor V, donde V se encuentra entre 0,5 y 1. Por ejemplo, cuando  $V = 1$  todos los colores convergen con el blanco puro. Cuando V se encuentra entre 0 y 0,5, el rango de la saturación se mantiene constante y no es una función del valor, tal y como se muestra en la Fig. 2D.

En algunas implementaciones, la información del tono de las imágenes digitales se utiliza en los métodos y sistemas aquí descritos. En algunas implementaciones, la información del color correspondiente a los píxeles de una imagen digital se convierte a un espacio de color basado en coordenadas polares para determinar una puntuación que representa un contenido de color concreto. Por ejemplo, para determinar el valor de enrojecimiento de una parte de una imagen digital del ojo, la información del color de los píxeles se puede convertir del espacio de color RGB al espacio de color HSV y la información del tono se puede utilizar para calcular la puntuación de enrojecimiento de esa parte. Tal y como se ha descrito con respecto a la Fig. 2B, en general el tono es un atributo de los espacios de color basados en coordenadas polares, mientras que la mayoría de las imágenes digitales se representan utilizando sistemas de coordenadas cartesianas como el modelo de color RGB. La información del color RGB se puede transformar en un espacio de color basado en coordenadas polares, como el espacio de color HSI. Por ejemplo, el tono se puede calcular como:

$$H = \begin{cases} \theta & B \leq G \\ 360 - \theta & B > G \end{cases}$$

$$\theta = \cos^{-1} \left\{ \frac{\frac{1}{2}[(R-G) + (R-B)]}{[(R-G)^2 + (R-B)(G-B)]^{1/2}} \right\}$$

donde

$$S = 1 - \frac{3}{(R+G+B)} [\min(R, G, B)]$$

- 5 El componente de la saturación viene dado por:

$$I = \frac{1}{3}(R+G+B)$$

La intensidad del componente viene dada por:

En algunas implementaciones, la información del color RGB se puede transformar en el espacio de color HSV utilizando las ecuaciones siguientes. Por ejemplo, el componente del valor V se puede calcular como:

- 10

$$V = \max(R, G, B)$$

El componente de saturación S se puede calcular como:

$$S = \frac{\text{delta}}{\max(R, G, B)} \begin{cases} \text{si } \max(R, G, B) \neq 0 \\ \text{si no } S = 0 \end{cases}$$

donde

$$\text{delta} = \max(R, G, B) - \min(R, G, B)$$

- 15 El componente del tono H viene dado por:

$$\left. \begin{array}{l} \text{delta} \neq 0 \\ \text{delta} = 0 \end{array} \right\} \begin{cases} H = \frac{60 \times \left( \frac{G-B}{\text{delta}} \right) + 360}{360} \{ \text{si } \max(R, G, B) = R \} \\ H = \frac{60 \times \left( \frac{B-R}{\text{delta}} \right) + 360}{360} \{ \text{si } \max(R, G, B) = G \} \\ H = \frac{60 \times \left( \frac{R-G}{\text{delta}} \right) + 360}{360} \{ \text{de otro modo} \} \\ H = 0 \end{cases}$$

Por lo que respecta a la Fig. 3, un diagrama de flujo representa un ejemplo de secuencia de operaciones para determinar una puntuación de una imagen digital. En algunas implementaciones, una o más de las operaciones se pueden ejecutar en el módulo de cálculo de la puntuación 115 descrito por referencia a la Fig. 1.

- 20 Las operaciones incluyen la obtención de una imagen digital de la córnea teñida con un material marcador (302). El material marcador puede incluir un fluoróforo como la fluoresceína. La imagen digital se puede obtener de un sistema de imagen sustancialmente similar al sistema de imagen 105 que se describe por referencia a la Fig. 1. En algunas implementaciones, la imagen digital se puede adquirir en presencia de luz que excita el fluoróforo utilizado como material marcador. Por ejemplo, en el caso de la imagen de tinción CFS (en la que se utiliza fluoresceína), la

imagen digital se puede adquirir en presencia de luz azul cobalto. En algunas implementaciones, la imagen digital se puede obtener del sistema de imagen de forma sustancialmente directa. En algunas implementaciones, la obtención de la imagen digital puede incluir la recuperación de la imagen digital desde un dispositivo de almacenamiento.

5 Las operaciones también pueden incluir la recepción de una selección de una parte de la imagen (304). La selección se puede recibir, por ejemplo, a través de una interfaz de usuario sustancialmente similar a la interfaz de usuario 118 descrita por referencia a la Fig. 1. La operación de selección puede permitir a un usuario, por ejemplo a través de un control ajustable superpuesto sobre la imagen digital de la córnea, seleccionar de forma exacta una región de interés de la córnea. Esto se puede hacer, por ejemplo, superponiendo un círculo (u otra forma) sobre la imagen  
10 de la córnea. El usuario puede tener la capacidad de ajustar el círculo (o cualquier otra forma utilizada) para seleccionar con exactitud una región de interés de la córnea. La región de interés también puede incluir toda la córnea. El proceso de selección interactivo también permite la repetibilidad para evaluar un área sustancialmente igual en diferentes imágenes.

15 Las operaciones incluyen asimismo el procesamiento de la selección para excluir automáticamente áreas con uno o más artefactos y definir un área de evaluación (305). Los artefactos pueden incluir, por ejemplo, una reflexión especular y una reflexión confocal. Los artefactos como las reflexiones especulares o confocales se pueden detectar, por ejemplo, utilizando un algoritmo de inundación de red, y las áreas en las que se detectan se pueden excluir del área de evaluación para mejorar la exactitud de la puntuación. En algunas implementaciones, los artefactos también se pueden determinar utilizando un umbral para las intensidades de los píxeles. El umbral lo  
20 puede establecer, por ejemplo, un médico para evitar artefactos en las imágenes de la córnea. En algunas implementaciones, el umbral se establece de forma que las intensidades de píxeles que alcancen la condición del umbral sean marcados como artefactos y las correspondientes zonas o regiones sean excluidas del área de evaluación.

25 Para cada uno de una pluralidad de píxeles del área de evaluación, se determinan los componentes de color cartesianos (306). Por ejemplo, si la imagen digital se representa utilizando el espacio de color RGB, se determinan los componentes rojo, verde y azul correspondientes al valor del píxel. En algunas implementaciones, los componentes de color pueden estar asociados con otro espacio de color cartesiano, como el espacio de color CMY. En algunas implementaciones, la pluralidad de píxeles incluye todos los píxeles del área de evaluación. En algunas implementaciones, solo se considera un subconjunto de los píxeles del área de evaluación para calcular la  
30 puntuación.

Las operaciones incluyen asimismo la determinación de un valor del tono a partir de los componentes de color cartesianos (308). Tal y como se ha descrito anteriormente por referencia a las Fig. 2B-2D, el tono es un componente de un espacio de color basado en coordenadas polares y, por consiguiente, la determinación del valor del tono puede incluir la conversión de los componentes de color cartesianos a un espacio de color basado en  
35 coordenadas polares. El espacio de color basado en coordenadas polares puede incluir, por ejemplo, el espacio de color HSV. La conversión de los componentes de color cartesianos a un espacio de color basado en coordenadas polares se puede hacer, por ejemplo, utilizando las conversiones anteriormente descritas por referencia a las Fig. 2A-2D. El valor del tono se puede describir en términos de un ángulo, tal y como se describe también por referencia a las Fig. 2B-2D.

40 Las operaciones incluyen asimismo la determinación de una cantidad de tinción para cada uno de una pluralidad de píxeles (310). En algunas implementaciones, la determinación de la cantidad de tinción incluye el mapeo de un ángulo correspondiente al valor del tono (por ejemplo, entre 0 y 360°) en función de un valor escalar dentro de un rango predeterminado (por ej., 0 y 1). Por ejemplo, para determinar la cantidad de tinción con fluoresceína, los valores del tono correspondientes al verdor de la imagen se pueden encontrar entre 20° y 220°. En algunas  
45 implementaciones, los valores del ángulo se pueden mapear en función de un rango escalar entre, por ej., 0 y 1. El mapeo puede ser lineal o no lineal. La Fig. 3B muestra un ejemplo de uso de una curva no lineal como una parábola 320 para mapear los valores del tono entre 20° y 220° (representados en el eje x) en función de un rango escalar entre 0 y 1 (representado en el eje y). En algunos casos, también se puede utilizar una función lineal. Por ejemplo, para determinar una cantidad de tinción en imágenes de CFS puede que funcione mejor una función lineal entre 200° y 220° para evitar cualquier confusión entre el azul aguamarina o cobalto (color de la fuente de luz utilizada para excitar la fluoresceína) y el verde (color de fluorescencia real que representa defectos epiteliales). También se pueden utilizar otros rangos de ángulos para otros fluoróforos. En algunas implementaciones, el rango del ángulo que se mapea en función del valor escalar se puede seleccionar basándose en una ubicación de un color en el círculo del tono. Por ejemplo, para medir la cantidad de tinción en imágenes relacionadas con CFS, se puede  
50 seleccionar un rango de ángulo correspondientes a las sombras de verde (o verde-amarillo) observadas.

En algunas implementaciones, el propio valor escalar se puede utilizar para representar la cantidad de tinción. En algunas implementaciones, el valor que representa la cantidad de tinción (también denominada intensidad de

tinción) para un píxel dado se determina como un producto del valor escalar y uno o más componentes del espacio de color basado en coordenadas polares. En algunas implementaciones, cuando el espacio de color HSV se utiliza para medir la tinción con fluoresceína, la intensidad de tinción se puede referir a un verdor, y se puede determinar como un producto del valor escalar y uno de los componentes S y V (saturación y valor) o ambos. Por ejemplo, el verdor de un píxel se puede computar como:

$$\text{verdor} = H \times S \times V.$$

Si cada uno de los componentes H, S y V (tono, saturación y valor) están normalizados dentro del rango [0, 1], la puntuación de verdor también se encuentra dentro del rango de [0, 1]. En esos casos, una puntuación de cero implica que no existe ningún verdor en el píxel concreto, mientras que una puntuación de uno implica que el píxel es completamente verde. En algunas implementaciones, se puede aplicar un umbral para determinar si un píxel concreto representa tinción. Por ejemplo, si se aplica un umbral de 0,018, se determina que un píxel dado representa tinción únicamente si el valor de verdor es superior a 0,018. En algunas implementaciones, el umbral puede ser definido por un médico (por ej., un oftalmólogo) o se puede determinar empíricamente utilizando un conjunto de imágenes de control. En algunas implementaciones, también se puede definir un límite máximo para la intensidad de tinción (por ej., verdor). En estos casos, la intensidad de tinción correspondiente a una cantidad elevada de tinción percibida se puede utilizar como límite máximo. Por ejemplo, si el verdor correspondiente a dicha cantidad elevada de tinción percibida es 0,4, a cualquier puntuación de verdor igual o superior a 0,4 se le puede asignar el máximo valor posible. A todos los valores iguales o superiores a 0,4 se les puede asignar un valor de 1, es decir el máximo valor posible. En algunas implementaciones, los valores de verdor del rango [0, 1] se pueden volver a mapear conforme a un rango más amplio como [0, 100].

Las operaciones incluyen asimismo la asignación de una puntuación al área de evaluación (312). En algunas implementaciones, la puntuación se determina como una media de las intensidades de tinción correspondientes a la pluralidad de píxeles del área de evaluación. En algunas implementaciones, también se pueden utilizar otras medidas de la tendencia central como la media ponderada, el valor medio o el modo para determinar la puntuación. En algunas implementaciones, la puntuación se puede escalar en función de un valor incluido en un rango predeterminado (por ej., [0, 100]) antes de asignarla a un área de evaluación. El rango predeterminado se puede seleccionar, por ejemplo, en función del tipo de imagen o aplicación. En algunas implementaciones, la escala puede ser tal que la puntuación determinada más alta se corresponda con el extremo superior del rango predeterminado (100, en este ejemplo) y la puntuación determinada más baja se corresponda con el extremo inferior del rango predeterminado (0, en este ejemplo). A continuación, la puntuación se somete a mapeo en función de un valor apropiado incluido en el rango predeterminado. En algunas implementaciones, el rango predeterminado se puede fijar basándose en valores de color altos y bajos predeterminados. En estos casos, unos valores de color más elevados que el valor máximo predeterminado se corresponden con el extremo superior del rango y los valores de color más bajos que el valor mínimo predeterminado se corresponden con el extremo inferior del rango. En algunas implementaciones, la puntuación determinada se guarda en un dispositivo de almacenamiento, junto con una asociación que vincula la puntuación con la imagen correspondiente.

En algunas implementaciones, la asignación de la puntuación al área de evaluación también incluye la elaboración de una tabla de porcentajes de un área de tinción. En algunas implementaciones se puede utilizar un umbral para la intensidad de tinción a fin de determinar si un píxel concreto forma parte o no de un área de tinción. Por ejemplo, una determinada zona o área de la córnea se determina que está teñida al 20% si el 20% de los píxeles de la zona o área tienen intensidades de tinción que superan el umbral. El umbral puede ser definido por un médico o determinado empíricamente.

Por consiguiente, la tinción de imágenes de la córnea se puede representar tanto en términos de área teñida como de intensidad de la tinción. Por ejemplo, si una determinada zona tiene una baja intensidad de tinción media, pero un elevado porcentaje de área de tinción, se puede determinar que la zona tiene un daño epitelial superficial extendido. En otro ejemplo, si una determinada zona presenta un bajo porcentaje de tinción, pero puntos de elevadas intensidades de tinción, se puede determinar que la zona presenta lesiones localizadas pero profundas.

En algunas implementaciones, la imagen digital obtenida se puede someter a una o más operaciones previas al procesamiento antes de calcular la puntuación. Las operaciones previas al procesamiento pueden incluir, por ejemplo, la eliminación de ruido o el balance de blancos. La Fig. 4 es un diagrama esquemático de un sistema informático 400. El sistema se puede utilizar para las operaciones descritas por referencia a los diagramas de flujo de la Fig. 3A. El sistema 400 puede estar incorporado en diversos dispositivos informáticos como un ordenador de sobremesa 401, un servidor 402 y/o un dispositivo móvil 403 como un ordenador portátil, un teléfono móvil, una tableta o un dispositivo dotado de lector electrónico. El sistema 400 incluye un procesador 410, una memoria 420, un dispositivo de almacenamiento legible por ordenador 430 (que también se puede denominar medio de almacenamiento no transitorio legible por ordenador) y un dispositivo de entrada/salida 440. Cada uno de los

componentes 410, 420, 430, y 440 están interconectados utilizando un bus de sistema 450. El procesador 410 es capaz de procesar instrucciones para su ejecución en el sistema 400. En una implementación, el procesador 410 es un procesador de un solo núcleo. En otra implementación, el procesador 410 es un procesador de varios núcleos. El procesador 410 es capaz de procesar instrucciones almacenadas en la memoria 420 o en el dispositivo de almacenamiento 430 para desplegar información gráfica para una interfaz de usuario en el dispositivo de entrada/salida 440.

La memoria 420 almacena información en el sistema 400. En algunas implementaciones, la memoria 420 es un medio de almacenamiento legible por ordenador. La memoria 420 puede incluir memoria volátil y/o memoria no volátil. El dispositivo de almacenamiento 430 es capaz de ofrecer almacenamiento masivo para el sistema 400. En una implementación, el dispositivo de almacenamiento 430 es un medio legible por ordenador. En diversas implementaciones diferentes, el dispositivo de almacenamiento 430 puede ser un dispositivo de disco flexible, un dispositivo de disco duro, un dispositivo de disco óptico o un dispositivo de cinta.

El dispositivo de entrada/salida 440 ejecuta las operaciones de entrada/salida para el sistema 400. En algunas implementaciones, el dispositivo de entrada/salida 440 incluye un teclado y/o un dispositivo de puntero. En algunas implementaciones, el dispositivo de entrada/salida 440 incluye una unidad de visualización para desplegar interfaces gráficas de usuario. En algunas implementaciones, el dispositivo de entrada/salida puede estar configurado para aceptar entradas verbales (por ejemplo, de voz).

Las características descritas se pueden implementar en circuitos electrónicos digitales o en un hardware informático, un firmware o en combinaciones de estos. Las funciones se pueden implementar en un producto de programa informático incorporado tangiblemente en un soporte de información, por ej., en un dispositivo de almacenamiento legible por ordenador, para la ejecución en un procesador programable; y las funciones pueden ser realizadas por un procesador programable que ejecuta un programa de instrucciones para hacer las tareas de las implementaciones descritas operando sobre los datos introducidos y generando datos resultantes. Las funciones descritas se pueden implementar en uno o más programas informáticos ejecutables en un sistema programable que incluye al menos un procesador programable conectado para recibir datos e instrucciones de un sistema de almacenamiento de datos y transmitir datos e instrucciones a este, al menos un dispositivo de entrada y al menos un dispositivo de salida. Un programa informático incluye un conjunto de instrucciones que se pueden utilizar, directa o indirectamente, en un ordenador para realizar una determinada actividad o conseguir un determinado resultado. Un programa informático puede estar escrito en cualquier forma de lenguaje de programación, incluyendo lenguajes compilados e interpretados, y se puede desplegar en cualquier forma, incluyendo como programa independiente o en forma de módulo, componente, subrutina u otra unidad adecuada para su uso en un entorno informático.

Entre los procesadores adecuados para la ejecución de un programa de instrucciones se incluyen, por ejemplo, microprocesadores tanto de uso general como especial, y el procesador único o uno de los múltiples procesadores de cualquier tipo de ordenador. Por lo general, un procesador recibirá instrucciones y datos de una memoria de solo lectura o de una memoria de acceso aleatorio, o de ambas. Entre los ordenadores se incluyen un procesador para ejecutar instrucciones y una o más memorias para almacenar instrucciones y datos. Por lo general, un ordenador incluirá asimismo o estará operativamente conectado para comunicarse con uno o más dispositivos de almacenamiento masivo para el almacenamiento de archivos de datos; estos dispositivos incluyen discos magnéticos, como discos duros internos y discos extraíbles, discos magneto-ópticos y discos ópticos. Entre los dispositivos de almacenamiento adecuados para incorporar tangiblemente datos e instrucciones de programas informáticos se incluyen todas las formas de memoria no volátiles, incluyendo, a modo de ejemplo dispositivos de memoria de semiconductores, como EPROM, EEPROM, y dispositivos de memoria flash; discos magnéticos, como discos duros internos y discos extraíbles; discos magneto-ópticos; y discos CD-ROM y DVD-ROM. El procesador y la memoria se pueden suplementar con o incorporar en ASIC (circuitos integrados para aplicaciones específicas).

Para permitir la interacción con un usuario, las funciones se pueden implementar en un ordenador que tiene un dispositivo de visualización como un monitor CRT (tubo de rayos catódicos), LCD (pantalla de cristal líquido), una pantalla elnk u otro tipo de pantalla para mostrar información al usuario, así como un teclado y un dispositivo de puntero como un ratón o una rueda de desplazamiento con el que el usuario puede interactuar con el ordenador.

Las funciones se pueden implementar en un sistema informático que incluye un componente back-end, como un servidor de datos, o que incluye un componente de middleware, como un servidor de aplicaciones o un servidor de Internet, o que incluye un componente front-end, como el ordenador de un cliente que tiene una interfaz gráfica de usuario o un navegador de Internet o cualquier combinación de estos. Los componentes del sistema pueden estar conectados por cualquier forma o medio de comunicación de datos digitales, como una red de comunicación. Entre los ejemplos de redes de comunicación se incluyen las redes LAN, WAN y los ordenadores y redes que forman Internet.

El sistema informático puede incluir clientes y servidores. Un cliente y un servidor se encuentran generalmente en ubicaciones remotas entre sí y suelen interactuar a través de una red como la descrita. La relación del cliente y el servidor se produce gracias a programas informáticos que se ejecutan en los respectivos ordenadores y que mantienen una relación cliente/servidor entre sí. El procesador 410 ejecuta instrucciones relacionadas con un programa informático. El procesador 410 puede incluir hardware como puertas lógicas, agregadores, multiplicadores y contadores. El procesador 410 puede incluir asimismo una unidad lógica aritmética (ALU) independiente que realiza operaciones aritméticas y lógicas.

Los métodos y sistemas descritos en el presente documento se pueden emplear en diversas aplicaciones clínicas. Por ejemplo, se puede utilizar una puntuación para determinar la gravedad de un trastorno asociado con la presencia de la intensidad de tinción. Tomando la epitelopatía corneal como ejemplo, cuya presencia se asocia con diversas afecciones (incluyendo, entre otros, el síndrome del ojo seco, la enfermedad de injerto contra huésped, el síndrome de Sjogren, alergias, infecciones de la córnea, etc.), una puntuación más elevada determinada por un método aquí descrito se puede asociar con una mayor gravedad de la afección. Una puntuación más baja puede indicar que la afección es menos grave.

Los métodos también se pueden emplear para controlar el progreso o el tratamiento de una afección. Por ejemplo, se determina una primera puntuación y/o área porcentual en un primer punto temporal —por ejemplo durante o antes de la administración de un tratamiento para la afección asociada con la presencia de la intensidad de tinción— y una segunda puntuación en un momento posterior. Tomando de nuevo la epitelopatía corneal como ejemplo, se determina una primera puntuación y/o área porcentual en un primer punto temporal —por ejemplo, durante o antes de un tratamiento— y una segunda puntuación y/o área porcentual en un punto temporal posterior. A continuación se pueden comparar las puntuaciones: un aumento de la puntuación puede indicar una progresión (es decir, empeoramiento) de la afección o una falta de eficacia del tratamiento; la ausencia de cambios puede indicar que en el mejor de los casos el tratamiento ha detenido la progresión (en un trastorno progresivo) o ha sido poco eficaz; y un descenso de la puntuación puede indicar que el tratamiento ha sido eficaz. Un aumento del área porcentual puede indicar que la afección se está extendiendo, mientras que un descenso puede indicar una contracción del área de propagación.

#### Ejemplos

Los métodos y sistemas expuestos en el presente documento se describen también utilizando los ejemplos siguientes (por referencia a las Fig. 5A-5D), que no limitan el alcance de las reivindicaciones. Las Fig. 5A-5D ilustran la determinación del área y la puntuación para la tinción con fluoresceína. Las imágenes se obtuvieron de pacientes con el síndrome de ojo seco. Para captar las imágenes se utilizó un sistema de imagen Haag-Streit BQ 900 IM. Se analizaron 50 imágenes de pacientes con síndrome de ojo seco y se encontró una fuerte correlación entre las puntuaciones de tinción corneal con fluoresceína conforme a la escala NEI y las puntuaciones computadas utilizando la técnica anteriormente descrita. Un parámetro conocido como el coeficiente de correlación (R) de Spearman se computó basándose en los datos. El coeficiente de correlación es un parámetro que representa el grado de covariación entre dos variables e indica hasta qué punto están asociados los movimientos de las dos variables. El valor R varía entre -1,0 y 1,0. Un valor R de 1,0 indica que existe una correlación perfecta entre las puntuaciones de ambas variables. Un valor R de -1,0 indica una correlación perfecta en la magnitud de las puntuaciones de ambas variables, aunque en dirección opuesta. Por otra parte, un valor R de 0 indica que existe que no existe correlación entre las puntuaciones de ambas variables. El valor R entre las puntuaciones de tinción corneal con fluoresceína conforme a la escala NEI y las puntuaciones obtenidas utilizando las técnicas anteriormente descritas fue igual a 0,8, con una significación estadística representada como  $p < 0,001$ . También se detectó una fuerte correlación entre la puntuación NEI y la intensidad obtenida con las técnicas anteriormente descritas ( $R = 0,85$ ;  $p < 0,001$ ). Por consiguiente, a pesar de que siguen la tendencia de las puntuaciones NEI obtenidas manualmente por un médico, las técnicas de calificación aquí descritas ofrecen un grado de resolución preciso y elevado que no depende de la interpretación humana ni de criterios de puntuación arbitrarios.

La Fig. 5A muestra la imagen de un ojo y la Fig. 5B muestra la correspondiente imagen de CFS. La reflexión especular 503 de la imagen de la Fig. 5A está representada por el punto rojo de la imagen de CFS de la Fig. 5B. Por consiguiente, el área que incluye la reflexión especular está excluida del área de evaluación. El área inferior 502 de las imágenes de las Fig. 5A y 5B se utilizó como área de evaluación y la imagen de la FIG. 5B obtuvo una puntuación de 84,2 con un nivel medio de intensidad de fluorescencia de 22.

La Fig. 5C muestra la imagen de otro ojo y la Fig. 5D muestra la correspondiente imagen de CFS. Las reflexiones especulares 506 y 507 de la imagen de la Fig. 5A se manifiestan en los puntos 508 y 509, respectivamente en la imagen de CFS de la Fig. 5D. Por consiguiente, el área que incluye las reflexiones especulares 506 y 507 está excluida del área de evaluación. El área inferior 505 de las imágenes de las Fig. 5A y 5B se utilizó como área de evaluación y la imagen de la FIG. 5D obtuvo una puntuación de 100 con un nivel medio de intensidad de fluorescencia de 90.

El algoritmo se implementó como complemento en la plataforma de procesamiento de imágenes basada en Java ImageJ (National Institutes of Health; Rasband, ImageJ, U. S. National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, EE. UU. ([imagej.nih.gov/ij/](http://imagej.nih.gov/ij/)), 1997-2011; Abramoff et al., *Biophotonics International* (11)7:36-42 (2004)).

Otras realizaciones

- 5 Se ha descrito una serie de implementaciones. Sin embargo, se entenderá que se pueden introducir diversas modificaciones. Por ejemplo, los elementos de una o más implementaciones se pueden combinar, eliminar, modificar o suplementar para formar nuevas implementaciones. En otro ejemplo más, los flujos lógicos ilustrados en las figuras no requieren el orden concreto mostrado, ni un orden secuencial, para alcanzar resultados deseables. Por otra parte, se pueden introducir o eliminar otros pasos de los flujos descritos y se pueden añadir o eliminar componentes de los sistemas descritos. Por consiguiente, otras implementaciones entran dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones.
- 10

**REIVINDICACIONES**

1. Un método implementado por ordenador para determinar una puntuación que representa una cantidad de tinción de la córnea, donde el método comprende:
- 5 la obtención de una imagen digital (110) de la córnea teñida con un material marcador (302);  
 la recepción de una selección de una parte de la imagen (304);  
 la detección de uno o más artefactos en la imagen digital, identificando un píxel que alcanza un umbral de intensidad;
- 10 el procesamiento, a través de un dispositivo de procesamiento, de la selección para excluir áreas con uno o más artefactos de la imagen y definir un área de evaluación (305);  
 para cada uno de una pluralidad de píxeles del área de evaluación:  
 la determinación de una pluralidad de componentes de color basados en un espacio de color cartesiano (306);  
 la determinación, a partir de los componentes de color, de un valor del tono en un espacio de color basado en coordenadas polares (308); y
- 15 la determinación de una cantidad de tinción de la córnea como una función del valor del tono (310); y  
 la asignación de una puntuación al área de evaluación basándose en la cantidad de tinción calculada para la pluralidad de píxeles.
2. El método de la reivindicación 1, donde la selección se recibe mediante un control ajustable superpuesto sobre la imagen digital de la córnea.
3. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, donde el procesamiento de la selección comprende asimismo:  
 la división de la selección en una pluralidad de zonas;
- 25 el análisis de cada una de las zonas para detectar la presencia de uno o más artefactos; y  
 la modificación de la selección para excluir zonas en las que se detecta la presencia de uno o más artefactos para definir el área de evaluación, opcionalmente donde el artefacto o artefactos incluyen una reflexión especular o una reflexión confocal, opcionalmente donde la reflexión especular o confocal se detecta utilizando un algoritmo de inundación de red.
- 30 4. El método de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la determinación de la cantidad de tinción comprende asimismo:  
 el mapeo de un ángulo correspondiente al valor del tono en función de un valor escalar incluido en un rango predeterminado, utilizando opcionalmente una curva parabólica; y
- 35 la determinación de la cantidad de tinción como producto del valor escalar y al menos un componente del espacio de color basado en coordenadas polares diferente del tono.
5. El método de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el material marcador es un fluoróforo, opcionalmente donde el fluoróforo es fluoresceína, opcionalmente donde la imagen digital se adquiere en presencia de luz azul cobalto.
- 40 6. El método de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la puntuación indica un grado de verdor de la imagen de la córnea y/o el espacio de color basado en coordenadas cartesianas es un espacio de color RGB y/o donde el espacio de color basado en coordenadas polares es un espacio de color HSV.
- 45 7. El método de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende asimismo el almacenamiento de la puntuación y una asociación de la puntuación con la imagen digital.
8. El método de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde las imágenes digitales representan córneas afectadas por una enfermedad del epitelio corneal.
- 50 9. Un sistema (100, 400) para determinar una puntuación que representa una cantidad de tinción de la córnea, donde el sistema comprende:  
 un sistema de imagen (105) configurado para obtener una imagen digital de la córnea teñida con un material marcador y un módulo de cálculo de la puntuación configurado para:
- 55 recibir una selección de una parte de la imagen a través de una interfaz de usuario, detectar uno o más artefactos en la imagen digital, identificando un píxel que alcanza un umbral de intensidad,  
 procesar la selección para excluir áreas con uno o más artefactos a fin de definir un área de evaluación, para cada uno de una pluralidad de píxeles del área de evaluación:
- 60 determinar una pluralidad de componentes de color basados en un espacio de color cartesiano,

determinar, a partir de los componentes de color, un valor del tono en un espacio de color basado en coordenadas polares, y determinar una cantidad de tinción de la córnea como una función del valor del tono, y asignar una puntuación al área de evaluación basándose en la cantidad de tinción calculada para la pluralidad de píxeles.

5

10. El sistema de la reivindicación 9, donde la interfaz de usuario incluye un control ajustable superpuesto sobre la imagen digital de la córnea y/o donde el módulo de cálculo de la puntuación está asimismo configurado para:

- 10 dividir la selección en una pluralidad de zonas;  
 10 analizar cada una de las zonas para detectar la presencia de uno o más artefactos; y  
 10 modificar la selección para excluir zonas en las que se detecta la presencia de uno o más artefactos y definir el área de evaluación, y/o  
 10 donde el artefacto o artefactos pueden incluir una reflexión especular o una reflexión confocal.

- 15 11. Un dispositivo de almacenamiento legible por ordenador (430) que tiene codificadas instrucciones legibles por ordenador, que cuando son ejecutadas por un procesador (410) causan que el procesador realice operaciones que comprenden:

- 15 la obtención de una imagen digital de la córnea teñida con un material marcador fluoróforo; la recepción de una selección de una parte de la imagen;  
 20 la detección de uno o más artefactos en la imagen digital, identificando un píxel que alcanza un umbral de intensidad;  
 20 el procesamiento de la selección para excluir áreas con uno o más artefactos de la imagen y definir un área de evaluación;

- 25 para cada uno de una pluralidad de píxeles del área de evaluación:  
 25 la determinación de una pluralidad de componentes de color basados en un espacio de color cartesiano; la determinación, a partir de los componentes de color, de un valor del tono en un espacio de color basado en coordenadas polares, y la determinación de una cantidad de tinción de la córnea como una función del valor del tono, y

- 30 la asignación de una puntuación al área de evaluación basándose en la cantidad de tinción calculada para la pluralidad de píxeles.

12. Un método para determinar la gravedad de un trastorno ocular, donde el método comprende:

- 35 la determinación de una puntuación para una córnea de un sujeto utilizando el método de la reivindicación 1, donde la puntuación indica la gravedad del trastorno, opcionalmente donde la puntuación que supera una puntuación de referencia indica que el sujeto padece una enfermedad.

13. Un método para comprobar la eficacia de un tratamiento para un trastorno de la córnea de un sujeto, donde el método comprende:

- 40 la determinación de una primera puntuación para la córnea del sujeto; la administración de uno o más tratamientos al ojo del sujeto;  
 40 la determinación de una segunda puntuación para la córnea del sujeto, donde las puntuaciones primera y segunda se determinan por el método de la reivindicación 1; y  
 45 la comparación de las puntuaciones primera y segunda, donde un descenso de la puntuación indica que el tratamiento es eficaz y la ausencia de cambios o un aumento de una puntuación indica que el tratamiento no es eficaz.

14. Un método para controlar la progresión de un trastorno de la córnea de un sujeto, donde el método comprende:

- 50 la determinación de una primera puntuación para la córnea; y  
 50 la determinación de una segunda puntuación para la córnea, donde las puntuaciones primera y segunda se determinan por el método de la reivindicación 1; y  
 50 la comparación de las puntuaciones primera y segunda, donde un descenso desde la primera a la segunda puntuación indica que el trastorno está mejorando, la ausencia de cambios  
 55 entre la primera y la segunda puntuación indica que el trastorno se mantiene estable, y un aumento desde la primera hasta la segunda puntuación indica que el trastorno está empeorando.

15. El método de la reivindicación 14, donde el trastorno se selecciona de un grupo compuesto por síndrome del ojo seco, enfermedad del epitelio corneal, enfermedad de injerto contra huésped ocular y síndrome de Sjogren.

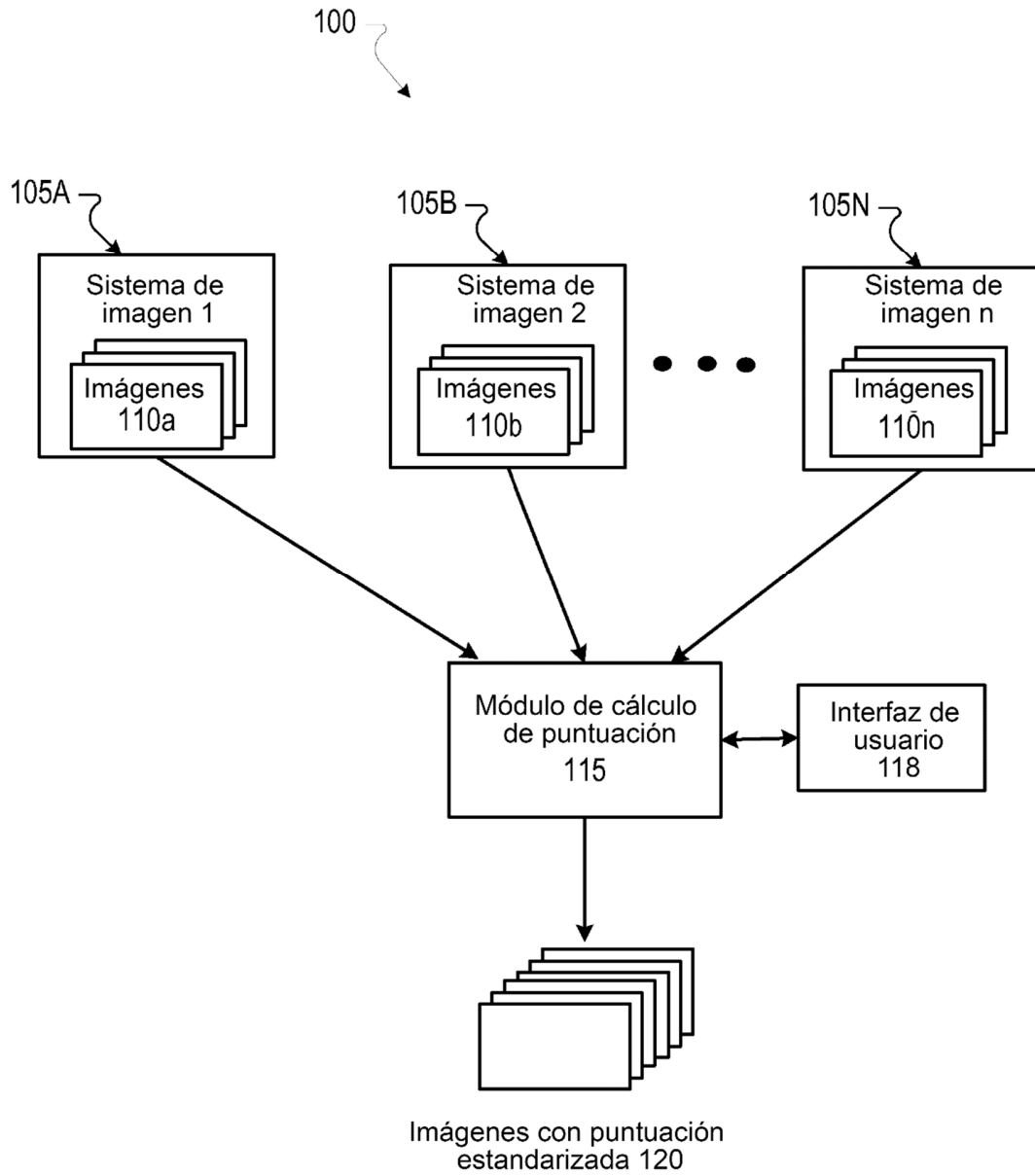


FIG. 1

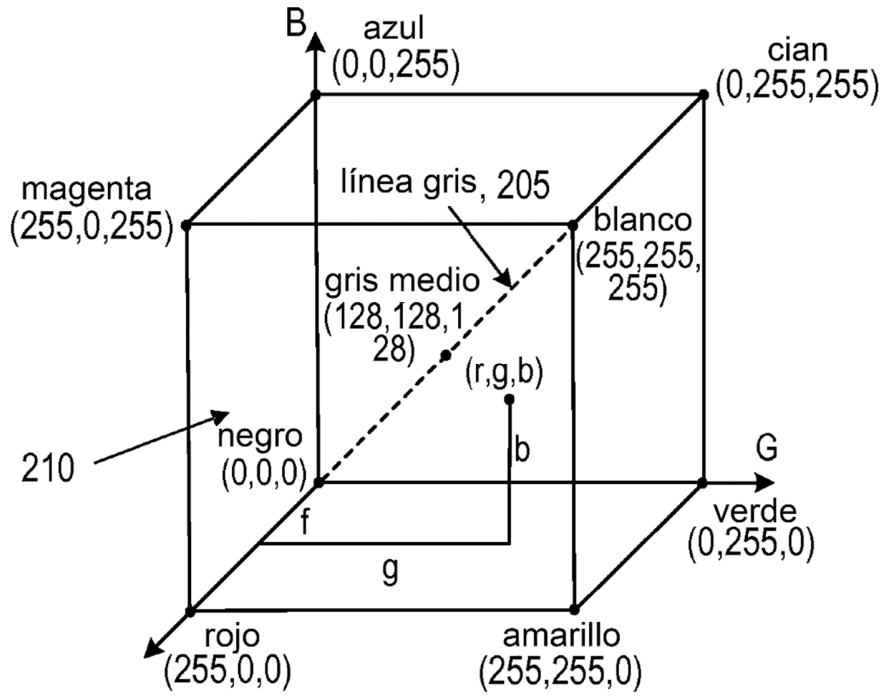


FIG. 2A

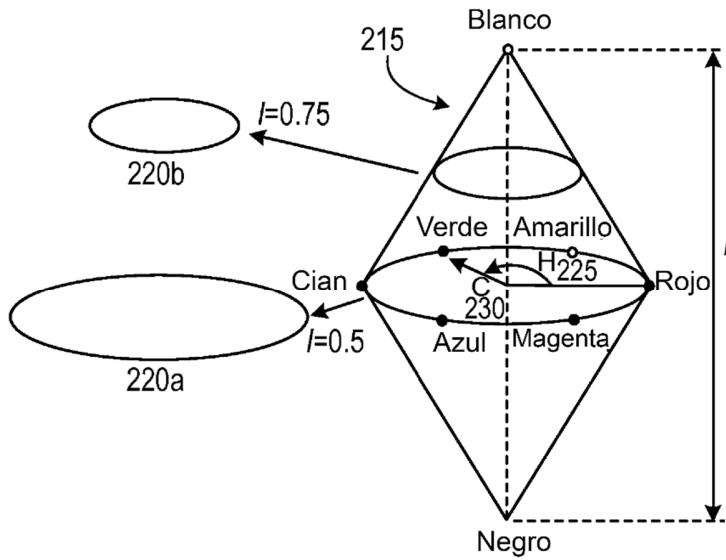


FIG. 2B

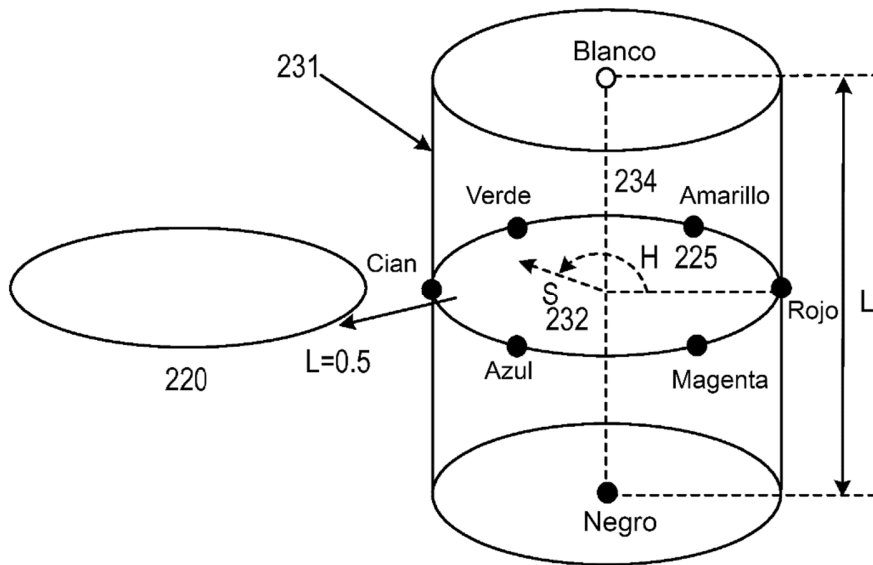


FIG. 2C

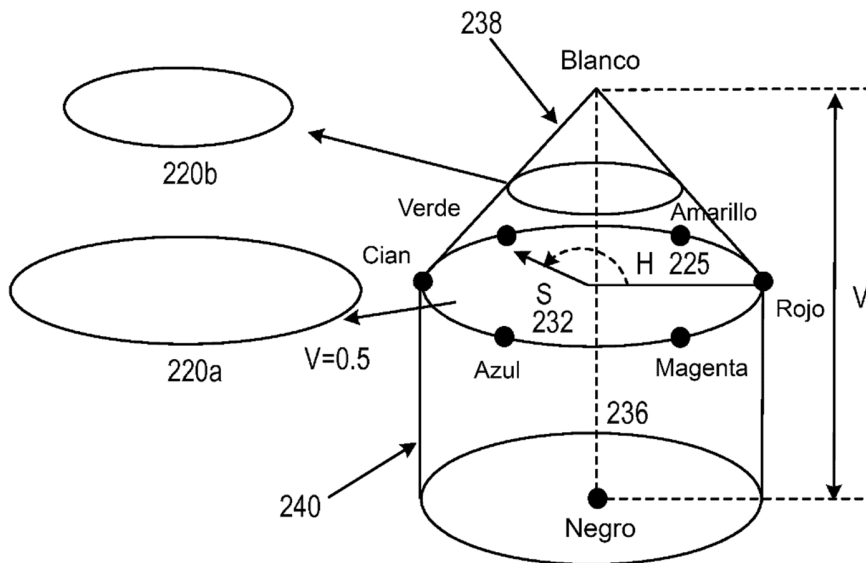


FIG. 2D

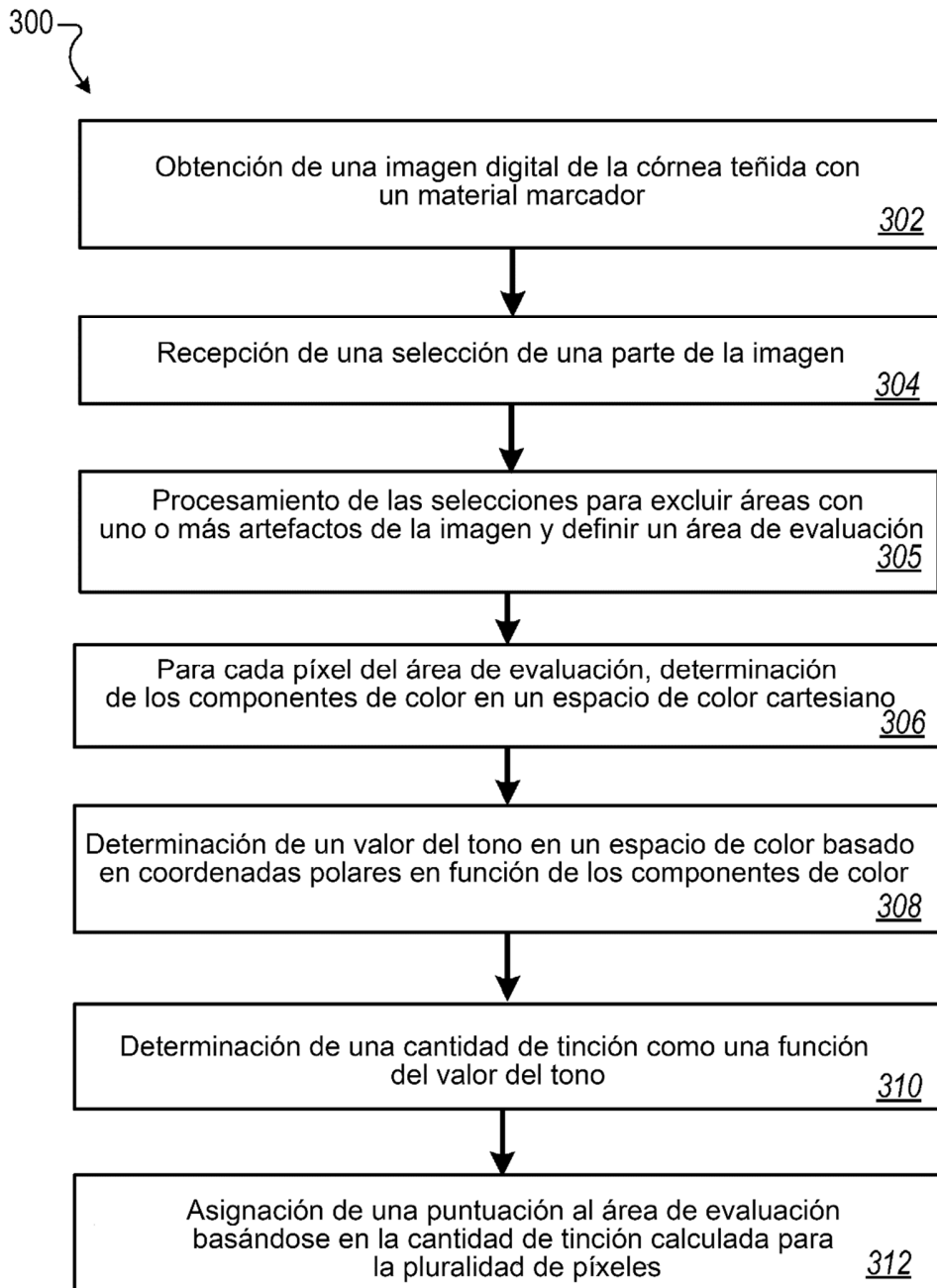


FIG. 3A

El mapeo del valor del tono de grados a  $[0, 1]$   
 $[20, 220]$  es el rango verde

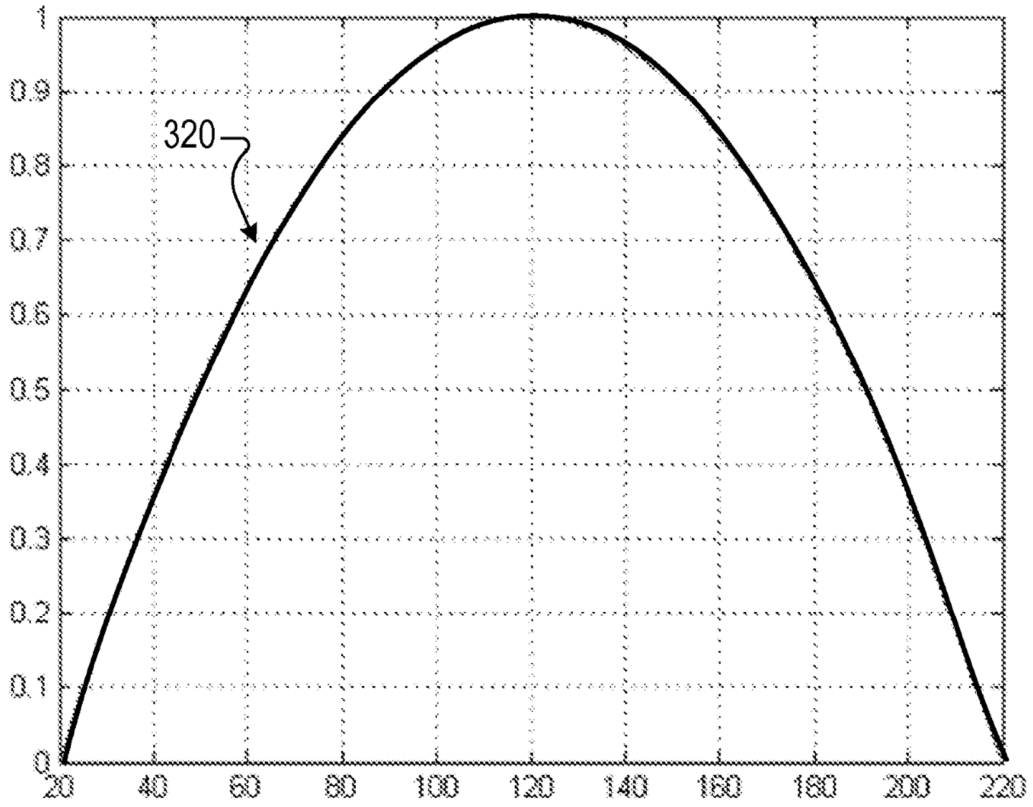


FIG. 3B

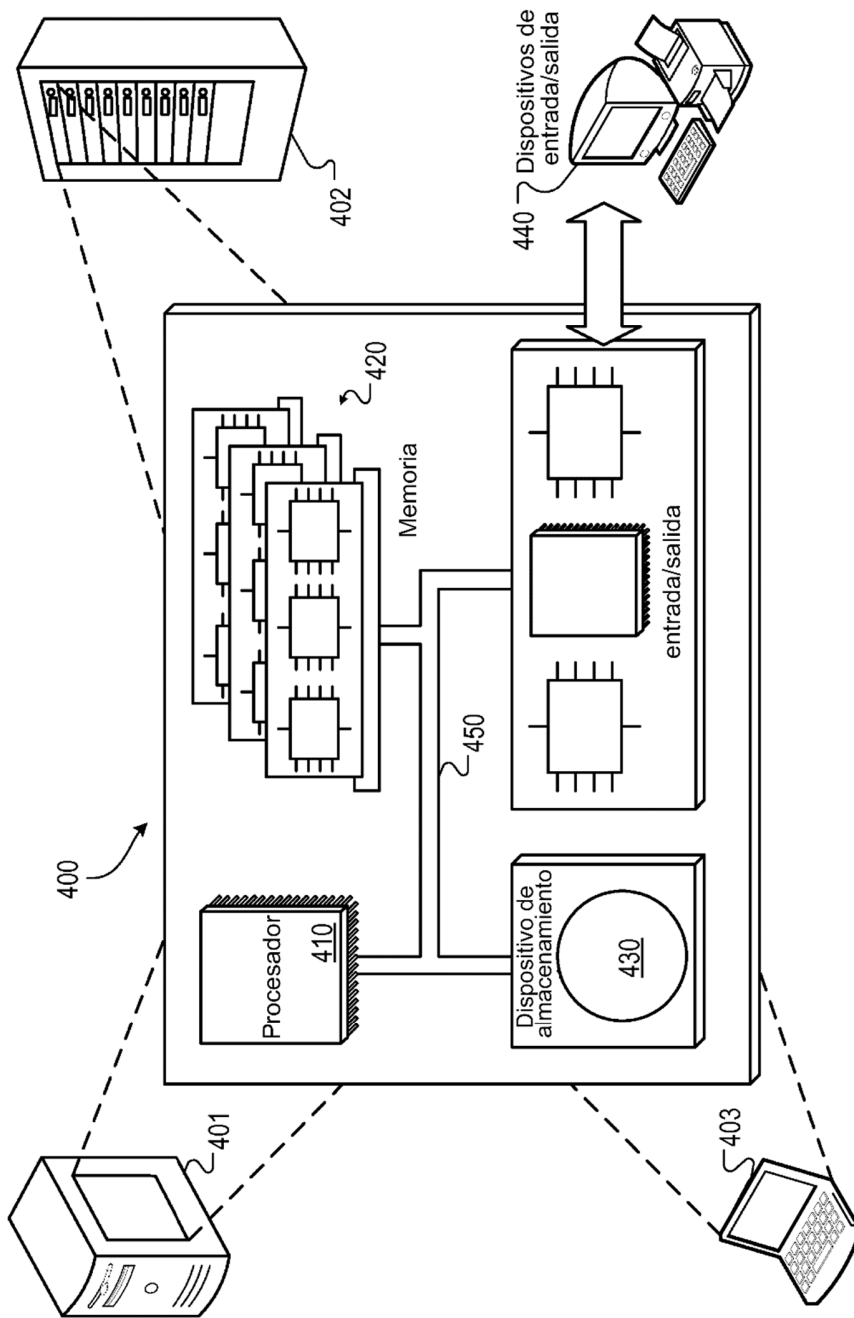


FIG. 4

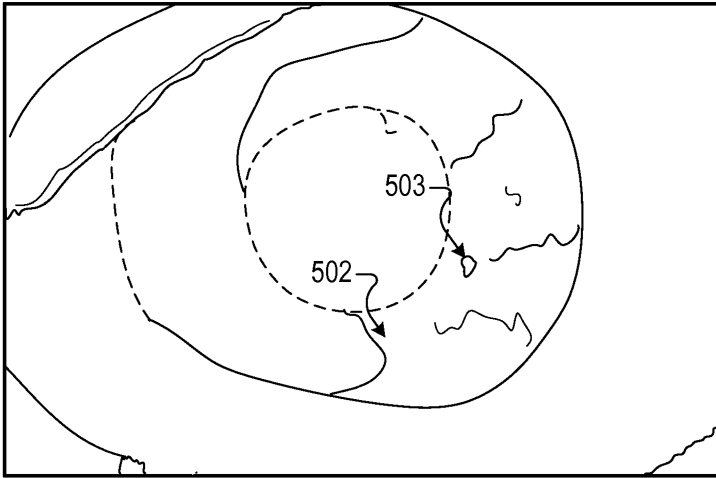


FIG. 5A

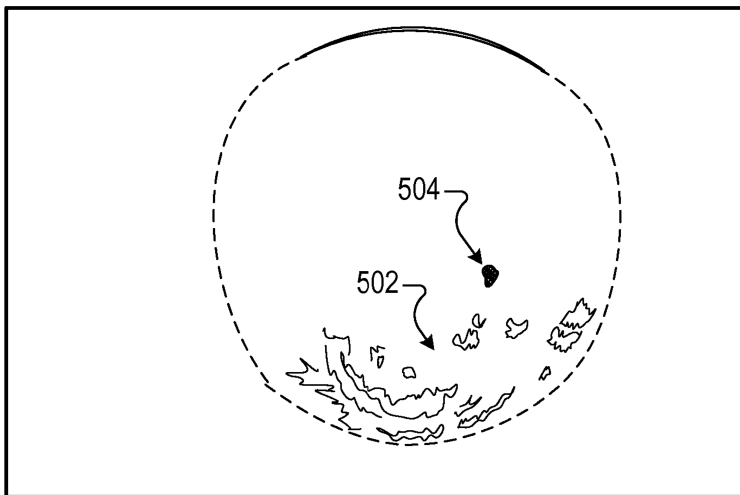


FIG. 5B

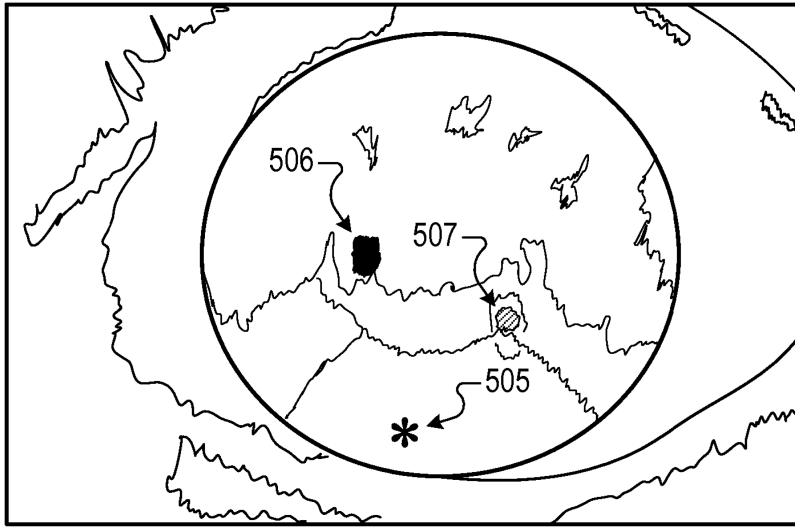


FIG. 5C

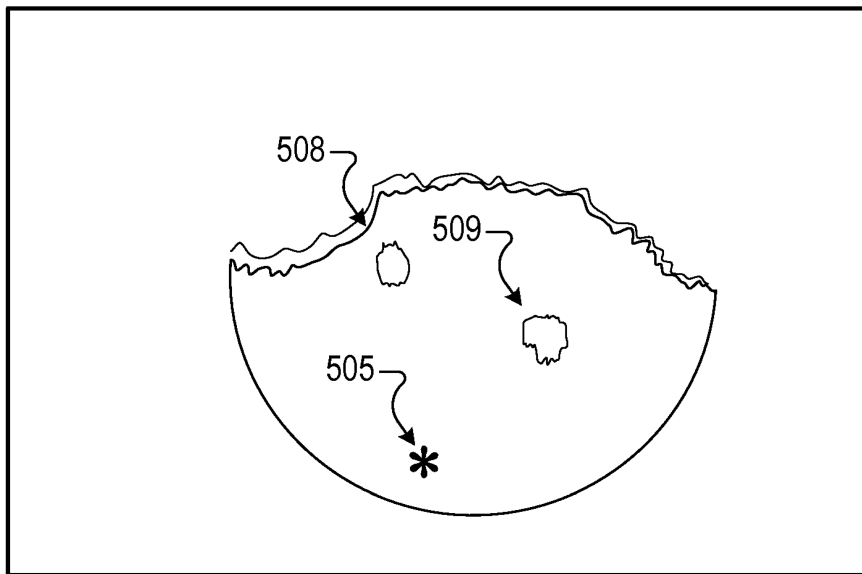


FIG. 5D