

UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE CIENCIAS
POSTGRADO DE FÍSICA MÉDICA



Trabajo de Grado de Maestría presentado ante la ilustre Universidad Central de Venezuela, para optar al título de Magíster en Física Médica.

Desarrollo de una herramienta gráfica de análisis cuantitativo y semicuantitativo de imágenes por resonancia magnética con realce por contraste dinámico de uso general para radiólogos

Autor:
Lcdo. José ANTONIO
ROSARIO

Tutor:
Dr. Miguel MARTÍN
LANDROVE

27 de septiembre de 2017



VEREDICTO



Quienes suscriben, miembros del jurado designado por el Consejo de la Facultad de Ciencias de la Universidad Central de Venezuela, para examinar el Trabajo de Grado presentado por: JOSÉ ANTONIO ROSARIO PEINADO, Cédula de identidad N°.16382190, bajo el título "DESARROLLO DE UNA HERRAMIENTA GRÁFICA DE ANÁLISIS CUANTITATIVO Y SEMICUANTITATIVO DE IMÁGENES POR RESONANCIA MAGNÉTICA CON REALCE POR CONTRASTE DINÁMICO DE USO GENERAL PARA RADIÓLOGOS", a fin de cumplir con el requisito legal para optar al grado académico de MAGISTER SCIENTIARUM, MENCIÓN FÍSICA MÉDICA, dejan constancia de lo siguiente:

1.- Leído como fue dicho trabajo por cada uno de los miembros del jurado, se fijó el día 10 de JULIO de 2017 a las 08:00 a.m., para que el autor lo defendiera en forma pública, lo que éste hizo en la Sala de Seminario Guillermo Ruggeri, mediante un resumen oral de su contenido, luego de lo cual respondió satisfactoriamente a las preguntas que le fueron formuladas por el jurado, todo ello conforme con lo dispuesto en el Reglamento de Estudios de Postgrado.

2.- Finalizada la defensa del trabajo, el jurado decidió aprobarlo, por considerar, sin hacerse solidario con la ideas expuestas por el autor, que se ajusta a lo dispuesto y exigido en el Reglamento de Estudios de Postgrado

Para dar este veredicto, el jurado estimó que el trabajo representa un aporte en la visualización y análisis cualitativo y cuantitativo de imágenes realizadas por contraste dinámico de potencial uso en medios clínicos y hospitalarios, como complemento de la evaluación diagnóstica.

En fe de lo cual se levanta la presente ACTA, a los 10 días del mes de Julio del año 2017, conforme a lo dispuesto en el Reglamento de Estudios de Postgrado, actuó como Coordinador del jurado Dr. Miguel Martín Landrove (UCV).



Dra. Nuri Hurtado
C.I. 6160156
UCV



Dr. Esteban Álvarez
C.I. 9525744
UCV



Dr. Miguel Martín Landrove
C.I. 3982506
UCV
Tutor



Resumen

La imagen médica es el resultado de aplicar complejos procesos físicos de interacción entre diferentes tipos de energía electromagnética con la materia en el campo de la medicina para obtener representaciones de la anatomía humana, de manera parcial o total, con el objeto de utilizar esta información en el área de la investigación médica y así entender de una mejor manera el funcionamiento del cuerpo humano y sus patologías, o bien como una herramienta complementaria de diagnóstico clínico. En ese sentido, desde el descubrimiento de los rayos X y su eventual uso en la práctica clínica convencional hasta el advenimiento de los más modernos estudios dinámicos, es decir, aquellos que permiten valorar el funcionamiento fisiológico de los tejidos, la imagen médica se ha convertido en una importante área de investigación y desarrollo, en especial las imágenes de resonancia magnética. Asimismo, la resonancia magnética con realce de contraste dinámico (DCE-MRI), permite conocer el fenómeno fisiológico de la distribución del contraste mediante una curva de intensidad en función del tiempo (TIC), de cuyo análisis puede deducirse información relevante sobre la vascularización y perfusión tisular, la permeabilidad capilar y el espacio intersticial del tumor. Sin embargo, el fundamento teórico y los modelos físicos-matemáticos que están detrás de esta técnica son bastante complejos, y por lo general están fuera del alcance de médicos clínicos, quienes en resumidas cuentas son quienes hacen uso de la información arrojada por estos estudios para la correcta evaluación del paciente, por ello se plantea en este trabajo el desarrollo de una herramienta gráfica “amigable”, de fácil manipulación y de carácter general que pueda ser usada por médicos para el análisis cualitativo, semicuantitativo y cuantitativo de estudios DCE-MRI.

Agradecimientos

Llevar a término un trabajo tan arduo como lo es el desarrollo de una tesis de postgrado, hace que en uno se arraigue un profundo sentimiento de satisfacción y hasta de egocentrismo que conlleva a fijar la mayor parte del mérito en uno mismo. Sin embargo, una reflexión profunda muestra rápidamente que el logro de esta meta hubiese sido imposible sin la participación y el aporte de personas que han facilitado de una u otra forma la consecución exitosa de este trabajo. Pues bien, quiero comenzar agradeciendo a la vida y por tanto a Dios, esa energía pura y omnipresente que no se destruye sino que se transforma en cosas positivas. A mis padres, en especial a mi mamá quien diría: ¡Al fin!. A mi hermana, y a mi esposa quien me ha apoyado y colaborado muchísimo asumiendo sola las tareas del hogar que en principio competen a ambos.

Debo agradecer de manera especial y sincera al Profesor Miguel Martín Landrove por aceptar ser el tutor de este trabajo. Su apoyo y confianza en mi y su capacidad para guiar mis ideas han sido un aporte invaluable, no sólo en el desarrollo de esta tesis, sino también en mi formación profesional. Sus ideas, siempre orientadas hacia la rigurosidad científica y enmarcadas dentro de la excelencia han sido la clave para este proyecto.

Deseo agradecer al Postgrado de Física Médica de la Universidad Central de Venezuela, en especial a la Profesora Nuri Hurtado, Mary Muñoz y Eddy Petaquero por la paciencia y ayuda brindada. Asimismo, durante esta etapa muchos me han acompañado, y a todos les debo alguna parte de este trabajo. Debo destacar la constante ayuda de algunos, y la simple presencia de tantos otros, todos han sido fundamental para que este proyecto se concretara exitosamente. Mencionarlos a todos aquí resultaría difícil y puedo incurrir en el error de no mencionar a alguno, por ello es mejor decirles a todos ustedes en general... ¡Gracias totales!

“Sucedee que los físicos son casi perfectamente adecuados para invadir las disciplinas de los demás, siendo no sólo extraordinariamente listos, sino además y en general, mucho más cuidadosos que la mayoría en los problemas que eligen estudiar. Los físicos tienden a verse a sí mismos como los señores de la jungla académica, considerando sus propios métodos por encima de los de cualesquiera otros y guardando celosamente su propio territorio. Pero sus alter ego son felices tomando prestadas ideas y técnicas de cualquier sitio si parece que puedan ser útiles, y están encantados de irrumpir en el problema de los otros. Por irritante que esta actitud sea para todos los demás, la llegada de los físicos a un área de investigación a menudo preludia un periodo apasionante y de grandes descubrimientos. Los matemáticos hacen lo mismo ocasionalmente, pero nadie más desciende con tal furia y en tan gran número como los físicos hambrientos, adrenalizados por el aroma de un nuevo problema”

Duncan Watts. Six Degrees: The Science of a Connected Age, Norton, Nueva York, 2003 [11].

Índice general

Resumen	I
Agradecimientos	II
Índice de figuras	VII
Índice de cuadros	IX
Introducción	1
Justificación	3
Objetivos	5
1. Principios básicos de la imagen digital	6
1.1. Estándar DICOM	9
1.1.1. Elementos DICOM	10
1.1.2. Objetos DICOM	11
1.1.3. Definiciones de objeto de información (Information Objects Definitions, IOD)	11
1.1.4. Elementos de servicio (Service Elements)	12
1.1.5. Modelo DICOM de información de las imágenes	12
Nivel paciente	13
Nivel estudio	13
Nivel serie	13
Nivel imagen	14
1.1.6. Identificación	14
1.1.7. Información de la posición	15
1.1.8. Extensión de la información	15
1.1.9. Tipos de imágenes	16
2. Aspectos teóricos de la resonancia magnética	18
2.1. Producción de la magnetización	18
2.2. Resonancia magnética	21
2.3. Desplazamiento químico (chemical shift)	23
2.4. Tiempos de relajación	24
2.5. Tiempo de relajación T_1	25
2.6. Tiempo de relajación T_2 y T_2^*	25
2.7. Contraste en imágenes de resonancia magnética	26
2.7.1. Parámetros intrínsecos	28

2.7.2. Parámetros extrínsecos	28
2.8. Artefactos en imágenes de resonancia magnética	29
2.8.1. Artefactos relacionados con el sistema de obtención de imágenes	29
Doblamiento, repliegue o aliasing	29
Susceptibilidad magnética	30
Desplazamiento químico	30
2.8.2. Artefactos relacionados con el paciente	31
Metálicos	31
Debidos al movimiento	31
2.8.3. Artefactos de Gibbs	31
2.9. Agentes de contraste en resonancia	31
2.9.1. Propiedades básicas de los quelatos de gadolinio	33
3. Imagen de resonancia magnética con realce de contraste dinámico (DCE- MRI)	34
3.1. Método cualitativo	36
3.2. Método semicuantitativo	37
3.3. Método cuantitativo	38
3.3.1. Modelo bicompartimental	39
3.3.2. Modelo de Tofts y Kermode	40
3.3.3. Modelo de Larsson	41
3.3.4. Modelo de Brix	41
3.3.5. Función de entrada arterial (AIF)	43
3.4. Método de los tres puntos temporales	44
4. Desarrollo y diseño del programa	45
4.1. Entorno de programación usado	45
4.2. Desarrollo del programa	46
4.3. Requerimientos mínimos que debe cumplir el programa	47
4.4. Organización y estructura general	48
4.5. Descripción de la interfaz	49
4.6. Visualización de estudios DCE-MRI	52
4.7. Visualización de la tendencia temporal de un pixel	52
5. Evaluación del programa y recomendaciones	55
5.1. Valoración del médico radiólogo	55
5.2. Valoración del médico nuclear	56
5.3. Valoración del técnico en radioterapia	56
5.4. Valoración del físico médico	57
5.5. Recomendaciones para trabajos futuros	58
Apéndices	60
A. Manual de usuario	60
A.1. Requisitos mínimos de hardware	60
A.2. Instalación	60
A.3. Descripción de la ventana principal	61

A.4. Abrir serie de imágenes	63
A.5. Control de contraste	64
A.6. Mapas de contraste	65
A.7. Vista en negativo	65
A.8. Visualización 3D de la serie	65
A.9. Vista en formato de cuadrícula	66
A.10. Vista de imágenes temporales (frames) en secuencia o vista tipo “cine”	67
A.11. Análisis de estudios DCE-MRI	68
A.11.1. Preparación de la serie	68
A.11.2. Registro de la serie	69
A.11.3. Creación de máscara o ROI (región de interés)	70
A.11.4. Resultados (histogramas y gráficas) del análisis cuantita- tivo	71
A.11.5. Visualización de la evolución temporal de un único pixel	72
A.11.6. Obtención de las gráficas para el análisis semicuantitativo	73
A.11.7. Guardar datos	75
B. Código fuente del programa	76
C. Cuestionarios usados para evaluar el programa	85
Bibliografía	89

Índice de figuras

1.1. Representación de la reflexión de la luz sobre la superficie de un objeto.	6
1.2. Modelo de formación de la imagen digital.	7
1.3. Representación de las partes de un elemento DICOM.	10
1.4. Modelo DICOM de información de la imagen.	13
1.5. Atributos básicos de las instancias de imagen SOP.	16
2.1. Presección en un campo magnético	19
2.2. Efecto Zeeman	21
2.3. Absorción del pulso de radiofrecuencia	22
2.4. Desplazamiento químico entre el agua y la grasa	24
2.5. Tiempo de relajación T_1	25
2.6. Tiempo de relajación T_2	26
2.7. Artefacto de repliegue en RM	30
3.1. Curvas obtenidas por Tofts y su modelo farmacocinético	36
3.2. Tipos de curvas usadas en el enfoque cualitativo de DCE-MRI	37
3.3. Parámetros semicuantitativos de DCE-MRI	38
3.4. Esquema del modelo bicompartimental	39
3.5. Representación del método 3TP y de la clasificación mediante colores.	44
4.1. Representación del proceso iterativo empleado para el desarrollo del programa.	46
4.2. Representación de la estructura general del programa.	49
4.3. Interfaz gráfica del software desarrollado.	50
4.4. Ejemplo de mapa de colores obtenido a partir de una serie DCE-MRI.	53
4.5. Ejemplo del comportamiento temporal de un pixel individual.	54
A.1. Ventana del instalador.	61
A.2. Ventana para escoger el directorio de instalación.	62
A.3. Ventana sobre acuerdo de licencia (“License Agreement”).	63
A.4. Ventana que muestra el progreso de la instalación.	64
A.5. Ventana principal del programa.	65
A.6. Ventana para abrir estudio.	66
A.7. Ventana principal de la interfaz una vez abierta una serie.	67
A.8. Variación de nivel de contraste de las imágenes.	68
A.9. Mapa de visualización para niveles de contraste.	69
A.10. Vista “en negativo” de una resonancia magnética.	70

A.11.Reconstrucción 3D a partir de las imágenes 2D.	70
A.12.Visualización de cortes axiales en forma de cuadrícula.	71
A.13.Visualización de secuencial (cine) de estudios 4D.	72
A.14.Ventana para análisis DCE-MRI.	73
A.15.Ejemplo de máscara de píxeles a analizar.	73
A.16.Algunos de los gráficos producto del análisis.	74
A.17.Ejemplo del comportamiento temporal de un pixel individual.	74
A.18.Ejemplo del análisis semicuantitativo de un área de interés.	75

Índice de cuadros

2.1. Constantes de importancia en RM para algunos átomos de interés biológico.	20
5.1. Valoración de la Dra. María Bolívar sobre el programa desarrollado.	56
5.2. Valoración de la Dra. Melissa Reyes sobre el programa desarrollado.	56
5.3. Valoración del técnico Félix García.	57
5.4. Valoración de la físico médico Rixy Plata.	57

*A mis padres, Dina y José; a mi hermana Johana y a
ti... Melissa.*

Introducción

Cáncer es un término genérico bajo cuya expresión se incluye cerca de un centenar de localizaciones o variedades morfológicas, que aunque con rasgos comunes, tienen características particulares, e implicaciones de orden médico y de pronóstico muy diferentes. El cáncer constituye en Venezuela una de las más frecuentes causas de enfermedad o muerte, ocupando la segunda posición en mortalidad general detrás de las enfermedades cardiovasculares. La proporción indica que una de cada cuatro personas, si alcanza la edad de 74 años, será afectada por algún tipo de cáncer y una de cada siete tiene el riesgo de fallecer por el mismo motivo [16].

Por sus características de evolución y desarrollo, este conjunto de enfermedades revisten una gran complejidad, tanto en el orden médico por las implicaciones en tecnología de diagnóstico y tratamiento; como en el psicosocial, por la carga emocional y económica que representa. A pesar de las dificultades y complejidad señaladas, el cáncer es la enfermedad crónica con mejor pronóstico hoy en día, pues gracias a los grandes avances en técnicas diagnósticas, fármacos, terapias genéticas y radioterapia, muchas de las personas tratadas logran sobrevivir por muchos años e incluso fallecer por causa de otras enfermedades.

Por tanto, las imágenes cumplen un papel muy importante en el manejo del cáncer, en especial la resonancia magnética constituye una herramienta muy versátil en la evaluación y seguimiento de esta enfermedad, específicamente aquellas técnicas dinámicas que permiten valorar el comportamiento funcional o metabólico del tejido normal y neoplásico de la región afectada y órganos circundantes.

En ese sentido, la resonancia magnética con realce de contraste dinámico es una técnica basada en los cambios tisulares relacionados con la angiogénesis tumoral y modificaciones de la permeabilidad vascular, debido a que el tejido tumoral presenta mayor número de vasos con una permeabilidad superior a la del tejido normal. Teniendo en cuenta estas diferencias es posible caracterizar el comportamiento del contraste endovenoso (gadolinio) en tejidos normales y neoplásicos, mediante la determinación de diversos parámetros farmacocinéticos, siendo el tiempo en alcanzar el pico máximo de la curva un parámetro de perfusión importante para la detección del cáncer. Esta enfermedad generalmente presenta realce de la señal "*wash-in*" temprano, previo al resto del tejido y rápido lavado "*wash-out*", dicho comportamiento es altamente predictivo de cáncer, aunque no conclusivo, pues algunos cánceres con baja o moderada vascularización son de difícil identificación y áreas de hiperplasia benigna pueden

constituir falsos positivos, siendo limitaciones de esta técnica. Aún así, las secuencias dinámicas con contraste han mostrado sensibilidad del 78 %-81 % y especificidad del 83 %-89 % para el cáncer de próstata [18], y sensibilidad del 100 % para carcinomas invasivos de mama, pero muy baja especificidad (60 % a 80 %) , debido a que un gran número de lesiones mamarias benignas captan gadolinio de manera similar al tejido neoplásico [22],[27], todas éstas patologías en las cuales se ha incrementado el uso de esta técnica como herramienta auxiliar de diagnóstico.

Así, para comprender la compleja interacción entre el medio de contraste con el tejido y las diferentes curvas de intensidad de señal obtenidas, se han ideado diferentes modelos que tratan de asociar los parámetros de estas curvas con procesos fisiológicos que permitan identificar el tipo de tejido (normal o neoplásico) y el grado de malignidad de los mismos. En principio, la interpretación de la información obtenida con esta técnica puede abordarse desde tres perspectivas diferentes: de forma cualitativa, de manera semicuantitativa y de forma cuantitativa.

Por sus bondades, la resonancia magnética es una técnica de imagen que se ha ido incorporando paulatinamente a la práctica clínica diaria de muchos profesionales de la salud, en especial radiólogos, oncólogos, radioterapeutas, físicos médicos y un creciente etcétera para el diagnóstico y tratamiento de muchos tipos de cáncer; en particular los estudios dinámicos para el caso de mama, próstata y cerebro, no obstante con la aparición de nuevas técnicas, la complejidad de los modelos físicos-matemáticos se acrecienta, teniendo como consecuencia que el personal médico involucrado no comprenda bien los parámetros que subyacen detrás de estos modelos y por ello, no realice una correcta interpretación clínica de los mismos. En atención a lo cual se propone el desarrollo de una herramienta informática de visualización de imágenes médicas, orientada hacia el análisis de estudios DCE-MRI, de uso sencillo e intuitivo para el personal médico, que permita de una manera “amigable” obtener coeficientes farmacocinéticos que puedan ser correlacionados con la práctica médica diaria. Dicho software pretende ser el paso inicial para una herramienta de visualización y análisis avanzado de imágenes médicas alternativa que esté al alcance de servicios médicos locales.

Justificación

"Una imagen vale más que mil palabras"

Las matemáticas y la medicina han recorrido caminos divergentes durante muchos años. Las mal llamadas "ciencias duras", como las matemáticas y la física, utilizan una metodología muy diferente a la medicina. No obstante, la colaboración entre ciencias duras y "blandas" ha llevado en pocos años a una simbiosis muy productiva para dichos ámbitos. Por ejemplo, se puede hablar de imágenes médicas gracias al desarrollo de las matemáticas, de la física y de la tecnología, que han sido capaces de desarrollar en conjunto dispositivos que pueden transducir señales fisiológicas a eléctricas y, posteriormente, reconstruir éstas mostrando los resultados numéricos como imágenes.

Una imagen suele representar una instantánea de "algo" en un momento determinado en el tiempo y "sólo en ese instante". Qué ha ocurrido para llegar a ella o que ocurrirá después, es algo que se desconoce y que resulta de vital importancia en el quehacer médico. Ante el advenimiento y desarrollo del ultrasonido diagnóstico (USD), de la tomografía axial computarizada (TAC), la resonancia magnética por imágenes (RMI), la radiología intervencionista (RI) y otras sofisticadas técnicas de diagnóstico por imagen, los modelos físicos-matemáticos que subyacen a las mismas crecen en complejidad, quedando fuera del entendimiento de muchos médicos clínicos, que son quienes tratan con pacientes y los encargados directos de interpretar los datos arrojados por estos estudios. Para ayudar al médico en esta tarea nada sencilla, se han creado herramientas informáticas; por ejemplo, el estudio basado en modelos cuantitativos de DCE-MRI ponderado con T1 puede realizarse con paquetes de análisis farmacocinéticos de uso general, ya sean comerciales como SAAM II, o no comerciales como WinSAAM, BioMap, PermGUI-PCT, Toppcat, DcemriS4, DATforDCEMRI y DCEurLab [19].

BioMap está basado en el lenguaje IDL, soporta análisis compartimental sobre ROIs a través de la herramienta de perfusión. Deben definirse dos ROI, uno que describe la concentración del agente de contraste en el tejido y otro relacionado con la concentración del contraste en el plasma sanguíneo (C_p). Cuando la C_p no se puede medir en un ROI, ya sea porque la imagen no contiene un vaso sanguíneo grande, o la señal del vaso está dañada por efectos de pulsación, movimiento o saturación, se puede usar una función biexponencial teórica. Aunque BioMap puede generar mapas de píxeles, no funciona con resoluciones gruesas y se limita al modelo Tofts (uno de los varios modelos farmacocinéticos que se discutirán en este trabajo), con una descripción biexponencial de C_p [19].

PermGUI-PCT son aplicaciones libres (freeware) orientadas a extraer el coeficiente de permeabilidad de la barrera hematoencefálica en pacientes humanos, basadas en el modelo Patlak [20]. El paquete Toppcat también hace uso de este modelo y se encuentra como un complemento del programa ImageJ para fines educativos y de investigación [19]. DcemriS4 es una colección de secuencias de comandos de shell para ayudar a automatizar el análisis cuantitativo de DCE-MRI e imágenes de difusión ponderadas (DWI), escrito en el entorno de programación R, la estimación paramétrica se realiza con el modelo de Tofts, regresión no lineal, estimación bayesiana y algoritmos de deconvolución. De manera similar funciona DATforDCEMRI. En el caso de DCEurLAB, incorpora una interfaz gráfica de usuario poco amigable para seleccionar y analizar interactivamente una región de interés (ROI) dentro del conjunto de imágenes. Requiere del entorno IDL para funcionar, el proceso de carga de imágenes es poco intuitivo y tiene algunos problemas para computadores de 64 bits [19].

Todas estas son herramientas complejas que requieren capacitación específica y necesitan ser ajustadas al problema particular de DCE-MRI, por tanto están fuera del alcance de muchos médicos clínicos. Una alternativa a todos estos programas la representa Oxirix. En la actualidad es el más reconocido visualizador DICOM para plataformas MacOs y iOS. Según su página oficial, la aplicación soporta todos los formatos producidos por equipos médicos tales como: CT, MRI, USD, XA, RX, PET-CT, SPECT-CT, además de visualización multidimensional: 2D, 3D, visualizador 4D (series 3D con dimensión temporal-funcional, por ejemplo: CardiacCT y Cardio-PET-CT) y una extensa variedad de opciones para visualizar imágenes médicas. Sin embargo, y pese a la versatilidad de este programa, está restringido a funcionar sólo en equipos de marca Apple con altos requerimientos de hardware (requiere procesador multinúcleos y 6 GB de memoria ram como mínimo), además de tener un costo por licencia muy alto, alrededor de USD 699 por año. En consecuencia, se propuso en este trabajo la elaboración de un software que sirva como punto de partida para el desarrollo de una plataforma de visualización y análisis de imágenes médicas, orientada hacia aquellas técnicas imageneológicas de tipo funcional (estudios dinámicos) que pueda equiparar la funcionalidad y versatilidad de un programa como Osirix, y sea bajo en costos para centros médicos locales, además de poder servir de tribuna para futuros desarrollos en el área del análisis de imágenes médicas.

Objetivos

El objetivo principal de este trabajo fue desarrollar una herramienta gráfica de visualización general y análisis que permita cuantificar parámetros farmacocinéticos relacionados con la microvascularidad y permeabilidad de los tejidos en estudios DCE-MRI de lesiones neoplásicas.

Como objetivos específicos necesarios para la consecución del objetivo general, se tienen:

- Desarrollo de una interfaz gráfica que permita la visualización de imágenes DICOM (en principio, originadas por TC, RM y PET).
- Desarrollo de un módulo integrado a la interfaz que permita el análisis cualitativo (visual) y cuantitativo (coeficientes farmacocinéticos) de manera sencilla e intuitiva de parte del médico, basado en el método de los tres puntos temporales.
- Desarrollo de un módulo para la visualización en 3D de volúmenes generados a partir de los datos ingresados al programa.
- Desarrollo de un módulo que permite registrar las imágenes para corregir movimientos ocurridos en el volumen de interés durante el tiempo de adquisición del estudio.
- Valoración de la herramienta desarrollada por parte de algunos profesionales en diagnóstico por imagen y tratamientos oncológicos.

Capítulo 1

Principios básicos de la imagen digital

Una imagen es la representación óptica de uno o más objetos iluminados por una o más fuentes de radiación. Así en general, los elementos que forman parte del proceso de formación de una imagen son los siguientes: objeto u objetos, fuente o fuentes de iluminación y sistema de formación de la imagen. Así pues todo modelo matemático que pretenda reflejar fielmente esa realidad física debe tomar en consideración la fuente de radiación, la física de la interacción entre ésta y el objeto, así como el sistema de adquisición empleado [23].

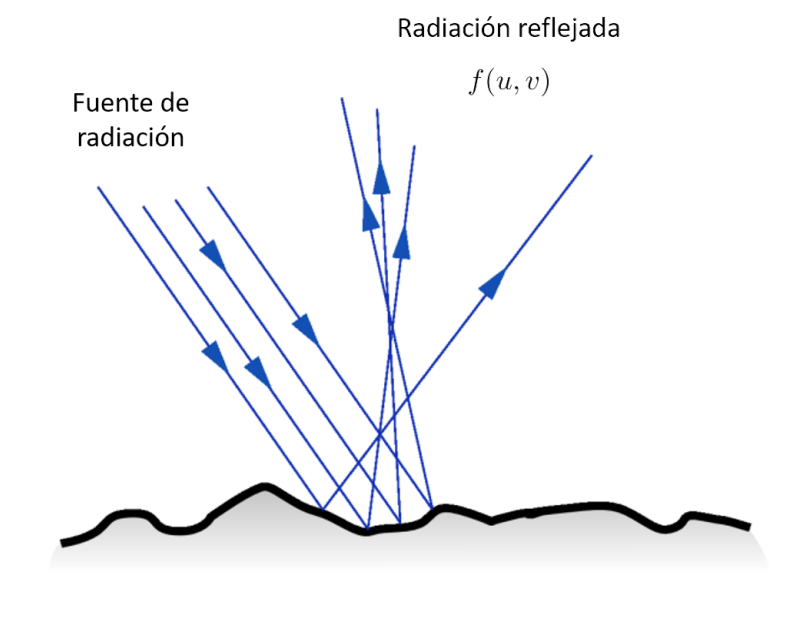


FIGURA 1.1: Representación de la reflexión de la luz sobre la superficie de un objeto. Es importante tomar en cuenta que la radiación reflejada $f(u, v)$, representa una porción pequeña del objeto, siendo la integración de todas estas porciones, acorde a la longitud de onda de la radiación incidente, la que conforma el objeto en su totalidad [23]. Imagen tomada y adaptada de Google®.

Como se muestra en la figura 1.1, la luz reflejada $f(u, v)$ (se supondrá por simplicidad, la descripción al caso de luz visible reflejada sobre un objeto en

una sola dirección) es la imagen óptica que sirve de entrada al sistema de formación de la imagen digital. Este sistema óptico H , se modela como un sistema de desplazamiento lineal e invariante con una respuesta tipo impulso $h(x, y)$. Generalmente es un sistema pasa bajo que tiende a suprimir las altas frecuencias (detalles) contenidas en la imagen de entrada $f(u, v)$. De ese modo, la imagen de salida $s(x, y)$ es en general una versión borrosa o no fielmente enfocada de la imagen original. Como estas dos señales representan valores de intensidades ópticas, ellas deben ser siempre valores positivos, es decir, $f(u, v) \geq 0$ y $s(x, y) \geq 0$. Se puede demostrar que la relación entrada/salida entre estas señales se describe por la siguiente expresión de superposición, que es una convolución bidimensional [23]:

$$s(x, y) = \int_{-\infty}^{+\infty} \int_{-\infty}^{+\infty} f(u, v)h(x - u, y - v)dudv \quad (1.1)$$

El modelo matemático del dispositivo que detecta la señal $s(x, y)$ depende del captor fotoeléctrico empleado. En muchos casos prácticos la relación existente entre la señal de entrada $s(x, y)$ y la corriente eléctrica de salida $\eta(x, y)$ es no lineal.



FIGURA 1.2: Modelo de formación de la imagen digital.

De acuerdo a la figura 1.2 y la ecuación (1.1) se observa que la salida $\eta(x, y)$ del dispositivo de captación es una señal analógica bidimensional, por tanto para crear una *imagen digital* es necesario convertir esa señal continua a una digital, lo que involucra dos procesos fundamentales: *cuantificación y muestreo*. Debido a que una señal analógica es continua tanto en sus coordenadas x e y como en su amplitud, para llevarla a un formato digital es necesario discretizar ambas coordenadas y su amplitud. La digitalización de las coordenadas se denomina *muestreo de la imagen*, en tanto que la *cuantificación* se refiere a la discretización de la amplitud en niveles de grises. El muestreo y la cuantificación se realizan mediante un conversor analógico/digital (A/D). Básicamente, este dispositivo transforma la señal continua $\eta(x, y)$ en información digital (sólo dos estados, supóngase ceros y unos) $g(i, j)$, donde $i = 1, \dots, N$ y $j = 1, \dots, M$.

Siendo:

$$g(i, j) = \eta(iT_1, jT_2) \quad (1.2)$$

El muestreo se realiza sobre una rejilla rectangular que tiene intervalos de muestreo T_1 y T_2 . El tamaño de la imagen es de $N \times M$ elementos. Si p es el paso de la cuantificación, entonces la imagen digitalizada tiene kp niveles de grises. Si un elemento en la imagen se representa por B bits,¹ el paso de la cuantificación está dado por:

$$p = \frac{1}{2^B} \quad (1.3)$$

El proceso de cuantificación introduce un error en la imagen $\xi(i, j)$ igual a:

$$\xi(i, j) = \eta(i, j) - R[\eta(i, j)] \quad (1.4)$$

donde $R[\eta(i, j)]$ es la función de cuantificación. Si P_η y P_ξ son respectivamente la potencia de la imagen y del error, la relación señal ruido (RSR, o también SNR) del dispositivo de cuantificación está dada por:

$$RSR = 10 \log_{10} \left(\frac{P_\eta}{P_\xi} \right) = 10 \log_{10} P_\eta + 10,79 + 6,02B \quad (1.5)$$

Note en la expresión (1.5) que la adición de un bit en la representación del elemento de imagen aumenta la RSR en 6 dB, aspecto estrechamente relacionado con la calidad de la imagen [23].

Como resultado de los procesos de cuantificación y muestreo, se obtiene una representación matricial $N \times M$ de números reales o enteros; a cada valor de esta matriz se le denomina elemento de imagen o pixel (del inglés, Picture Element). La única restricción sobre M y N es que deben ser valores positivos. No obstante, por las condiciones electrónicas del hardware la cuantificación de los niveles de grises se dan en potencia de 2, por tanto $L = 2^B$, donde L representa los niveles. Implícitamente se está asumiendo que los niveles de grises están igualmente espaciados y que son números enteros pertenecientes al intervalo $[0, L - 1]$ donde 0 corresponde al nivel más oscuro, mientras que el valor de $L - 1$ será el nivel de gris más claro. Así para una imagen de 8 bits, $L = 256$ niveles de grises. Al rango de valores desde cero hasta $L - 1$ se le denomina *rango dinámico de la imagen*. Otra unidad importante para el manejo de imágenes digitales, y de uso general en aplicaciones informáticas, es el *byte*; un byte corresponde a 8 bits, por tanto, para almacenar una imagen digital cualquiera se necesitará de $N \times M \times B$ bits de memoria.

¹Bit, acrónimo de Binary Digit (dígito binario). Es la unidad mínima de información empleada en informática; con él, se puede representar dos valores cualesquiera, como verdadero o falso, abierto o cerrado, cero o uno y así muchas analogías.

Es difícil poder definir una imagen de forma objetiva. Sin embargo, existen parámetros que permiten clasificar la calidad de la misma, siendo esto un elemento vital en el proceso del diagnóstico por imágenes. Esos parámetros se conocen como factores de calidad y, aunque no permiten una combinación milagrosa, sí pueden proporcionar imágenes con estándares de calidad aceptable mediante un compromiso óptimo de todos ellos. Sin embargo, dicho compromiso se verá condicionado por la duración de la adquisición y el tipo de patología estudiada.

Dichos parámetros responden a medidas físicas tales como la RSR, el contraste o la resolución espacial. La RSR es quizás el factor que más condiciona la calidad de la imagen, y tendrá una influencia directa sobre el contraste y la resolución espacial. Se busca siempre la imagen con mayor relación señal/ruido que permita a su vez la mejor resolución espacial posible [7].

1.1. Estándar DICOM

DICOM, acrónimo de Digital Imaging and Communication in Medicine, es un estándar de integración de software que se utiliza en imágenes médicas. Todos los sistemas modernos que generan estas imágenes, como rayos X, ultrasonidos, tomografía computarizada y resonancia magnética, entre otros, soportan DICOM y lo utilizan ampliamente. La creciente utilización de sistemas de adquisición y tratamiento digital de imágenes médicas ha hecho necesaria la adopción de estándares que posibiliten el intercambio de éstas tanto dentro de las propias instituciones como fuera de ellas, es por ello que el Colegio Estadounidense de Radiología (ACR) y la Asociación Nacional de Fabricantes Eléctricos (NEMA) formaron un comité conjunto a principios de 1983 para el desarrollo de un estándar de imágenes médicas. Hoy día ya se cuenta con la versión DICOM 3.0 que nació en 1993, a partir de un rediseño completo de la versión original.

El núcleo de DICOM es un formato de archivo y un protocolo de red [24]:

- **Formato de archivo DICOM:** todas las imágenes médicas se guardan en este formato, y para poder visualizarlas se requiere de programas especializados. Los archivos DICOM contienen más que sólo imágenes; cada archivo DICOM contiene la información del paciente (nombre, ID, sexo y fecha de nacimiento), datos importantes de adquisición (por ejemplo, tipo de equipo utilizado y su configuración).
- **Protocolo de red DICOM:** todas las aplicaciones de imágenes médicas conectadas a la red hospitalaria utilizan el protocolo DICOM para intercambiar información, principalmente imágenes, pero también información de pacientes y procedimientos. El protocolo de red DICOM se utiliza para buscar estudios de imagen en el archivo y restaurar los mismos en la estación de trabajo para poder mostrarlos. También hay comandos de red más avanzados que se utilizan para controlar y seguir el tratamiento,

programar los procedimientos, informar los estados y compartir la carga de trabajo entre los médicos y los dispositivos de imagen.

DICOM utiliza su propia terminología para describir el contexto, los objetos (pacientes, imágenes, reportes, etc.) y sus interrelaciones, descritos mediante modelos de entidad-relación. El primer modelo fue definido para la radiología, pero hoy día son muchas las disciplinas médicas incluidas.

1.1.1. Elementos DICOM

Los elementos DICOM son los componentes básicos del estándar DICOM, se utilizan en los archivos y en el proceso de comunicación en red. Un objeto DICOM está compuesto de elementos o atributos. Cada elemento DICOM tiene una etiqueta (Tag), un tipo de datos denominado VR (valor de representación), longitud (Value Length) y valor (Value Field). A continuación se describe cada uno.

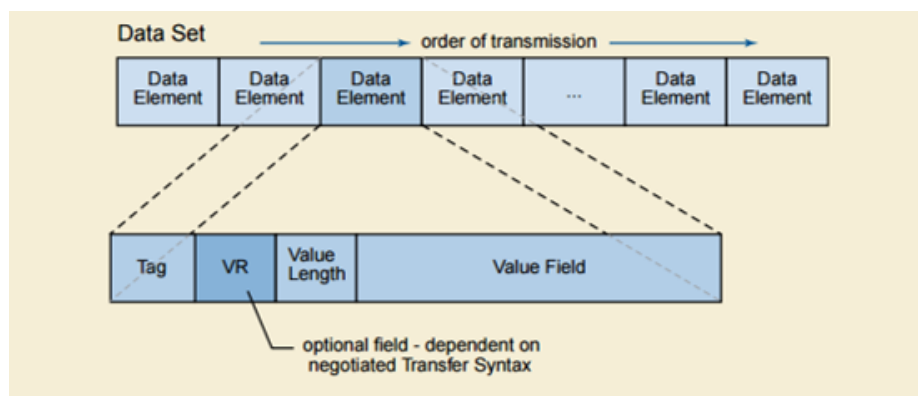


FIGURA 1.3: Representación de la codificación de elementos en un flujo de datos DICOM. Imagen tomada de DICOM PS3.5 2017b-Data Structures and Encoding.

- Tag (etiqueta):** cada elemento DICOM tiene una etiqueta que lo define al igual que sus propiedades, similar a un código de barras. La etiqueta DICOM se compone de dos números cortos llamados *grupo y elemento*. Las etiquetas que están relacionadas entre sí por lo general tienen el mismo grupo.
- VR (valor de representación):** se representa como un código de dos caracteres, y define el tipo de datos del elemento. Puede ser UI para identificador único, US para Unsigned Short, CS para Coded String y OB para Other Byte, es decir, una secuencia de bytes. Debido a que cada elemento tiene una etiqueta, y ésta define implícitamente el VR; por ejemplo, el elemento "Rows" (Tag 0028,0010) es siempre US (Unsigned Short). Esta es la razón por la que el VR suele ser redundante y puede omitirse. Sin embargo, la recomendación es declarar explícitamente el VR al serializar objetos DICOM en archivos o en búferes de red.

- **Value Length (longitud del valor):** debido a que DICOM es un protocolo binario los elementos tienen longitud. La longitud de estos elementos siempre es par; incluso si el valor del elemento es una sola cadena de caracteres como el sexo del paciente (0010,0040) que es "M" para varón, "F" para la hembra u "O" para otro, la longitud del elemento debe ser 2 y el valor será rellenado por un espacio del formato ASCII.

1.1.2. Objetos DICOM

Cada elemento es una pieza de datos con un significado predefinido bien especificado. Existen miles de elementos DICOM, desde los atributos más básicos como el nombre del paciente y la fecha de nacimiento hasta aquellos más esotéricos para estudios avanzados.

En cierto modo, las definiciones de objetos DICOM son similares a aquellas destinadas a la programación orientadas a objetos². La motivación para adherirse a un estándar es permitir la interoperatividad; al detallar las definiciones de objetos de información (IOD's) DICOM permite intercambiar objetos virtuales entre aplicaciones sin saber de antemano nada sobre la aplicación con la que se va a interactuar [10].

1.1.3. Definiciones de objeto de información (Information Objects Definitions, IOD)

Un IOD es una colección de partes de información relacionada, agrupadas en entidades de Información (Information Entities) o atributos. Cada entidad contiene información sobre un único objeto (mundo real) como un paciente, una imagen, etc. Dependiendo del contexto definido por la Clase de Servicio, un IOD consiste en una entidad de información única llamada IOD normalizado (normalized IOD) o una combinación de entidades de información llamada IOD compuesto (composite IOD). Las clases de servicio que llevan a cabo funciones de administración (en su mayor parte cuestiones simples) utilizan IOD's normalizados, aquellas que manejan el flujo de imágenes (estructura compleja de información) utilizan IOD's compuestos.

La relación entre diferentes entidades de información (estructuración) y los IOD's compuestos es descrita en el modelo de información (Information Model) perteneciente a la clase de servicio. Con IOD's normalizados (solo una entidad de información) no hay ninguna necesidad de estructuración. Las relaciones en otras piezas de información están hechas aludiendo a esa información.

²Los lenguajes de programación orientada a objetos (POO) ofrecen medios y herramientas para describir los objetos manipulados por un programa. Más que describir cada objeto individualmente, estos lenguajes proveen una construcción (Clase) que describe a un conjunto de objetos que poseen las mismas propiedades.

Las entidades de información consisten en atributos, léase 1.1.1, describiendo una única parte de información, por ejemplo, el nombre de un paciente. Los atributos que tienen una relación están agrupados en módulos de información de objetos o IOM's (Information Object Modules). Los IOM's están definidos de tal manera que pueden ser usados en más de un IOD. Estos IOM's también tienen la ventaja de que las descripciones semánticas de los atributos descritos pueden ser agrupados juntos.

Dentro de un IOD, los atributos agrupados o individuales pueden ser condicionados por la situación en la que el IOD está siendo usado. Por ejemplo, un análisis utilizando contraste puede almacenar información en un "módulo de contraste/bolus". Los atributos de este módulo están por consiguiente disponibles o no disponibles, dependiendo del uso del contraste. Si se usa, el tipo de clase especificada para los atributos debe ser obedecida (definida como tipo 1C y tipo 2C) [10].

1.1.4. Elementos de servicio (Service Elements)

Los elementos de servicio son las operaciones permitidas en los objetos de información (IOD's) para una Clase SOP (Service Object Pair) definida. El grupo de elementos de servicio pertenece a la Clase SOP y es llamada grupo de servicio (Service Group). El grupo de servicio de una Clase SOP es seleccionado de una lista fija de elementos de servicio de DICOM. Algunos elementos de servicio están proyectados para usarse con IOD's compuestos, otros para uso con IOD's normalizados. Una tercera categoría, medios de almacenamiento (Storage Media) relacionados con elementos de servicio, manejando instancias de clases SOP normalizadas o compuestas como archivos [10].

1.1.5. Modelo DICOM de información de las imágenes

El manejo electrónico de la información requiere un modelo para representar la forma en que la información está estructurada. Esta organización es necesaria para tener instancias uniformes y para hacer posible la descripción de las relaciones entre instancias de forma clara. Un modelo de información de imagen deriva de la forma en que las imágenes se manejan en un servicio médico; las imágenes recogidas de uno u otro aparato son recopiladas en una carpeta perteneciente al paciente correspondiente, y éstas son ordenadas conforme al tipo de examen realizado.

Esto es sólo posible cuando los datos están estructurados de acuerdo al mismo modelo de información. En el estándar DICOM, los cuatro niveles de este modelo de información son: paciente, estudio, serie e imagen.



FIGURA 1.4: Modelo DICOM de información de la imagen. Imagen tomada y modificada de [24].

Nivel paciente

Contiene la identificación e información demográfica del paciente. Debido a que puede existir más de un estudio, el nivel paciente es el nivel más alto. Sin embargo, es de práctica normal usar el nivel estudio para recoger la información manejada por varios sistemas para un único paciente.

Nivel estudio

Un estudio es el resultado de un cierto tipo de examen médico. Todas las actividades en un departamento de imágenes médicas se centran en el manejo correcto del estudio. En general, un estudio puede envolver procedimientos de diferentes máquinas; esto da a lugar a una serie de una o más imágenes, dependiendo del protocolo definido por el examen realizado. Todos los datos son recogidos juntos en el mismo estudio principal. Un paciente puede tener muchos estudios como resultado de otros realizados anteriormente.

Nivel serie

El nivel serie identifica el tipo de aparato que crea las imágenes, la fecha y los detalles del tipo de examen llevado a cabo. Realizar una lista de los términos usados en los diferentes aparatos tiene que ser cuidadosamente considerado. Puede haber palabras que aparentemente signifiquen lo mismo, pero se usan con diferencias en distintos contextos. Las series siempre son una colección de imágenes que provienen de un único aparato. La forma en que las imágenes están agrupadas en series depende del uso médico que se les va a dar [10].

Cuando las adquisiciones en una secuencia tienen relación espacial o temporal, las imágenes resultantes de esta adquisición pueden ser agrupadas en series. Para cada tipo de aparato médico hay reglas definiendo los contenidos que una serie debe describir. Las reglas usadas por un sistema dado son parte de un perfil de sistema en el estatuto de conformidad DICOM.

Nivel imagen

El nivel más bajo del modelo de información. Cada imagen contiene la información de adquisición y posicionamiento al igual que los datos propios de la imagen. Dependiendo del tipo de aparato, el nivel de imagen contiene datos para una sola imagen, dos imágenes (sistema de dos planos) o una colección de imágenes adquiridas en un corto espacio de tiempo (multiframe images). El uso de imágenes multiframe guarda la información duplicada en niveles más altos, pero es sólo posible cuando la relación entre los marcos (frames) pueden ser descritos de una sola manera.

1.1.6. Identificación

Visualizar la información va más allá de sólo ordenar imágenes; la identificación resulta clave, pues es usada para acceder a los datos desde otros sistemas de información. Estos sistemas normalmente usan claves que no necesitan ser interpretadas por seres humanos, pero tienen que ser únicas en el ambiente en el que son usadas.

El mecanismo DICOM que se ha definido para estas identificaciones son los UID's. Cada una de las entidades de información en el modelo tiene su propia UID, excepto para la entidad de información del paciente. La forma en que ésta debe ser identificada se define por otros sistemas de información (fuera del visor DICOM) que tratan con la administración del paciente. En este caso se usa un identificador ID para el paciente [10].

El estándar DICOM identifica la información de un examen médico a nivel de estudio. Cuando este UID se usa de una forma consistente por todos los sistemas involucrados, no es difícil relacionar todas las piezas de información con los datos de la imagen en la instancia DICOM SOP. Sin embargo, esto requiere sincronización entre todos los sistemas involucrados para transferir la clave del sistema. A parte de esta sincronización, los UID's tienen que ser soportados por todos los otros sistemas, no sólo los sistemas involucrados en el manejo de datos de imágenes. Un sistema que genera los UID's del estudio juega un mayor rol para distribuir el UID a otros sistemas involucrados. Normalmente, esto debería hacerse por un Sistema de Información Radiológico (RIS) o por un Sistema de Información de Hospital (HIS). Usar el UID del estudio como vínculo con las partes relacionadas de la información es un aspecto importante para proporcionar un modelo de información DICOM consistente, el cual puede ser expandido a otras partes y no sólo al servicio de imágenes médicas.

1.1.7. Información de la posición

Un ítem de mucha importancia es la información referida al posicionamiento de la imagen respecto al paciente. Depende del equipo médico la forma en que describe la posición relativa de la imagen, usando términos sencillos tales como: anterior, posterior, derecha, izquierda. Se debe asegurar que haya información suficiente suministrada en el encabezado de las imágenes para evitar situaciones ambiguas, sobre todo en cuestiones de derecha e izquierda. En una serie que tiene aspectos tridimensionales o dinámicos, tales como TC o RM, muchos más detalles tienen que ser suministrados sobre la disposición de las imágenes en el espacio relativo al cuerpo del paciente. Esta información permite a sistemas como planificadores de tratamiento de radioterapia usar este posicionamiento tridimensional para el correcto cálculo de dosis.

1.1.8. Extensión de la información

Para el almacenamiento de la información arriba descrita, se definen atributos que se agrupan en IOD's (Information Object Definitions), quienes dan una descripción genérica de las instancias para cada tipo de equipo médico. Sin embargo, no siempre es posible guardar toda la información generada por un equipo en un IOD estándar. Hay casos en los cuales se requiere nuevos campos, que describan correctamente los atributos del equipo o el tipo de técnica empleada. Debe asegurarse que todo aquel que vaya a usar esta información pueda comprenderla correctamente; en consecuencia, estos detalles se deben publicar en el Estatuto de Conformidad (Conformance Statement, CS)³. Si el uso se acepta, la nueva información pasa a formar parte del estándar.

La extensión puede no influenciar la semántica de la información guardada en los atributos estándares, tiene que ser un subconjunto apropiado, compatible con el IOD del que deriva. En otros casos, el equipo de un vendedor único puede añadir información para ser usada sólo en la combinación particular de sistemas o sólo por el mismo sistema que ha generado los datos. En esta situación no existen detalles sobre la información que debe ser publicada en el Estatuto de Conformidad; no hay intención por otras partes de usar esta información adicional [10]. Para permitir la extensión de información, DICOM ha definido dos tipos de atributos: estándar y privados.

Los primeros se usan para codificar los atributos descritos en el estándar IOD. Los segundos definen atributos o usan atributos estandarizados no pertenecientes al IOD de una clase SOP específica, no puede seguir llamándose clase estándar SOP y puede ser de los siguientes tipos:

- **Clase SOP extendida:** cuando los atributos adicionales no cambian el uso de la clase SOP, pero tiene características que van más allá de las básicas,

³Documento formal que define una implementación específica del estándar DICOM en un producto (por ejemplo, impresora de placas, equipo de adquisición de RM, estación de trabajo). Éste debe cubrir todas las capacidades DICOM del producto, cada fabricante debe escribir su DICOM CS, y suele estar en su página web.

se puede hablar de un súper conjunto; se pueden ignorar y la imagen puede ser manejada según la clase SOP estándar. Una clase SOP extendida usa el mismo UID que la clase SOP estándar y las diferencias entre las dos clases se muestran en el Estatuto de Conformidad.

- **Clase SOP especializada:** cuando las adiciones cumplen con el modelo de información, pero la clase ya no es un súper conjunto, como consecuencia el UID de la clase SOP estándar puede no ser usado; se debe usar un UID privado para esta clase SOP. Los socios que manejan las instancias SOP conocen el UID privado y pueden manejar la información. Otros no pueden aceptar la clase SOP durante la negociación para la transferencia de la información, cuando se abre un archivo DICOM desde algún medio.
- **Clase SOP privadas:** no siguen el modelo de información DICOM y se usan en un contexto completamente privado. Usan mecanismos proporcionados por DICOM para transferir la información, estas clases SOP privadas usan UID's privados para prevenir usos incorrectos de la información.

Si alguna de las tres clases SOP arriba mencionadas se definen con la intención de llegar a ser parte del estándar DICOM, los detalles se publican en el Estatuto de Conformidad. De otra forma, sólo se usan en un ambiente cerrado [10].

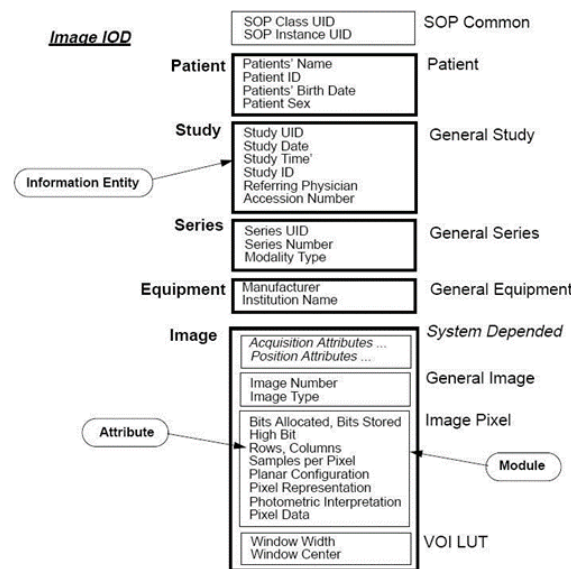


FIGURA 1.5: Atributos básicos de las instancias de imagen SOP. Imagen tomada de [24].

1.1.9. Tipos de imágenes

DICOM define un número de tipos de clases de imágenes SOP, dependiendo del equipo médico que crea los datos. Cada tipo tiene su propio IOD para

añadir información específica del dispositivo a la instancia de la imagen SOP. Todas las instancias de las imágenes SOP comparten una mínima cantidad de información que permite a una aplicación visualizadora manejar las imágenes independientemente de su tipo. El conjunto mínimo de atributos requeridos para una instancia de imagen SOP son los siguientes [10]:

- Atributos identificadores: UID de clase SOP, UID de la instancia del estudio, UID de la instancia de la serie y UID de la instancia de la imagen.
- Tipo de equipo generador de las imágenes.
- Descripción de la matriz de píxeles: resolución, filas, columnas.
- Interpretación del valor del pixel: interpretación fotométrica.
- Codificación de los píxeles: bits asignados, bits almacenados, bit alto, representación de pixel, configuración plana.
- Matriz de píxeles: datos de pixel.

Si se añade más información, al menos para los tres primeros niveles del modelo, la instancia SOP se hará más comprensible. Los atributos que identifican la instancia SOP y permiten que la imagen sea visualizada con ajustes correctos de ventana son:

- Nivel paciente: nombre, ID, fecha de nacimiento, sexo.
- Nivel estudio: fecha del estudio, hora, nombre del médico, ID del estudio, número de acceso.
- Nivel serie: número de serie, fabricante, nombre de la institución.
- Nivel imagen: número de imagen, tipo de imagen, y dentro de este nivel también se puede definir los ajustes de presentación: ancho de ventana y centro de ventana.

Los atributos arriba listados son en la mayoría de los casos atributos del tipo 2 (deben ser suministrados, pero pueden faltar) o del tipo 3 (opcionales).

Capítulo 2

Aspectos teóricos de la resonancia magnética

2.1. Producción de la magnetización

El fenómeno del magnetismo tiene su origen en el movimiento de partículas cargadas eléctricamente. La magnetización se refiere al fenómeno producido por la orientación no aleatoria del campo magnético de los átomos. Los núcleos atómicos poseen un pequeño momento o campo magnético, este magnetismo nuclear tiene su origen en el espín nuclear y el momento angular asociado a él y se encuentra relacionado con el número atómico y másico del átomo.

La resonancia magnética (RM) está basada en la interacción entre un campo magnético externo aplicado y el espín nuclear de los átomos. Cada espín tiene asociado un momento angular, que representa una de las propiedades intrínsecas de los átomos y su valor depende de la composición específica del mismo. Cada elemento en la tabla periódica excepto el argón y el cerio tienen al menos un isótopo natural que posee espín [4]; por tanto, en principio cualquier elemento podría ser examinado usando RM.

Los átomos clásicamente están conformado por tres partículas fundamentales: protones (carga positiva), neutrones (sin carga) y electrones (con carga negativa). Las características químicas y físicas de estos elementos dependerán del número de cada una de estas partículas. El número atómico da cuenta del número de protones en el núcleo, y es el criterio principal para diferenciar un elemento de otro, pues todos los átomos de un mismo elemento poseen igual número atómico. El peso atómico es la suma del número de protones y neutrones, definiéndose como isótopos aquellos átomos con igual número atómico y diferente peso atómico.

Una tercera propiedad de los átomos es el espín o más específicamente *momento angular intrínseco del espín* (I). El núcleo puede considerarse como una partícula que está rotando constantemente alrededor de un eje a una tasa o frecuencia constante, siendo este eje perpendicular a la dirección de rotación. En la naturaleza el espín sólo puede tomar valores discretos, es decir está cuantizado. Hay tres grupos de valores: cero, valores racionales múltiplos de $1/2$ y

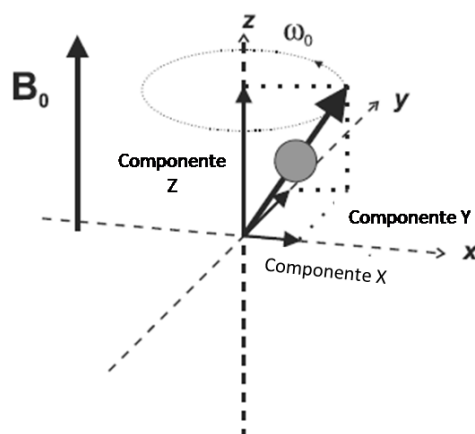


FIGURA 2.1: Dentro de un campo magnético externo un protón precesa alrededor de éste. El eje de precesión es paralelo al campo magnético \vec{B}_0 . La componente Z de este movimiento es la componente de interés, pues ésta no cambia en magnitud ni sentido cuando el protón precesa. Imagen tomada y adaptada de [4], capítulo 1, página 5.

valores enteros. Un núcleo posee espín $I=0$ si su peso atómico y número atómico son par; tales átomos no interactúan con campos magnéticos externos y por tanto no pueden ser estudiados mediante RM. Núcleos con valores de I enteros (1,2,3,...) son aquellos que poseen peso atómico par y número atómico impar. Por último, aquellos núcleos con peso atómico impar poseen espín de la forma $1/2, 3/2, 5/2$, y así. En la tabla 2.1 se detallan algunas propiedades de átomos que son de interés en RM.

El ^1H es una elección natural para estudiar el fenómeno de la RM, además de ser el isótopo más abundante del hidrógeno, posee una elevada respuesta a campos magnéticos externos y además se encuentra abundantemente en el agua y grasa, principales elementos del cuerpo humano.

Además del espín, un núcleo posee un campo magnético local o momento magnético, que es paralelo al eje de rotación de éste. En general, dentro un volumen arbitrario de tejido existen millones de átomos de hidrógeno, cada uno con un momento, sin embargo tales átomos se encuentran aleatoriamente dispuestos de manera que la suma de todos ellos es cero, es decir, no hay magnetización neta.

La situación se torna diferente si este volumen es colocado dentro de un campo magnético \vec{B} , los átomos de manera individual comienzan a precesar alrededor de \vec{B} con una tasa constante. Las componentes transversales (perpendiculares a \vec{B}) de estos vectores magnetización varían con el tiempo, permaneciendo constante la componente paralela al campo. La frecuencia de precesión es proporcional a la intensidad del campo magnético y está determinada

CUADRO 2.1: Constantes de importancia en RM para algunos átomos de interés biológico.

Elemento	Composición nuclear		Espín nuclear, I	Constante giromagnética β (MHz T ⁻¹)	Abundancia natural (%)	ω a 1.5 T (MHz)
	Protones	Neutrones				
¹ H	1	0	1/2	42.5774	99.985	63.8646
² H	1	1	1	6.53896	0.015	9.8036
³ He	2	1	1/2	32.436	0.000138	48.6540
⁶ Li	3	3	1	6.26613	7.5	9.39919
⁷ Li	3	4	3/2	16.5483	92.5	24.8224
¹² C	6	6	0	0	98.90	0
¹³ C	6	7	1/2	10.7084	1.10	16.0621
¹⁴ N	7	7	1	3.07770	99.634	4.6164
¹⁵ N	7	8	1/2	4.3173	0.366	6.4759
¹⁶ O	8	8	0	0	99.762	0
¹⁷ O	8	9	5/2	5.7743	0.038	8.6614
¹⁹ F	9	10	1/2	40.0776	100	60.1164
²³ Na	11	12	3/2	11.2686	100	16.9029
³¹ P	15	16	1/2	17.2514	100	25.8771
¹²⁹ Xe	54	75	1/2	11.8604	26.4	17.7906

Fuente: Tomada y adaptada de [4], capítulo 1, página 3.

por la ecuación de Larmor:

$$\omega_0 = \gamma B_0 / 2\pi \quad (2.1)$$

donde ω_0 es la frecuencia de Larmor en mega hertz (MHz), B_0 es la intensidad del campo magnético en Tesla (T) que los átomos experimentan y γ es una constante conocida como relación giromagnética en s⁻¹ T⁻¹. Ver tabla 2.1. Bajo la acción de este campo externo \vec{B} no todos los momentos magnéticos se alinean paralelamente a éste, unos los harán de manera antiparalela. La orientación paralela al campo conocida como “spin up” posee menor energía que la antiparalela “spin down”. Para un conjunto cualquiera de átomos, la mayoría estará en un estado “up” y unos pocos en “down”, la proporción entre ellos está determinada por una distribución de Boltzmann:

$$N_{\text{upper}}/N_{\text{lower}} = e^{-\Delta E/kT} \quad (2.2)$$

donde N_{upper} y N_{lower} son el número de protones en un estado de mayor y menor energía respectivamente, y k la constante de Boltzmann. Esta diferencia de energía es proporcional a la intensidad de \vec{B} y se conoce como efecto Zeeman, [12]. Para una colección de electrones en tejido humano, con una temperatura de 310 K a 1.5 T la relación es de 1:10⁶; esta diferencia ocasiona la existencia de un vector neto de magnetización \vec{M}_0 proporcional a \vec{B} :

$$\vec{M}_0 = \chi \vec{B}_0 \quad (2.3)$$

donde χ se define como la susceptibilidad magnética. Esta configuración alineada con el campo magnético, sin componentes transversales será la configuración de equilibrio a la cual los protones tratarán de retornar si son perturbados.

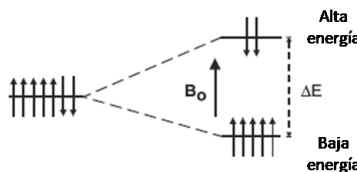


FIGURA 2.2: Diagrama Zeeman. En ausencia de campo magnético externo (lado izquierdo), no hay alineación preferencial para los protones. Cuando un campo magnético \vec{B}_0 es aplicado (lado derecho), los espines se alinean en la dirección de éste, los antiparalelos tendrán mayor energía que los paralelos. Debido a que hay mayor cantidad de protones en estado de menor energía, habrá una diferencia de energía ΔE proporcional a \vec{B}_0 . Imagen tomada y adaptada de [4], capítulo 1, página 7.

2.2. Resonancia magnética

La resonancia magnética está basada en la manipulación de \vec{M}_0 , esto involucra la aplicación de breves pulsos de radiofrecuencia, estos pulsos de excitación contienen un rango amplio de frecuencias o ancho de banda, de las cuales los protones absorben aquellas que corresponden a la frecuencia de Larmor, ecuación (2.1).

Cuando un átomo es sometido a un pulso con la frecuencia correcta (ω_0), éste será excitado de un nivel bajo de energía a un estado superior, al mismo tiempo aquellos átomos en un nivel de energía más alto liberarán su energía para llegar al equilibrio (paralelo al campo magnético). Esta diferencia de energía (ΔE) entre estos dos niveles es proporcional a ω_0 y por tanto B_0 :

$$\Delta E = \hbar\omega_0 \quad (2.4)$$

esta absorción cuantizada de energía es conocida como *resonancia magnética* y la frecuencia de esta energía *frecuencia de resonancia*, [4].

La absorción del pulso de radiofrecuencia origina que \vec{M}_0 gire fuera de su orientación de equilibrio, siendo ésta perpendicular a \vec{B}_0 y \vec{B}_1 . Cuando el pulso es apagado, los protones retornan inmediatamente a su orientación de equilibrio inicial emitiendo una señal de frecuencia ω_0 que puede ser medida.

El modelo clásico de momento magnético no puede explicar muchas de las características del fenómeno de RM, en 1.946 F. Bloch dio a conocer una serie de ecuaciones que describen la dinámica de la magnetización nuclear.

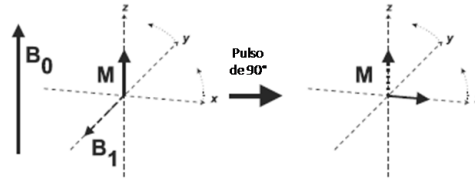


FIGURA 2.3: Modelo de absorción macroscópico. En un marco de referencia rotante, un pulso de radiofrecuencia es emitido con una frecuencia de resonancia ω_0 . Los protones absorben esta energía haciendo que \vec{M} rote al plano transversal. Imagen tomada y adaptada de [4], capítulo 2, página 13.

En equilibrio térmico \vec{M} está orientado en la dirección de un campo magnético externo \vec{B}_0 , Bloch propuso que ese equilibrio es establecido debido a dos procesos que dominan la dinámica de \vec{M} : perturbaciones térmicas e interacciones internucleares, [12]. En el modelo de Bloch, son las perturbaciones térmicas quienes causan la relajación de la magnetización longitudinal M_z (asumiendo que el eje z es tomado en la dirección de \vec{B}) a su estado de equilibrio, en tanto que las interacciones entre núcleos causan el decaimiento de la magnetización transversal $M_{tr} = \{M_x, M_y\}$. De acuerdo a [12] el decaimiento de M_z está descrito por la ecuación:

$$dM_z/dt = (M_0 - M_z)/T_1 \quad (2.5)$$

donde T_1 es una constante conocida como *tiempo de relajación espín-red* o *tiempo de relajación longitudinal*.

En un sistema de núcleos idénticos colocados en un campo magnético uniforme, los momentos nucleares precesarán a la misma frecuencia de Larmor; en realidad distintos momentos angulares precesarán a frecuencias de Larmor ligeramente diferentes como resultado de interacciones magnéticas entre núcleos vecinos. La presencia de estos pequeños campos magnéticos creados por los núcleos o por sus electrones originan desfase de los espines nucleares, esto resulta en un decaimiento exponencial de M_{tr} que ocurre con una constante de tiempo característica T_2 conocida como *tiempo de relajación espín-espín* o *tiempo de relajación transversal*. El comportamiento de M_{tr} está descrito por las siguientes ecuaciones:

$$\begin{aligned} dM_x/dt &= -M_x/T_2 + \gamma M_y B_0 \\ dM_y/dt &= -M_y/T_2 + \gamma M_x B_0 \end{aligned} \quad (2.6)$$

las ecuaciones (2.5) y (2.6) son conocidas como ecuaciones de Bloch, cuya solución según [12] para M_x y M_y son:

$$\begin{aligned} M_x &= e^{(-t/T_2)} [M_x(0) \cos(\omega_0 t) + M_y(0) \sin(\omega_0 t)] \\ M_y &= e^{(-t/T_2)} [M_x(0) \sin(\omega_0 t) + M_y(0) \cos(\omega_0 t)] \end{aligned} \quad (2.7)$$

donde $\omega_0 = \gamma B_0$, $M_x(0)$ y $M_y(0)$ son los valores iniciales de las componentes de \vec{M}_{tr} , pudiendo reescribirse como:

$$\vec{M}_{xy} = M_x + jM_y \quad (2.8)$$

esta ecuación describe tanto el tiempo de relajación espín-espín como la precesión de la magnetización transversal alrededor de \vec{B}_0 . Puede apreciarse mediante estas ecuaciones que tanto T_2 como T_1 dependen de las propiedades de los núcleos, medio circundante y la intensidad del campo. En general $T_2 \leq T_1$.

Según [12], la ecuación de Bloch puede ser modificada para tomar en cuenta la presencia de un campo magnético oscilante \vec{B}_1 , mucho más pequeño que \vec{B}_0 :

$$\frac{d\vec{M}}{dt} = \gamma \vec{M} \times (B_0 \vec{k} + \vec{B}_1) - \frac{\vec{M}_{tr}}{T_2} - \frac{M_z - M_0}{T_1} \vec{k} \quad (2.9)$$

La señal captada o fuerza electromotriz inducida en una antena colocada en el tejido o muestra a analizar según [12] está dada por:

$$fem = - \int \frac{B_1}{I_c} \frac{\partial M}{\partial t} dV \quad (2.10)$$

en esta ecuación B_1/I_c es el campo magnético producido por unidad de corriente en la antena. Esta señal es más comúnmente conocida como **FID (free induction decay)**, y puede ser convenientemente analizada a través de la transformada de Fourier. Asumiendo que la adquisición de la señal comienza en el tiempo $t = 0$, se puede escribir como:

$$S(\omega) = \int_0^{\infty} K e^{-t/T_2 + j\varphi} e^{j\omega t} dt, \text{ con } K \text{ una constante real.} \quad (2.11)$$

2.3. Desplazamiento químico (chemical shift)

En un tejido humano, el grueso de la señal de RM proviene de dos fuentes: agua y grasa. El agua posee dos átomos de hidrógeno unidos a un átomo de oxígeno, mientras que la grasa tiene muchos átomos de carbono ligados en largas estructuras (típicamente de 10-18 átomos). Debido a la diferencia del

entorno molecular, un protón del agua experimenta un campo magnético local distinto al protón de la grasa. Esta diferencia local es conocida como *desplazamiento químico*, y es proporcional a la intensidad del campo magnético externo:

$$B_i = B_0(1 - \sigma_i) \quad (2.12)$$

donde σ_i es el término de “apantallamiento” para el protón i . El desplazamiento químico produce diferentes frecuencias de resonancia para los protones del agua y de la grasa, pero debido a que σ es pequeño ($\sim 10^{-4} - 10^{-6}$), estas diferencias de frecuencia también lo son [4]. En la práctica se usa esta diferencia relativa en lugar del valor absoluto. Una manera común de expresar esta diferencia es la unidad adimensional de partes por millón (ppm), la cual es la frecuencia de resonancia del protón de interés relativa a una frecuencia de referencia:

$$\omega_i = \frac{(\omega_i - \omega_{\text{ref}})}{\omega_{\text{ref}}} \quad (2.13)$$

La principal ventaja de la escala ppm es que las diferencias en frecuencia son independientes de B_0 . Para el agua y la grasa el desplazamiento químico para cualquier intensidad de campo magnético es de aproximadamente 3.5 ppm.

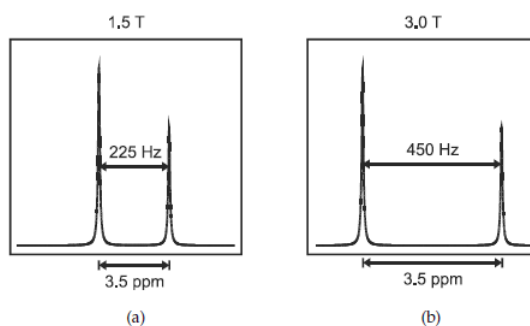


FIGURA 2.4: Espectro del agua y la grasa para campos magnéticos de 1.5 T y 3.0 T. Las frecuencias de resonancia para el agua y la grasa están separadas aproximadamente 3.5 ppm, lo que corresponde a una diferencia absoluta en frecuencia de 220 Hz para 1.5 T (a) o 450 Hz para campos de 3.0 T (b). Imagen tomada y adaptada de [4], capítulo 2, página 17.

2.4. Tiempos de relajación

Relajación es el proceso por el cual los protones liberan la energía absorbida del pulso de radiofrecuencia, provee el mecanismo primordial para el contraste de las imágenes obtenidas en RM. Como se mencionó en la sección 2.2 los átomos absorben esta energía sólo cuando poseen la frecuencia correcta; aunque el proceso ocurre de manera individual para cada protón, la medición de los tiempos de relajación son un promedio estadístico.

2.5. Tiempo de relajación T_1

El tiempo de relajación T_1 es el tiempo requerido para que la componente longitudinal de \vec{M} retorne al 63 % de su valor original después de un pulso. El retorno de la magnetización sigue un proceso de crecimiento exponencial, con T_1 como la constante de tiempo de este proceso:

$$\vec{M}(\tau) = \vec{M}_0 \left[1 - e^{(-\tau/T_1)} \right] \quad (2.14)$$

donde τ es el tiempo transcurrido después del pulso. Después de transcurridos tres veces el tiempo T_1 , \vec{M} habrá retornado al 95 % de su valor previo al pulso de excitación, M_0 .

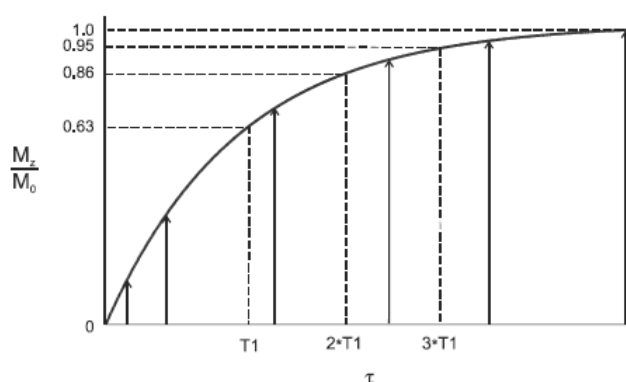


FIGURA 2.5: Curva de T_1 . Después de un pulso de 90° , no hay magnetización longitudinal; luego de un corto tiempo, la magnetización longitudinal comienza a crecer de forma exponencial, cuya constante de tiempo es T_1 y es igual al tiempo que tarda la magnetización longitudinal en alcanzar el 63 % de su valor original. Imagen tomada y adaptada de [4], capítulo 3, página 22.

2.6. Tiempo de relajación T_2 y T_2^*

El tiempo de relajación T_2 , es el tiempo requerido para que la componente transversal de \vec{M} sea el 37 % de su valor inicial. La absorción del pulso de radiofrecuencia originará que \vec{M}_0 rote enteramente en el plano transversal, cuando el pulso finaliza los protones liberan su energía y se reorientan a lo largo de \vec{B}_0 , produciendo la señal FID descrita en la ecuación (2.10) y el decaimiento de la magnetización transversal a cero.

Ya que los protones a nivel local no experimentan un campo magnético 100 % uniforme u homogéneo, debido a interacciones moleculares con los átomos vecinos, imperfecciones en la fabricación de los imanes, diferencias en la susceptibilidad magnética de tejidos adyacentes, la precesión de éstos no es exactamente ω_0 y se produce además un desfase entre ellos, por ende se puede hablar de un *tiempo de relajación total* T_2 que toma en cuenta todos estos

aspectos:

$$\frac{1}{T_2^*} = \frac{1}{T_2} + \frac{1}{T_{2M}} + \frac{1}{T_{2MS}} \quad (2.15)$$

con T_{2M} como el tiempo de desfase debido a heterogeneidades en el campo y T_{2MS} es el tiempo de desfase debido a la diferencias de susceptibilidad magnética. El decaimiento de la magnetización transversal luego de un pulso de radiofrecuencia de 90° sigue un proceso exponencial, cuya constante de tiempo es T_2^* en lugar de T_2 :

$$\vec{M}_{XY}(t) = \vec{M}_{XY_{\max}} e^{(-t/T_2^*)} \quad (2.16)$$

donde $\vec{M}_{XY_{\max}}$ es la magnetización transversal inmediatamente después del pulso de excitación, para la mayoría de tejidos o líquidos, T_{2M} es el factor de peso para determinar T_2^* , en tanto que para tejidos con depósitos importantes de hierro o cavidades de aire, T_{2MS} predomina.

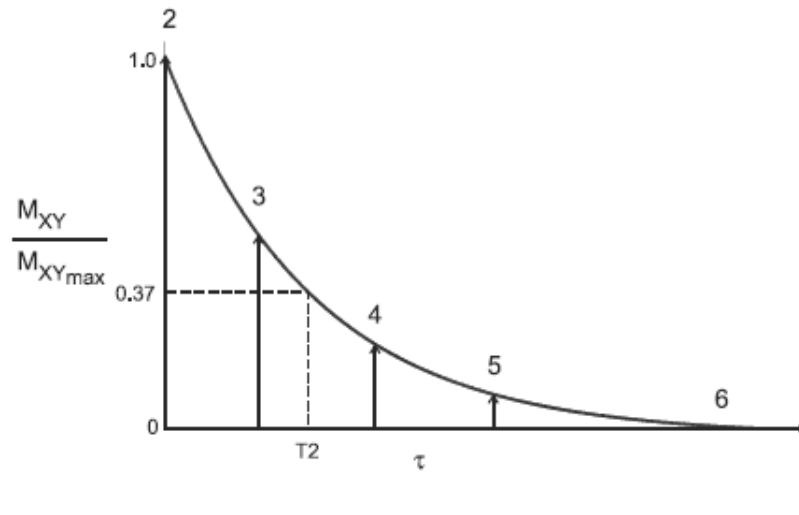


FIGURA 2.6: Representación gráfica de M_{XY} en función del tiempo. El cambio de $M_{XY}/M_{XY_{\max}}$ con el tiempo sigue un decaimiento exponencial. La constante de tiempo para este proceso es T_2 y corresponde al tiempo en el que M_{XY} ha decaído 37% de su valor original. Imagen tomada y adaptada de [4], capítulo 3, página 28.

2.7. Contraste en imágenes de resonancia magnética

En radiología, el contraste se refiere a la diferencia fraccional en densidad óptica del brillo entre dos regiones de una imagen, es decir define la posibilidad de distinguir entre dos o más estructuras llevándolas a escalas de grises, siendo el color negro la señal menos intensa y el color blanco la más intensa.

En RM el contraste puede alterarse a conveniencia básicamente usando las propiedades intrínsecas de los elementos, es decir, T_1 y T_2 . Esto se conoce como *potenciación o ponderación*, y se refiere a la escogencia adecuada de TE

y TR para favorecer el peso que tienen T_1 y T_2 en la formación de la señal. Así, el TE determinará el momento en que se mide la señal sobre la curva de decaimiento de T_2 ; para TE cortos en relación con el T_2 de los tejidos en estudio, menos ponderada en T_2 será la señal; en tanto que para TE largos más ponderada en T_2 será. El TR determinará el nivel de crecimiento de la magnetización longitudinal, y por tanto el nivel máximo inicial a partir del cual la señal disminuirá al inicio de cada ciclo; si TR es largo en relación con el T_1 de los tejidos en estudio la señal crece hasta su nivel máximo y menos ponderada en T_1 será. Para TR cortos, el crecimiento de la magnetización longitudinal se interrumpe y mayor ponderación en T_1 tendrá. Existe una tercera secuencia “intermedia” llamada densidad protónica cuyo nivel de contraste se ve afectado por el número o cantidad de protones en el tejido, se realiza con un TR largo y un TE corto. Resumiendo, una imagen en RM puede obtenerse ponderando o potenciando la contribución T_1 y T_2 en la generación de la señal como:

1. Potenciación en T_2

- TR largo (~2000 ms) para que la relajación T_1 se haya completado y no influya en la señal de la imagen.
- TE largo (~120 ms) para que la imagen refleje las diferencias en T_2 . Cuanto más largo sea T_2 en el tejido, mayor será su intensidad (más blanca).

2. Potenciación en T_1

- TR corto (~600 ms) para resaltar diferencias en la señal de relajación T_1 en los tejidos.
- TE corto (~40 ms) para evitar manifestaciones de T_2 . Cuanto más corto sea T_1 en el tejido, mayor será su intensidad.

3. Potenciación en densidad protónica (DP)

- TR largo (~2000 ms) para que la relajación longitudinal alcance su máximo y no influya en la señal.
- TE debe ser lo más corto posible (10-25 ms) para que las diferencias en señal debidas a T_2 sean mínimas.

Los tiempos de relajación T_1 y T_2 no pueden modificarse directamente pues son propios de cada tejido o elemento, no obstante muchos de los parámetros de una secuencia de pulso pueden ser modificados por el usuario a través del software, teniendo en cuenta siempre tres criterios generales: tiempo de escaneo aceptable, resolución espacial adecuada y contraste suficiente entre los diferentes tejidos y el ruido de fondo. Los parámetros (ajustables por el usuario) que afectan la calidad de las imágenes, y por tanto, el contraste, pueden clasificarse en intrínsecos y extrínsecos.

Los parámetros intrínsecos modifican la señal producida por un elemento de volumen del tejido (vóxel), están relacionados con las características propias del tejido y afectan sólo la señal producida por la porción de ese tejido en

particular. Los parámetros extrínsecos influyen los mecanismos de recolección de la data, afectan típicamente la resolución espacial y los niveles de ruido en la imagen final [4].

2.7.1. Parámetros intrínsecos

Tiempo de repetición, TR: medido en ms, es el tiempo entre sucesivos pulsos de radiofrecuencia aplicados a un volumen de tejido, junto con el ángulo de excitación determinan el peso de la contribución de T_1 en el contraste de la imagen. TR largos permiten mayor tiempo para que la energía suministrada por el pulso sea disipada, produciendo imágenes con menos contribución de T_1 .

Tiempo de eco, TE: medido en ms, es el tiempo transcurrido entre el pulso de excitación y la máxima señal detectada; determina la contribución de T_2 en la imagen. TE largos permiten que los protones se desfasen favoreciendo la señal de T_2 detectada.

Tiempo de inversión, TI: medido en ms, es el tiempo transcurrido entre un pulso de 180° y el pulso de excitación de la imagen.

Longitud del tren de ecos (factor turbo): es el número de ecos medidos luego de un pulso de excitación que son usados para crear la imagen.

Espaciamento entre ecos: medido en ms, es el tiempo entre cada eco de una cadena de ecos.

Ángulo de excitación (flip angle): es el ángulo de rotación fuera del equilibrio que \vec{M} experimenta después de la absorción de energía. El ángulo de Ernst es el ángulo de excitación que produce la señal máxima de un tejido para un TR determinado:

$$\cos(\alpha_E) = e^{-TR/T_1} \quad (2.17)$$

2.7.2. Parámetros extrínsecos

Grosor del corte, TH: medido en mm, es la cantidad de tejido en la dirección de selección que absorbe la energía de radiofrecuencia y genera la señal.

Espacio entre cortes: medido en mm, es el espacio entre cortes adyacentes; puede ser expresado como una fracción de TH. Permite controlar el volumen total de la imagen incrementando o reduciendo el espacio entre ellos.

Número de particiones, N_{PART} : es usado en estudios 3D y corresponde al número de cortes en los cuales el volumen es dividido.

Campo de visión, FOV: medido en mm^2 , especifica el área del cual la señal es obtenida. Reducir el FOV aumenta la resolución espacial, lo que disminuye el tamaño de los vóxeles a expensas de la relación señal-ruido (S/N o signal-to-noise ratio).

Matriz de adquisición (N_{PE} , N_{RO}): define el tamaño de la grilla para la data cruda, consiste de dos números: uno especifica la codificación de fases (N_{PE}) y el otro especifica el número de puntos de muestreo de datos (N_{RO}). La matriz de adquisición divide al FOV en pequeñas áreas individuales que junto con TH definen el tamaño del vóxel. El incremento de la resolución espacial puede obtenerse usando grandes matrices de adquisición para producir vóxeles pequeños.

Matriz de imagen: consiste en el número de filas y columnas de una imagen. Por lo general con matrices cuadradas.

Número de pulsos de excitación (N_{EX} ó N_{SA}): es el número de veces que la señal de un corte para una amplitud de codificación de fase dada se mide y se suma al promedio de la señal.

Ancho de banda del receptor, BW_{REC} : medido en Hz, es la máxima frecuencia que puede ser realmente digitalizada; depende de N_{RO} y del tiempo de muestreo.

2.8. Artefactos en imágenes de resonancia magnética

Son intensidades de la señal asociadas a falsas estructuras que aparecen en la imagen y que no corresponden a la distribución espacial de los tejidos del corte. Su presencia hace que la imagen aparezca distorsionada, sea de mala calidad o contenga elementos que pueden dificultar su interpretación o conducir a un diagnóstico erróneo.

2.8.1. Artefactos relacionados con el sistema de obtención de imágenes

Doblamiento, repliegue o aliasing

Se produce cuando el tamaño del objeto examinado es mayor que el FOV utilizado. El resultado es la superposición de aquella porción del objeto que se extiende más allá del FOV en el lado opuesto de la imagen. La causa es un muestreo insuficiente de la señal. Este artefacto puede ocurrir en la dirección de codificación de frecuencias, en la dirección de codificación de fase, en las técnicas 3D o en la dirección de selección de corte [5]. Se puede eliminar de diferentes maneras:

- Revisando la orientación de los ejes de codificación de fase y de frecuencia.

- Aumento del FOV.
- Empleo de antena de superficie.
- Doblando el muestreo de señal.

Susceptibilidad magnética

Aparece en las regiones en las que se encuentran yuxtapuestos tejidos con susceptibilidades magnéticas muy distintas, por ejemplo aire-tejido, hueso-tejido, etc. Es frecuente que aparezca en las estructuras aéreas del cráneo (senos y celdas mastoideas), en la nasofaringe, en los pulmones, entre otros.

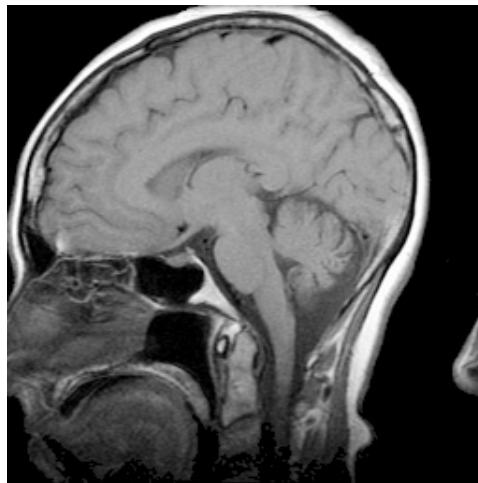


FIGURA 2.7: En la imagen, la nariz se extiende por fuera del FOV sobre la izquierda, y su posición en la imagen está enroscada apareciendo del lado derecho. En términos de frecuencia y tasa de digitalización, la nariz se ubica en una posición que posee una frecuencia de resonancia mayor que la tasa de digitalización. Imagen tomada de <https://www.cis.rit.edu/htbooks/mri/chap-11/k10-1.htm>.

Desplazamiento químico

Se debe a la diferencia en la frecuencia de resonancia de los protones situados en entornos químicos distintos como son el agua y la grasa, sección 2.3. Se manifiesta como una línea clara en el lugar donde las señales grasa-agua se superponen y por una línea negra donde se separan. Son frecuentes en las regiones anatómicas donde existe una interfase entre un tejido graso y otro acuoso, por ejemplo, a nivel de los discos y cuerpos vertebrales, en el ojo, en el abdomen a la altura del bazo, riñones y en las imágenes cardíacas. Para evitarlos se debe aumentar la potencia de los gradientes.

2.8.2. Artefactos relacionados con el paciente

Metálicos

La presencia de materiales ferromagnéticos en la región a explorar da lugar a distorsiones locales del campo magnético, cuyas consecuencias es una zona sin señal con un refuerzo periférico de la señal y una deformación característica de la imagen. Por tanto se debe estar atento a la presencia de cuerpos extraños metálicos dentro del cuerpo.

Debidos al movimiento

El movimiento es una de las principales fuentes de artefactos en RM. Cualquier tipo de movimiento que se produzca durante el proceso de adquisición de la señal causará una pérdida de intensidad y nitidez en la imagen. Si el movimiento es periódico, aparecerán falsas imágenes o fantasmas que se repetirán a intervalos regulares a lo largo del FOV en la dirección de codificación de fase. Los fantasmas vienen a ser réplicas más o menos intensas de las estructuras anatómicas o tejido que se han movido y que aparecen en zonas que no corresponden a la localización real de las estructuras que los originan. Según su localización puede enmascarar o simular lesiones.

2.8.3. Artefactos de Gibbs

Aparecen como bandas de aumento y disminución de la intensidad de la señal, paralelas a las interfases entre tejidos de intensidades distintas situados en la dirección de fase. Esto es debido a un error en la lectura de la señal por adquirir un número insuficiente de datos. Se corrigen empleando más tiempo en la adquisición de la imagen.

2.9. Agentes de contraste en resonancia

El diagnóstico radiológico en las imágenes obtenidas con RM se basa en la diferencia de la intensidad de señal de los tejidos, tanto normales como patológicos. La intensidad de señal de los tejidos en las imágenes de RM es el resultado de la interacción de múltiples factores, que incluyen las propiedades intrínsecas de los mismos, como los tiempos de relajación T_1 , T_2 , la densidad protónica, y los relacionados con el equipo, como la intensidad de campo utilizada o las secuencias de pulso. Los tiempos de relajación de los tejidos normales y patológicos se solapan, limitando la capacidad de la RM para detectar y caracterizar diferencias entre ellos. Una solución para paliar esta limitación es el uso de medios de contraste que alteran los tiempos de relajación de los tejidos, y por ende, modifican la intensidad de su señal. De acuerdo a su comportamiento ante el campo magnético pueden clasificarse en:

Paramagnéticos: el paramagnetismo tiene lugar en los átomos que tienen electrones impares. Estos átomos, sometidos a un campo magnético externo, muestran una red de magnetización significativa, debido a la orientación preferencial de los momentos del dipolo paramagnético paralelos al campo magnético aplicado; su magnitud es proporcional a la magnitud del campo magnético externo. Los subgrupos químicos más importantes de compuestos paramagnéticos son los iones metálicos, como Mn^{2+} y Fe^{3+} y los elementos lantánidos, como el gadolinio¹ (Gd) y el disprosio (Dy). El gadolinio es una de las sustancias paramagnéticas más fuertes debido a sus 7 electrones impares [15].

Superparamagnetismo: El superparamagnetismo está inducido por las partículas ferromagnéticas más pequeñas que tienen un único dominio magnético. En un campo magnético externo, estas partículas muestran una curva de magnetización como la de los agentes paramagnéticos, pero con una respuesta mucho más fuerte y con efectos de saturación. Los medios de contraste superparamagnéticos son básicamente partículas de óxido de hierro pequeñas o ultrapequeñas que acortan principalmente el tiempo de relajación T_2 [15]. A este grupo pertenecen los SPIO, USPIO y los MION.

SPIO: (small superparamagnetic iron oxide), son los de mayor tamaño con un diámetro entre 50 y 200 nm. El efecto es más acentuado en imágenes potenciadas en T_2 que en T_1 .

USPIO: (ultrasmall superparamagnetic iron oxide), partículas con un diámetro inferior a 50 nm. Reducen tanto el efecto en T_2 como en T_1 .

MION: (Monocrystalline Iron Oxide Nanoparticles), siendo estas sustancias consideradas las de menor tamaño y están constituidas por nanocompuestos monocristalinos de óxido de hierro. Se utilizan tanto en secuencias T_1 como en las T_2 [1, 8].

Según el tipo de sustancia quelante a la cual está unido el ion, los medios de contraste pueden clasificarse como:

Agentes inespecíficos o extracelulares: forman parte de este grupo la mayoría de los quelatos de gadolinio. Unos segundos después de su administración por vía endovenosa el contraste se difunde por los capilares hacia el espacio extracelular. Tienen una vida media de 20 minutos y se excreta por vía renal.

Agentes intracelulares: unidos a quelatos de bajo peso molecular para poder pasar al espacio intersticial. Es eliminado por vía renal o hepática.

¹**Gadolinio:** metal de la familia de los lantánidos, acorta el valor de T_1 en los átomos de hidrógeno; tóxico que precipita como fosfatos, carbonatos e hidroxilos dentro del sistema retículo endotelial (hígado, bazo) o del esqueleto, produciendo hepatotoxicidad. Puede convertirse en no tóxico, mediante un agente quelante (ligante) tal como el DTPA (ácido dietileno-amino-pentaacético), [8].

Agentes intravasculares: unidos a quelatos de alto peso molecular por lo que se difunden muy poco a través de las paredes de los capilares.

2.9.1. Propiedades básicas de los quelatos de gadolinio

Debido a su potente efecto paramagnético, el Gd ha sido el metal elegido para todos los agentes de contraste extracelulares para RM [15]. El Gd, de forma libre, posee una gran toxicidad, de modo que tiene que unirse firmemente a un ligando, formando complejos Gd-quelato altamente hidrofílicos. La estabilidad de todos los compuestos de Gd es muy alta, con constantes de disociación² del orden de 10^{23} , esto garantiza que el efecto del Gd libre carezca de relevancia toxicológica.

Mientras que el Gd es el responsable del efecto paramagnético de estos complejos, el ligando determina el comportamiento farmacocinético. Debido a la alta hidrofilia y a su bajo peso molecular los quelatos de Gd difunden rápidamente al espacio intersticial tras su inyección intravenosa, con una fase intravascular corta. Las partículas relativamente pequeñas, como el Gd-DTPA (547 daltons), rápidamente se equilibran entre el espacio sanguíneo y el espacio intersticial extravascular. La eliminación de los complejos de Gd se produce mediante excreción renal, con una vida media plasmática de aproximadamente 90 minutos. Los compuestos son completamente eliminados tras un máximo de 24 horas [15].

²Es definida en termodinámica química como la relación matemática que se establece a partir de las concentraciones de los compuestos químicos que se forman en una reacción de disociación al alcanzar su punto de equilibrio [28].

Capítulo 3

Imagen de resonancia magnética con realce de contraste dinámico (DCE-MRI)

Las imágenes cumplen un papel muy importante en el manejo del cáncer, en ese sentido la resonancia magnética es una herramienta de vanguardia en la evaluación de esta patología, por tanto debe ser tenida en cuenta, analizada críticamente y aplicada en aquellas indicaciones en las que demuestre resultar efectiva con costos razonables.

La obtención del clásico realce “estático” tras la administración de contraste muestra una imagen tardía del tumor, en la que la concentración de Gd extracelular se iguala a la del plasma, haciendo imposible la diferenciación entre tejidos en función de sus distintos perfiles de captación en el tiempo.

La técnica conocida como DCE-MRI del inglés *Dynamic contrast enhanced magnetic resonance imaging* consiste en la continua adquisición de imágenes antes, durante y después de la administración intravenosa de un agente de contraste, usualmente de bajo peso molecular con elementos activos paramagnéticos tales como Gd, permitiendo conocer el fenómeno fisiológico de la distribución del contraste mediante una curva de intensidad de señal-tiempo (TIC o time intensity curve), de cuyo análisis puede deducirse información relevante sobre la vascularización, la perfusión tisular, la permeabilidad capilar y el espacio intersticial del tumor.

Cuando secuencias ponderadas en T_1 o en T_2 son usadas, el agente de contraste (AC) induce el acortamiento del tiempo de relajación longitudinal T_1 o T_2 según el caso, generando un aumento de la señal captada durante un período de tiempo, esta señal está relacionada con parámetros fisiológicos del tejido en estudio. En DCE el AC más usado es el Gd-DTPA, capaz de atravesar el endotelio vascular (excepto cuando la barrera hematoencefálica «BHE» está intacta¹) y entrar en el espacio extravascular-extracelular (EES), pero no puede

¹Importante en estudios del sistema nervioso central.

cruzar la membrana celular. La relación entre T_1 , T_2 y la concentración del AC es determinada según [3] por las siguientes ecuaciones:

$$\frac{1}{T_1} = \frac{1}{T_{10}} + r_1 C_t \quad (3.1a)$$

$$\frac{1}{T_2} = \frac{1}{T_{20}} + r_2 C_t \quad (3.1b)$$

donde T_{10} y T_{20} son los valores de T_1 y T_2 antes de la inyección del contraste y r_1 y r_2 corresponden al poder de relajación (en inglés, relaxivity) longitudinal y transversal respectivamente.

Tras su rápida aparición en la circulación sistémica, el Gd alcanza la red capilar de los distintos tejidos, desde donde difunde hacia el EES, debido al elevado gradiente de concentración entre éste y el espacio intravascular. Durante el tiempo que dura la primera inyección de contraste, aproximadamente el 50 % del Gd difunde desde la sangre hacia el espacio intersticial. Con cada pulsación cardíaca, la concentración en el espacio extracelular seguirá aumentando, tendiendo progresivamente a igualarse entre ambos compartimentos, hasta que, una vez alcanzada la fase de equilibrio, y gracias a la excreción renal, el gradiente se invierte y comienza el proceso de desaparición del intersticio o “lavado de contraste”.

La correlación entre el incremento relativo de la señal y la concentración del AC pueden derivarse a partir de las ecuaciones (2.14) y (3.1) para cualquier secuencia de imágenes. Por ejemplo; la señal para una secuencia espín-eco potenciada en T_1 con un tiempo de repetición TR es:

$$S(t) = S_0 \left(1 - e^{-TR/T_1(t)} \right) \quad (3.2)$$

de donde se obtiene:

$$C_t(t) = \frac{1}{r_1} \left[\frac{1}{TR} \ln \left(\frac{S_0}{S_0 - S(t) (1 - e^{-TR/T_{10}})} \right) - \frac{1}{T_{10}} \right] \quad (3.3)$$

Para una secuencia eco-gradiente con ángulo de inclinación α , la señal de RM según [13] es:

$$S(t) = \left(\frac{S_0 (1 - e^{-TR/T_1(t)}) \sin \alpha}{1 - e^{-TR/T_1(t)} \cos \alpha} \right) \quad (3.4)$$

Los factores que influyen en la velocidad de aparición del contraste en el intersticio se relacionan con el flujo de la inyección, la frecuencia cardíaca y la resistencia capilar local. Asimismo el ritmo de incremento de la señal durante el primer paso dependerá de la resistencia y de la permeabilidad capilar local. El tiempo de aparición del estado de equilibrio aumentará de forma directamente

proporcional al volumen del espacio intersticial, pudiendo oscilar entre 20-25 s en las lesiones neoplásicas hipercelulares con escaso volumen intersticial, hasta 4 a 5 minutos en la patología inflamatoria, en la que el espacio extracelular suele ser mucho más amplio, lo que se traduce en una demora del proceso de desaparición o “lavado de contraste” [2, 13, 14, 19, 21].

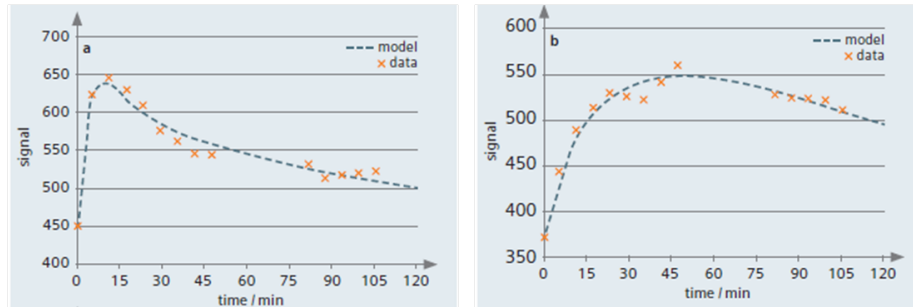


FIGURA 3.1: Primeras curvas de DCE-MRI publicadas por Tofts y Kermode en 1991. Imagen tomada y modificada de [26].

Para comprender la interacción del AC con el tejido y las diferentes curvas de intensidad de señal obtenidas, se han ideado diferentes modelos que tratan de asociar los parámetros de estas curvas con procesos fisiológicos que permiten identificar el tipo de tejido (normal o neoplásico) y el grado de malignidad de los mismos. En principio, la interpretación de la información obtenida con esta técnica puede abordarse desde tres perspectivas diferentes: de forma cualitativa, de manera semicuantitativa y de forma cuantitativa.

3.1. Método cualitativo

El análisis cualitativo se basa en la evaluación del comportamiento de la curva de intensidad de señal en el vóxel o en la región de interés. La forma de la curva se sitúa típicamente entre tres categorías: Tipo I, Tipo II o Tipo III.

La forma Tipo I define una curva en la cual la intensidad de señal continúa creciendo durante el tiempo de adquisición. Las curvas Tipo II muestran una intensidad de señal que permanece relativamente constante en el tiempo después del pico inicial; por último, en la forma Tipo III hay un descenso abrupto en la intensidad de señal después del pico conseguido durante la fase inicial de la curva.

La ventaja del análisis cualitativo, es que el único componente necesario es la curva de intensidad de señal y en particular, este análisis no necesita la adquisición de un mapa previo a la administración del contraste. Sin embargo, la mayor desventaja de este análisis es que no provee de parámetros cuantitativos que estén directamente relacionados con la características fisiológicas subyacentes del tejido; también se hace difícil la comparación de resultados entre centros diferentes, dado que la intensidad de la señal no tiene unidades físicas

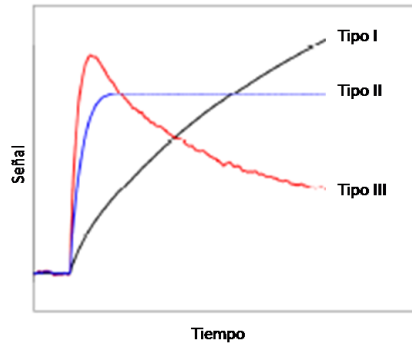


FIGURA 3.2: Curvas representativas del análisis cualitativo de DCE-MRI. La curva tipo I aumenta de forma gradual. La curva tipo II tiene una rápida absorción y una etapa de lavado plano. La curva tipo III muestra una fuerte absorción (más que en las curvas anteriores), con un lavado muy rápido (evidencia frecuente de malignidad). Imagen tomada y adaptada de [2].

y puede verse afectadas por numerosas variables tanto del sujeto de estudio como del equipo de adquisición [2, 13].

3.2. Método semicuantitativo

Los análisis semicuantitativos consisten en la determinación de un grupo de parámetros que requieren ser calculados basándose en las propiedades de la curva. Valores típicos del método semicuantitativo son la determinación del área bajo la curva (ABC) en distintos puntos de ella, tiempo de pico (tiempo en llegar al máximo de intensidad), pendientes de llegada y lavado del AC. El ABC inicial es calculado como el área bajo la curva de intensidad (o de concentración, si se obtiene previamente el mapa) de un vóxel o una región de interés desde el momento de la inyección hasta un tiempo determinado post-inyección.

El realce de señal es cuantificado como el cambio de intensidad de señal desde la línea base dividido por el valor basal de intensidad de señal. El tiempo de pico es determinado como el tiempo desde la inyección del agente de contraste hasta el máximo de la curva de intensidad de señal. Las pendientes de llegada y lavado del AC se definen como la pendiente de la curva desde el punto de inyección hasta el máximo valor, y como la pendiente desde dicho valor hasta el final de la adquisición.

Los beneficios y desventajas relacionados con el análisis semicuantitativo son similares a aquellos del análisis cualitativo. Los beneficios de un enfoque semicuantitativo de DCE-MRI incluyen tener los requisitos de adquisición menos complicados y que conllevan tiempos más cortos, además, la facilidad de

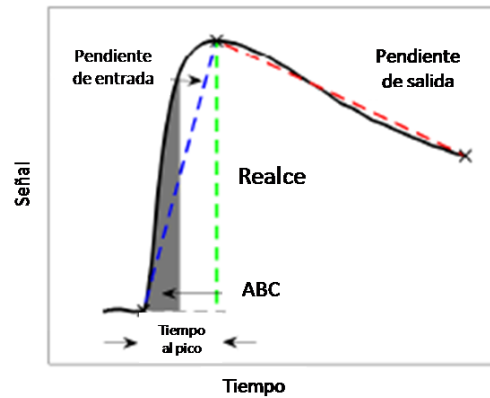


FIGURA 3.3: La figura muestra los parámetros que son comúnmente usados en el análisis semicuantitativo. La línea de color negro muestra una curva de intensidad representativa. El área sombreada de color gris es el área inicial bajo la curva (ABC) durante los primeros 90 s después de la inyección del agente de contraste. La línea azul discontinua representa la pendiente de entrada del contraste y la línea discontinua roja representa la pendiente de lavado o salida del contraste. La línea discontinua verde muestra el realce de la señal. Por último, las flechas indican el tiempo hasta el pico de intensidad. Imagen tomada y adaptada de [2].

este método para acometer tareas de post-procesado. En cuanto a las desventajas, se incluyen la dificultad para relacionar las medidas obtenidas con la fisiología subyacente y comparar los resultados obtenidos en diferentes equipos [2, 13].

3.3. Método cuantitativo

En este método, las curvas de intensidad de señal adquiridas se ajustan a modelos matemáticos adecuados para obtener parámetros cuantitativos que reflejen indicadores fisiológicos tales como la perfusión vascular, fracción de volumen de tejido y permeabilidad de los vasos sanguíneos.

La naturaleza y evolución en el tiempo del efecto del AC, son procesos complejos y para poder identificar los factores que caracterizan el comportamiento de éste es necesario simplificarlos, la representación se realiza mediante modelos que son herramientas que permiten describir y predecir las relaciones concentración-efecto a partir de una información limitada. Para ello se considera al organismo dividido en una serie de compartimentos que representan espacios teóricos con ciertos volúmenes, pero que no se ajustan a ningún espacio anatómico exclusivo, sino que pueden englobar más de uno.

3.3.1. Modelo bicompartimental

El modelo bicompartimental supone que el AC, una vez que se encuentra en la circulación general, se distribuye de forma muy rápida a ciertos sectores del organismo (englobados en el compartimento central) de tal forma que el equilibrio de distribución entre la sangre y esos sectores se alcanza de forma prácticamente instantánea; asimismo, el fármaco se distribuye de forma más lenta a otros tejidos (sectores). El equilibrio de distribución entre el compartimento central, y los órganos y tejidos (que serán el compartimento periférico) tarda un cierto tiempo (existe dinámica de distribución). Estos sectores a los cuales se accede de forma más lenta, se engloban dentro de un compartimento denominado compartimento periférico.

El AC tarda un tiempo en alcanzar el equilibrio de distribución porque la velocidad de acceso de éste a un tejido u órgano determinado es función de la irrigación sanguínea y el coeficiente de reparto del medio de contraste (habrá un coeficiente de intercambio entre la sangre y el hígado; entre la sangre y el cerebro, etc.). El tiempo necesario para alcanzar el equilibrio cinético es función de ese coeficiente, del flujo sanguíneo y de la permeabilidad de las membranas, que depende a su vez de las características fisicoquímicas del AC y de las características fisicoquímicas de las membranas.

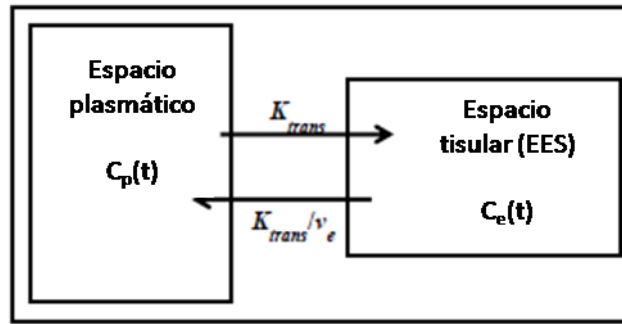


FIGURA 3.4: El modelo bicompartimental consiste en dos compartimentos. Uno representa el espacio plasmático, y el otro al espacio tisular. El contraste deja el espacio plasmático a una tasa determinada por K^{trans} y retorna a éste con una tasa representada por K^{trans}/v_e . Imagen tomada y adaptada de [2].

Si se representa la evolución temporal del AC con respecto al tiempo, en cada uno de los tejidos, cada uno de esos tejidos tendría su propia curva. Un tejido muy bien irrigado alcanzaría muy rápido la concentración máxima y bajaría de nuevo rápidamente. Uno con mala irrigación alcanza la concentración máxima más despacio y a su vez la concentración disminuye lentamente. En términos matemáticos, el modelo bicompartimental puede escribirse como

[13]:

$$\begin{aligned} \frac{dC_e(t)}{dt} &= \frac{K^{\text{trans}}}{\nu_e} [C_p(t) - C_e(t)] \\ \nu_p C_p + \nu_e C_e &= C_t \end{aligned} \quad (3.5)$$

donde C_e es la concentración de del AC en el EES, C_t es la concentración total del AC en el tejido, ν_p es la fracción de volumen del plasma sanguíneo y $\nu_e = K^{\text{trans}}/k_{ep}$ es la fracción de volumen en el EES.

Aunque el modelo bicompartimental no tiene en cuenta los complejos detalles biológicos del tumor, ha sido capaz de ajustar los datos de DCE-MRI bastante bien y es por ello que es ampliamente aceptado por la comunidad científica, sin embargo se han propuesto modelos de más de dos compartimentos. A continuación se describirán brevemente tres de los principales modelos cuantitativos que se encuentran en la literatura hasta ahora, mostrando con un poco más de detalle el modelo de Brix que será el implementado en este trabajo.

3.3.2. Modelo de Tofts y Kermode

En febrero de 1989 en la séptima reunión anual de la Sociedad de Imágenes de Resonancia Magnética en Los Ángeles, Tofts y Kermode presentaron un póster sobre su modelo para explicar el realce de la señal en lesiones de esclerosis múltiple en la materia blanca del cerebro [25].

El modelo farmacocinético de Tofts es derivado de la ecuación (3.5), excluyendo la contribución del plasma vascular, reduciendo la solución de esta ecuación para un bolus de contraste a:

$$C_t = DK^{\text{trans}} \sum_{i=1}^2 a_i \frac{e^{-K^{\text{trans}}t/\nu_e} - e^{-m_i t}}{m_i - K^{\text{trans}}/\nu_e} + \nu_p D \sum_{i=1}^2 a_i e^{-m_i t} \quad (3.6)$$

donde K^{trans} y ν_e pueden ser estimados a través de un algoritmo de minimización. Los valores a_i y la constante de tiempo m_i son calculados a partir de un promedio de la población y D es la dosis (mmol/litro) del AC inyectado. Los valores usados por Tofts fueron $a_1 = 3,99$ Kg/litro, $a_2 = 4,78$ Kg/litro, $m_1 = 0,144 \text{ min}^{-1}$ y $m_2 = 0,0111 \text{ min}^{-1}$ [25].

En un trabajo posterior, Tofts extendió su modelo tomando en cuenta el flujo que va del EES al espacio plasmático. En una secuencia potenciada en T_1 definió la señal S en función de un parámetro T_k como sigue:

$$T_k = \frac{1}{S} \frac{\partial S}{\partial (1/T_1)} = \frac{\partial E}{\partial (1/T_1)} \quad (3.7)$$

donde E es el realce de la señal (incremento fraccional). Para una secuencia eco-espín, $T_k \approx T_{10}$, encontrando que el realce de la señal en un corto tiempo, antes que la concentración en el plasma haya tenido tiempo de decrecer es:

$$E = \frac{S(t)}{S(0)} - 1 = r_1 T_k C_t = r_1 T_k C_p(0) [K^{\text{trans}} t + \nu_e] \quad (3.8)$$

donde $C_p(0)$ es la concentración en plasma inmediatamente después del bolus de contraste.

3.3.3. Modelo de Larsson

El modelo de Larsson parte del supuesto que se conoce la concentración del AC, bien sea por haberlo medido directamente o estimado a partir de la data de la RM. Se asume que la señal detectada tiene una relación lineal con la concentración del AC y está dada por:

$$S(t) = S_0 + \left(\frac{\dot{S}(t)}{\sum_{i=1}^3 a_i} \right) \sum_{i=1}^3 a_i \frac{e^{-k_{ep}t} - e^{-m_i t}}{m_i - k_{ep}} \quad (3.9)$$

donde $\dot{S}(t)$ es la pendiente inicial de la señal de RM y S_0 el valor de la señal previo a la inyección del AC. C_p es aproximado como la suma de 3 exponenciales con amplitudes a_i y constante de tiempo m_i [13].

$$C_p(t) = \sum_{i=1}^3 a_i e^{-m_i t} \quad (3.10)$$

3.3.4. Modelo de Brix

Brix y colaboradores presentaron su modelo en New York en 1990; comenzaron por hacer un balance de masa para el modelo bicompartimental:

$$\frac{dM_p}{dt} = K_{\text{in}} - (K^{\text{trans}} + k_{\text{el}}) M_p + k_{\text{ep}} M_e \quad (3.11a)$$

$$\frac{dM_e}{dt} = K^{\text{trans}} M_p - k_{\text{ep}} M_e \quad (3.11b)$$

donde M_p y M_e es la cantidad de Gd-DTPA en los compartimentos plasmáticos y tisular respectivamente. K^{trans} es la constante de transferencia de volumen entre el plasma sanguíneo y el EES (min^{-1}), K_{ep} es la constante de transferencia en la dirección opuesta y k_{el} es la constante de eliminación del Gd-DTPA del

compartimento plasmático, siendo K_{in} (masa/tiempo) la tasa de entrada del Gd.

Brix consideró que no hay acumulación activa del AC en el compartimento periférico, y por tanto su volumen es despreciable respecto al compartimento plasmático; por tanto despreciando los términos $K^{trans} M_p$ y $K_{ep} M_e$ y considerando además las concentraciones $C_p = M_p/V_p$ y $C_e = M_e/V_e$ simplificó las ecuaciones (3.11a) y (3.11b) como:

$$\frac{dC_p}{dt} = \frac{K_{in}}{V_p} - k_{el}C_p \quad (3.12a)$$

$$\frac{dC_e}{dt} = \frac{V_p}{V_e} k^{trans} C_1 - k_{ep}C_e \quad (3.12b)$$

Suponiendo las condiciones iniciales $C_p(0) = 0$ y $C_e(0) = 0$ obtuvo las siguientes ecuaciones:

$$C_p(t) = \frac{K_{in}}{V_p k_{el}} \left[e^{k_{el}t'} - 1 \right] e^{-k_{el}t} \quad (3.13a)$$

$$C_2(t) = \frac{K_{in} K^{trans}}{V_e} \left[v \left(e^{k_{el}t'} - 1 \right) e^{k_{el}t} - u \left(e^{k_{ep}t'} - 1 \right) e^{k_{ep}t} \right] \quad (3.13b)$$

con $u = [k_{ep}(k_{ep} - k_{el})]^{-1}$ y $v = [k_{el}(k_{ep} - k_{el})]^{-1}$; con $t' = t$ durante el tiempo de la infusión de contraste (τ), después de la infusión $t' = \tau$.

Brix describió la señal captada para una secuencia espín-eco convencional en ausencia de AC como:

$$S_0 = k\rho e^{\left(\frac{-TE}{T_{20}}\right)} \left[1 - e^{\left(\frac{-TR}{T_{10}}\right)} \right] \quad (3.14)$$

donde ρ es la densidad protónica, TE y TR son los tiempos de eco y repetición de la secuencia respectivamente y k una constante arbitraria. Cuando hay presencia de contraste en el tejido la señal será descrita por:

$$S(t) = k\rho e^{\left(\frac{-TE}{T_{20}}\right)} e^{(-TEr_2C(t))} \left[1 - e^{\left(\frac{-TR}{T_{10}}\right)} e^{-TRr_1C(t)} \right] \quad (3.15)$$

Brix usó las aproximaciones $TR r_1 C(t) \ll 1$ y $TE r_2 C(t) \ll 1$ para obtener:

$$\frac{S(t)}{S(0)} = 1 + A^B \left[v \left(e^{k_{el}t'} - 1 \right) e^{k_{el}t} - u \left(e^{k_{ep}t'} - 1 \right) e^{k_{ep}t} \right] \quad (3.16)$$

donde A^B es una constante dependiente de las propiedades del tejido, de la secuencia usada y de la tasa de infusión. Después de un bolus, esto es, asumiendo $k_{ep}\tau \ll 1$ y $k_{el}\tau \ll 1$, la ecuación (3.16) se reduce a:

$$\frac{S(t)}{S(0)} = 1 + A^B \tau \left(\frac{e^{-k_{ep}t} - e^{-k_{el}t}}{k_{el} - k_{ep}} \right) \quad (3.17)$$

donde K_{ep} y k_{el} son parámetros para ajustar y determinar el comportamiento farmacocinético del sistema; en tanto que el factor A^B hace las veces de “factor de calibración”. Con este modelo Brix logra ajustar las curvas sin necesitar medir r_1 y T_{10} .

Un tiempo después de la publicación del modelo de Brix, Hoffmann y colaboradores usando secuencias ponderadas en T_1 e infusiones reducidas (1 minuto), modificaron la ecuación (3.17) obteniendo:

$$\frac{S(t)}{S_0} = 1 + A^H k_{ep} \left(\frac{e^{-k_{ep}t} - e^{-k_{el}t}}{k_{el} - k_{ep}} \right) \quad (3.18)$$

Justo después de la inyección del contraste, el realce está dado por:

$$[S(t)/S(0)] - 1 = A^H k_{ep} \quad (3.19)$$

Hoffmann usa este hecho para aproximar:

$$A^H \approx r_1 T_k C_p(0) \nu_e \quad (3.20)$$

correspondiendo A^H aproximadamente al EES.

Una forma alternativa de escribir las ecuaciones que resuelven el modelo de Brix, es partir de la ecuación (3.16), de donde se obtiene:

$$\frac{S(t) - S_0}{S_0} = A \left\{ \nu \left[1 - e^{(-k_{el}t)} \right] - u \left[1 - e^{(-k_{ep}t)} \right] \right\}, \quad t \leq \tau \quad (3.21a)$$

$$\frac{S(t) - S_0}{S_0} = A \left\{ \nu \left[e^{(k_{el}t)} - 1 \right] e^{(-k_{el}t)} - u \left[e^{(k_{ep}t)} - 1 \right] e^{(-k_{ep}t)} \right\}, \quad t > \tau \quad (3.21b)$$

3.3.5. Función de entrada arterial (AIF)

Para la correcta resolución de los modelos DCE-MRI cuantitativos es necesario determinar la función de entrada arterial (AIF) que permita calcular la variación con el tiempo de la concentración del AC en la sangre, $C_p(t)$. La curva de intensidad de señal asociada a la AIF está caracterizada por una brusca llegada del AC, seguido por un pico de corta duración y el posterior período relajación.

3.4. Método de los tres puntos temporales

El método de los tres puntos temporales (3TP), es una descripción paramétrica de las curvas de tejido que asigna a cada vóxel de la imagen un color utilizando para ello cierto criterio. Se consideran tres muestras o puntos temporales; uno precontraste, un segundo punto alrededor de 2 minutos después de la inyección del bolus y un tercero 6 minutos después. Este método provee un medio para la identificación y clasificación de lesiones, debido a que discrimina las regiones según la forma de eliminación del agente de contraste en: eliminación rápida, plana y no eliminación, usando tonos rojo, verde y azul respectivamente; éste método permite además calcular los coeficientes farmacocinéticos sin conocer la función de entrada arterial (AIF) [6].

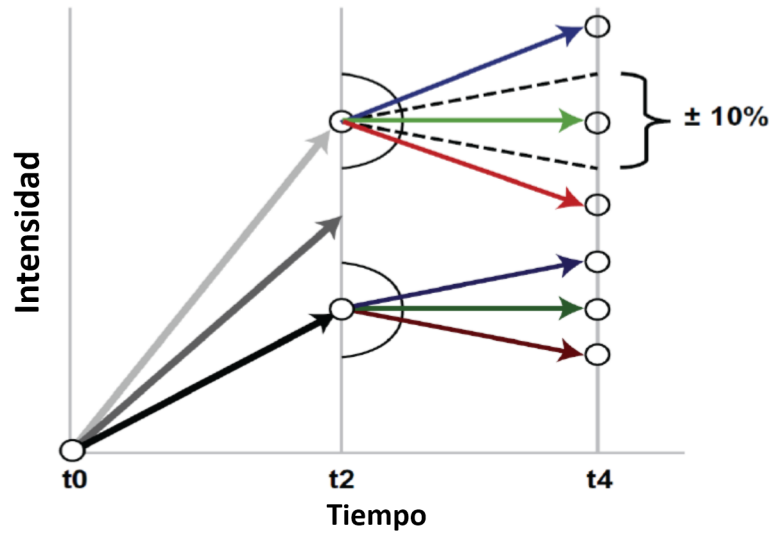


FIGURA 3.5: Representación del método 3TP y de la clasificación mediante colores. Imagen tomada y modificada de [9].

El color de cada vóxel está relacionado con el cambio relativo en la intensidad de la señal entre el segundo y el tercer punto temporal. Los vóxeles con un aumento de al menos 10% en la señal son de color azul, los vóxeles cuya mejora de señal varíe en menos del 10% son verdes y aquellos con una disminución del 10% o mayor en el realce de la señal son de color rojo [6]. Esta variación de colores puede relacionarse con la permeabilidad de los capilares y el volumen extracelular. El patrón de colores que se produce para un estudio permite mejorar el diagnóstico de patologías tales como el cáncer de forma cualitativa y en vista de la información funcional que ofrece, con seguridad ayudará en el futuro a evaluar la respuesta clínica a los diferentes tratamientos.

Capítulo 4

Desarrollo y diseño del programa

Para el diseño de la interfaz gráfica se usó como modelo el programa **Radiant**, este es un software recomendado para usuarios con poca experiencia en el manejo de herramientas de visualización de imágenes médicas por su facilidad de uso; cumple con todas las funciones básicas de un visualizador de imágenes DICOM y soporta todas las modalidades de archivos: TC, RMN, US, MN, RX, entre otras. Así mismo, con la herramienta 3D VR permite visualizar grandes volúmenes de datos generados por los modernos escáneres CT/RM en tres dimensiones. Permite girar el volumen, cambiar nivel de zoom y posición, ajustar color y opacidad, medir la longitud y mostrar estructuras ocultas con la herramienta de bisturí. Posee una versión gratuita, es extremadamente rápido y no requiere de software o programación adicional.

4.1. Entorno de programación usado

Este software de visualización y análisis fue desarrollado enteramente en Matlab (abreviatura de MATrix LABoratory, laboratorio de matrices), ésta es una herramienta informática y matemática que ofrece un entorno de desarrollo integrado, IDE (aplicación informática que proporciona servicios integrales para facilitar el desarrollo de software). Las razones por las cuales se escogió esta plataforma para la elaboración del programa, son las prestaciones que este entorno ofrece en cuanto a manipulación de matrices (las imágenes pueden modelarse como matrices), representación de datos y funciones, diseño de interfaces de usuario, GUI, velocidad de cómputo, facilidad del lenguaje. Además de herramientas muy potentes para el tratamiento de imágenes, posee también "toolboxes" (paquetes adicionales que extienden la funcionalidad del entorno) y funciones que facilitan la implementación del software, tales como la representación gráfica, o las funciones de lectura/escritura de archivos DICOM.

4.2. Desarrollo del programa

Se comienza definiendo el tipo de interfaz, así como los requerimientos mínimos que ésta debe cumplir. Para ello, la metodología implementada ha sido un proceso iterativo que puede resumirse a grandes rasgos en el esquema de la figura 4.1, en el que además se muestran cuatro bloques o secciones en los cuales se ha centrado el desarrollo.

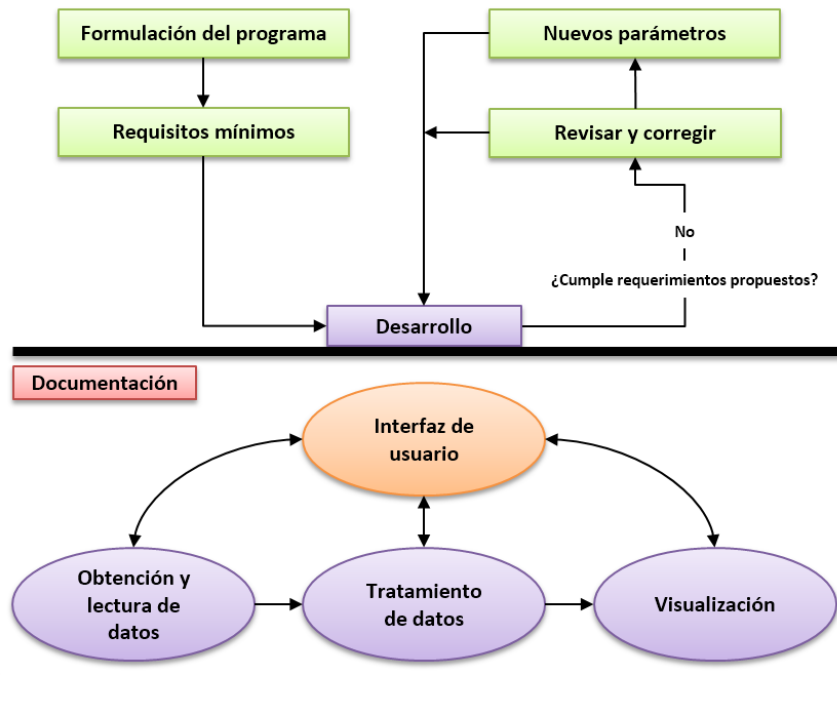


FIGURA 4.1: Representación del proceso iterativo empleado para el desarrollo del programa.

El primero de ellos se encarga de leer el directorio en donde se encuentran los archivos DICOM, organizarlos por paciente, tipo de estudio y series (si hay más de una), para luego crear los respectivos volúmenes y estructuras de información asociadas a las series encontradas. El segundo bloque procesa las estructuras creadas en el primer bloque, es decir, se encarga de adecuar la información adquirida y prepararla para mostrarla en pantalla; en él se encuentran todas las herramientas de cálculo y tratamiento de imágenes. Como último bloque está el encargado de la visualización, esto es, mostrar la información al usuario de una forma agradable y ordenada.

En el diseño de la estructura del código se han definido tres bloques principales, los cuales se han desarrollado para cubrir las funcionalidades y requerimientos que se consideraron indispensables en la interfaz. Ésta, de acuerdo a la figura 4.1, es el cuarto bloque del programa, que engloba a los tres ya definidos previamente y se encarga de gestionarlos y adecuarlos para la manipulación por parte del usuario.

4.3. Requerimientos mínimos que debe cumplir el programa

Hoy día existen muchos programas que sirven para visualizar imágenes médicas, algunos muy buenos y potentes, sin embargo, esa versatilidad tiene costos económicos altos que deben ser pagados por las instituciones y particulares en forma de licencias por tiempo finito. En ese sentido, el programa que se desarrolló pretende convertirse en un opción económica para centros locales en los que se trabajen con imágenes médicas. Para ello el programa debe cumplir con algunos requerimientos básicos. En primer lugar debe ser capaz de leer los archivos generados por los equipos más comunes de imágenes médicas, como son resonadores magnéticos y tomógrafos. Una vez leída la data de estos equipos, el programa debe ser capaz de extraer la información básica relacionada con el paciente, tipo y características del estudio, series asociadas al estudio y su respectiva descripción. Así mismo debe ser capaz de discernir entre tipo de series (3D/4D) y organizar las imágenes asociadas a éstas en estructuras denominadas “volúmenes” susceptibles de ser manipuladas y mostradas en pantalla posteriormente.

En relación con estudios DCE-MRI, el programa debe ser capaz de reconocerlos e indicarlo al usuario. Debido a que son estudios de varios minutos (~10), el software debe poder realizar algún método de registro para minimizar errores debido a movimientos involuntarios del paciente. Debe también permitirle al usuario seleccionar la región que desea analizar con métodos cualitativos y cuantitativos, indicando para ello el corte temporal en cual ocurre la llegada del agente de contraste a la zona de interés. Una vez hecho esto por el usuario, el software debe ser capaz de colorear los píxeles de la zona seleccionada de acuerdo al criterio de los *los tres puntos temporales*, véase sección 3.4, y mostrar de acuerdo a la petición del usuario el resultado del análisis en forma de histogramas y gráficos.

En cuanto a la visualización, el programa debe ser capaz de presentar las tres vistas ortogonales de aquellos estudios volumétricos, y permitirle al usuario escoger cual de las tres proyecciones desea tener activa en la pantalla. Como software para visualización de imágenes médicas, debe al menos tener tres herramientas básicas para interactuar con el usuario, ésta son: zoom (acercar/alejarse una zona de interés), pan (arrastrar en pantalla la imagen) y una herramienta para medir distancias entre dos puntos (regla).

El usuario deberá poder guardar la información de las estructuras generadas al leer los archivos DICOM (volúmenes) y el análisis hecho a partir de ellas (histogramas y gráficos) en el directorio que él desee.

Todas estas especificaciones debieron ser cumplidas dentro de una interfaz gráfica compacta e intuitiva para el usuario, que permita además de visualizar estudios de imágenes convencionales, el análisis cualitativo y cuantitativo de estudios DCE-MRI.

4.4. Organización y estructura general

Pueden usarse dos formas de trabajar dentro del entorno de desarrollo de Matlab para el diseño de una interfaz gráfica de usuario (GUI – Graphical User Interface). Una de estas formas es *guide*, un entorno de diseño de ventanas gráficas, implementado dentro de Matlab que genera figuras que se controlan desde el archivo de código correspondiente. La otra forma es la creación de una GUI de forma programática, es decir definiendo todos y cada uno de los objetos gráficos y el control de ejecución de eventos desde cero, lo cual permite alcanzar el máximo nivel de personalización posible, es debido a esto que se escogió este método para la elaboración de la interfaz gráfica, además permite reducir tanto el consumo de recursos del software como el número de archivos en el directorio raíz de la aplicación.

Las dos formas de desarrollo que permite Matlab operan de la misma manera, siendo la diferencia fundamental entre ellas la automatización que realiza la herramienta *guide* al generar de manera automática el código mínimo necesario para la creación de los objetos gráficos, siendo este código completamente personalizable por el desarrollador.

La estructura del código de la interfaz desarrollada se basa en el manejo de “callbacks” o “llamadas a funciones”, definidas en el código y que se asocian a las distintas acciones que puede realizar el usuario en la interfaz. De esta forma, cuando el usuario realiza un requerimiento, se ejecuta el callback asociado a dicha acción y el código que se haya incluido en dicho callback. También se genera una estructura de variables propia de la función, nombrada por defecto “handles” en la que se almacenan todas las propiedades de los objetos gráficos que contiene la interfaz y que permiten al programa controlar el estado de cada uno de estos objetos y la interacción del usuario con ellos.

La estrategia para desarrollar el código fue la de usar una función principal, denominada *wind-main* (interfaz gráfica) a partir de la cual se crean funciones secundarias (anidadas) encargadas de ejecutar las diversas tareas del programa, como se muestra en la figura 4.2. Para ello se hizo uso de variables globales, ya que pueden ser accedidas por cualquier función secundaria dentro de la función principal, y así asegurar el flujo de información entre todas las funciones; además este enfoque permite manejar la organización estructural del programa con mayor libertad, sin necesidad de encadenar funciones (las salidas de unas funciones con las entradas de las siguientes en el orden de ejecución). Se consigue, por ello, funciones independientes, que pueden ser llamadas en distinto orden sin necesidad de definir múltiples entradas y salidas que varían según el flujo de ejecución elegido por el usuario al operar con la interfaz gráfica. De esta forma, las funciones van añadiendo, reescribiendo y borrando datos de la estructura global de forma dinámica y en el orden en el que son necesitados. Dentro de esta estructura de variables globales se distinguen tres tipos:

- Variables de control del flujo de programa: almacenan valores que permiten al software decidir el orden de ejecución de las distintas funciones, definir el camino seguido dentro del flujo y controlar las iteraciones que

se realizan en la gestión de referencias, visualización de los datos y guardado de los mismos.

- Variables de configuración: toman valores que especifican los parámetros elegidos para la presentación de los datos.
- Variables de almacenamiento: almacenan los datos obtenidos en las lecturas de los archivos DICOM para procesar esta información, operar con ella y finalmente mostrarla en pantalla.

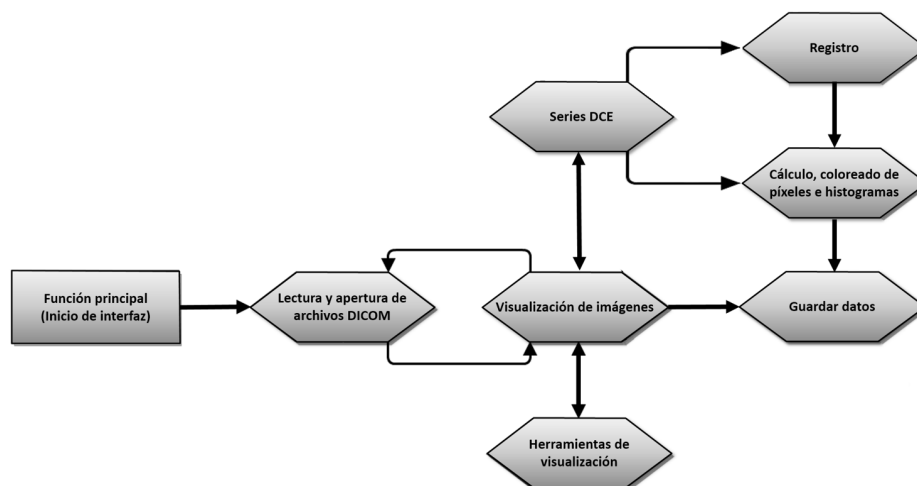


FIGURA 4.2: Representación de la estructura general de los “scripts” o códigos del programa.

4.5. Descripción de la interfaz

La interfaz gráfica se encuentra estructurada en barras de herramientas, paneles para la información del estudio, series y pacientes, así como el espacio para visualizar las diferentes proyecciones o reconstrucciones (axial, sagital y coronal) de las imágenes generadas por los dispositivos médicos; en particular, el software que se desarrolló sólo puede mostrar imágenes de estudios de tomografía computada, resonancia magnética y tomografía de emisión de positrones. Con base en la figura 4.3, a continuación se detalla la interfaz.

1. *Zona de visualización para cortes axiales*: región en donde se muestran los diferentes cortes axiales de la serie a visualizar o analizar.
2. *Zona de visualización para cortes sagital*: región en donde se muestran los diferentes cortes sagitales de la serie a visualizar o analizar.
3. *Zona de visualización para cortes coronal*: región en donde se muestran los diferentes cortes coronales de la serie a visualizar o analizar. Tanto ésta

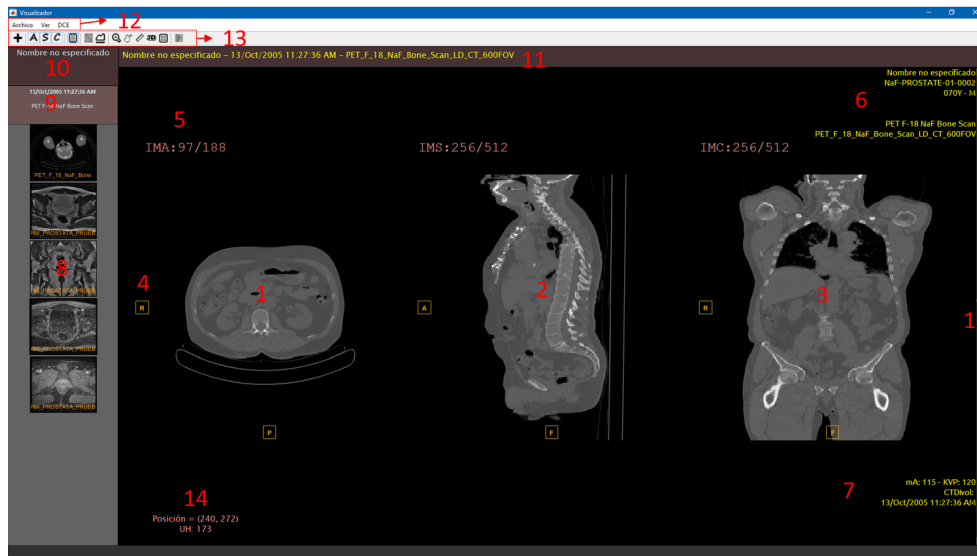


FIGURA 4.3: Interfaz gráfica del software desarrollado.

como las dos regiones previas pueden ser maximizadas para ver con mejor detalle la imagen, de igual manera el usuario puede elegir qué combinación de ellas tener activas.

4. *Etiquetas de información de posicionamiento*: rótulos que informan al usuario cuál fue la posición del paciente al momento de realizar el estudio. El programa extrae esta información de las cabeceras DICOM de las imágenes. Los posibles valores de estos rótulos son: L (left), R (right), A (anterior), P (posterior), H (head), F (feet). Hay un par de ellos para cada tipo de proyección (axial, sagital y coronal).
5. *Información del número de corte visualizado*: texto que indica el número del corte visualizado y el número de cortes totales correspondientes a esa vista. Hay uno para cada tipo de proyección (axial, sagital y coronal).
6. *Cuadro de información general del paciente*: en esta región de la interfaz se encuentra detallada información general del paciente (nombre, edad, sexo), información del centro, nombre del estudio y serie.
7. *Cuadro de información de datos específicos del tipo de estudio*: en esta región de la interfaz se encuentra información específica de los parámetros utilizados para realizar el estudio. En el caso de tomografías se detalla la corriente (mA) y voltaje del tubo (KVP) así como el CTDIvol. En el caso de las resonancias magnéticas se presenta la intensidad del campo magnético (FS), el tiempo de eco (TE) y tiempo de repetición (TR). En ambos casos la información está acompañada por la fecha de elaboración del estudio.
8. *Barras de miniaturas*: panel en donde se muestra la primera imagen “en miniatura” de todas las series que comprenden el estudio, junto con el

nombre abreviado de cada uno de ellos. El usuario podrá hacer click sobre cualquiera de ellas para visualizar el estudio.

9. *Panel de fecha y nombre de estudio*: en esta región de la interfaz se muestra la fecha y hora en la que se realizó el estudio, así como el nombre completo del mismo. Tome en cuenta que en el estándar DICOM, los estudios y las series constituyen denominaciones diferentes.
10. *Panel de nombre del paciente*: zona destinada a mostrar únicamente el nombre completo del paciente.
11. *Barra de información general*: región en la que se muestra el nombre completo del paciente, la fecha de realización del estudio y nombre de la serie visualizada.
12. *Barra de menús*: en la versión actual de la interfaz (1.0), esta barra de herramientas sólo cuenta con los módulos para gestionar los archivos o las imágenes, denominado "Archivo", uno para algunas opciones de visualización, llamado "Ver" y un tercero denominado "DCE" en donde se encuentran agrupadas las opciones de análisis para estudios DCE-MRI.
13. *Barra de herramientas*: barra constituida por 13 botones que representan las funciones básicas del visualizador. De izquierda a derecha se tiene:
 - Botón abrir: carga las imágenes.
 - Botones de visualización de proyección: son tres rotulados con las letras "A", "S" y "C", haciendo referencia a axial, sagital y coronal respectivamente. Se encargan de mostrar en pantalla las distintas proyecciones o reconstrucciones de las series, siempre que éstas sean volumétricas.
 - Mostrar/ocultar información del paciente: en ocasiones los detalles de la serie o el estudio son muy largos y ocupan parte del espacio de visualización de las imágenes; si esto sucede el usuario puede optar por ocultar momentáneamente la información del paciente.
 - Botón de registro: realiza el registro monomodal en aquellas series denominadas 4D, es decir, estudios que poseen una dimensión temporal; son llamados también estudios dinámicos o funcionales. El registro se lleva a cabo para corregir cualquier movimiento del paciente durante la adquisición de las imágenes.
 - Botón "en negativo": herramienta que permite invertir los colores de una imagen, es decir, verla en negativo.
 - Botón zoom: permite ampliar o reducir una región de la imagen.
 - Botón pan: herramienta para mover o arrastrar la imagen.
 - Botón regla: permite medir dos puntos en una región de interés dentro de la imagen que se desee. En esta versión, sólo es permitido una medición por vez. Cuando el usuario intente tomar otra medida, la anterior es borrada automáticamente por el sistema.

- Botón 3D o “rendering”: herramienta que permite reconstruir en 3D la serie visualizada. Sólo funciona para estudios volumétricos, en el caso de imágenes 4D esta función se deshabilita.
 - Botón “montaje”: herramienta que permite desplegar vistas axiales en miniatura de la serie activa. Para esta versión sólo se permite la visualización de 30 cortes por vez.
 - Botón cine: esta herramienta muestra en pantalla de forma secuencial cada corte temporal de una serie 4D; permite ver la evolución en el tiempo de las imágenes. Sólo habilitada para estudios 4D o dinámicos.
14. *Información de posición y valor de pixel*: zona de la interfaz en donde se muestra la posición actual del puntero dentro de la imagen (fila, columna) y el valor de dicho pixel. Cuando la serie corresponde a una resonancia magnética, el valor corresponde a la intensidad de la señal en ese pixel; en el caso de tomografías el programa muestra el valor en unidades hounsfield.
15. *Barra de desplazamiento*: barra para moverse entre los diferentes cortes de la serie. De manera análoga, el usuario puede desplazarse entre imágenes haciendo uso de las teclas de dirección del teclado, “up”, “down” o con el “scroll wheel” del mouse.

4.6. Visualización de estudios DCE-MRI

Una de las funcionalidades que aporta el programa desarrollado es la exposición de resultados de manera gráfica, el objetivo es que el usuario pueda realizar la interpretación de los mismos de manera rápida y sencilla (análisis cualitativo), en el caso de estudios DCE-MRI, se trata de la coloración de los píxeles de acuerdo al realce de la señal vinculado con la llegada y posterior eliminación del agente de contraste en el tejido, conforme con el método 3TP, previamente explicado, proporcionando de esa manera un mapa de colores que da cuenta del proceso fisiológico que está ocurriendo dentro del tejido. La figura 4.4 muestra un ejemplo del mapa de colores obtenido por el programa a partir de un estudio DCE-MRI.

4.7. Visualización de la tendencia temporal de un pixel

La función principal del programa es analizar una región de interés y permitir encontrar los coeficientes farmacocinéticos asociados al modelo de Brix, explicado en la sección 3.3.4, no obstante, el cálculo de estos coeficientes requiere recursos de memoria y uso del procesador, que se traduce en tiempo de cómputo importante que será función directa del número de píxeles a ser analizados. Una alternativa que el programa ofrece a este proceso, es la de mostrar

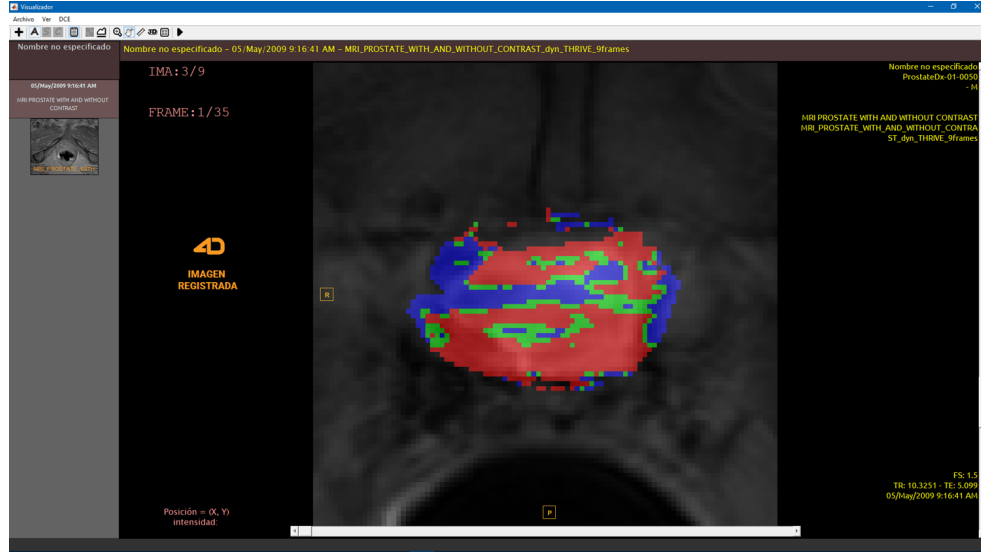


FIGURA 4.4: Ejemplo de mapa de colores obtenido a partir de una serie DCE-MRI.

el comportamiento temporal de los píxeles de manera individual. Para ello, sólo bastará que el usuario se posicione sobre el pixel deseado y haga click al mouse sobre éste, a continuación el programa presentará un pequeño gráfico en la parte inferior derecha de la pantalla, que representa la intensidad de la señal en función del tiempo para ese pixel en particular, figura 4.5; para lograr esto el programa determina la imagen estandarizada, esto es $[S(t) - S_0]/S_0$. Hecho esto, el software debe determinar los parámetros temporales del estudio, para ello encuentra el elemento "AcquisitionDuration" de la estructura de datos DICOM asociada a las imágenes, que según la definición del estándar es el tiempo en segundos necesario para ejecutar la secuencia de impulsos prescrita; de no encontrarse este parámetro el programa usa otro alternativo ("TriggerTime") del cual se puede extraer el tiempo que tarda el equipo en realizar cada grupo de imágenes y el tiempo total que se requirió para efectuar la serie. Una vez conocidos todos estos parámetros y reescribiendo las ecuaciones (3.21a) y (3.21b) como sigue:

$$\frac{S(t) - S_0}{S_0} = A_1 \left[1 - e^{(-k_{el}t)} \right] - A_2 \left[1 - e^{(-k_{ept})} \right], \quad t \leq \tau \quad (4.1a)$$

$$\frac{S(t) - S_0}{S_0} = B_1 e^{(-k_{el}t)} - B_2 e^{(-k_{ept})}, \quad t > \tau \quad (4.1b)$$

se obtienen 4 parámetros para ajustar (A_1 , A_2 , B_1 y B_2), luego usando la función "fitype" de Matlab se consigue la curva de ajuste mostrada en la figura 4.5.

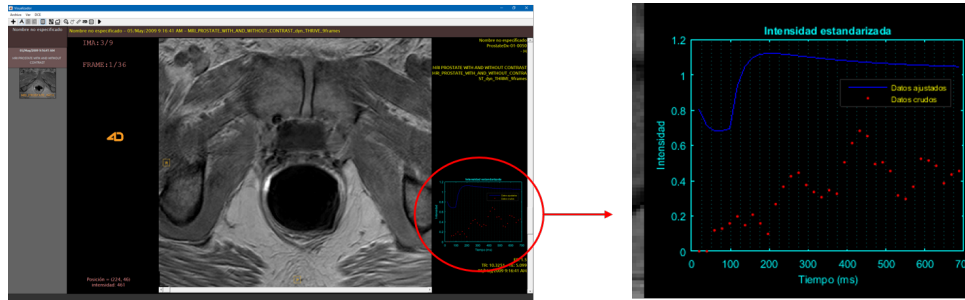


FIGURA 4.5: Ejemplo del comportamiento temporal de un pixel individual. En el eje de las abscisas se muestra el tiempo en unidades de milisegundos, en el eje de las ordenadas la intensidad de señal de la imagen estandarizada.

Por razones de visualización, el programa muestra la curva de ajuste por encima de los valores que toma el pixel a lo largo de la serie. Para que el programa realice el proceso antes descrito no es necesario que la imagen se encuentre registrada (procedimiento que puede durar algunos minutos), haciendo de esta herramienta una vía rápida para verificar características básicas de esta modalidad de imágenes de resonancia magnética.

Capítulo 5

Evaluación del programa y recomendaciones

Para poder hacer una valoración correcta de este trabajo desde una óptica clínica, se solicitó la colaboración de 4 profesionales en el área oncológica: un médico nuclear, un médico radiólogo, un técnico en radioterapia y un físico médico. El trabajo de cada uno de ellos contribuye al tratamiento integral del paciente oncológico, desde el diagnóstico hasta el abordaje terapéutico, todo apoyado sobre imágenes médicas; por tanto se considera su opinión de gran importancia para la valoración final de este trabajo. Es de resaltar la amabilidad de todos ellos al hacer una parada en sus actividades diarias y dedicar unos minutos para interactuar y evaluar el programa desarrollado.

Con el fin de facilitar la evaluación del programa, se les proporcionó una breve inducción sobre el funcionamiento del mismo, y luego se les pidió que lo usaran de manera similar a como lo hacen con otros programas de visualización de imágenes médicas de los que ellos disponen para su trabajo regular con pacientes. Luego de la demostración llenaron un pequeño cuestionario en el que pudieron plasmar críticas y recomendaciones para futuras versiones del programa.

5.1. Valoración del médico radiólogo

La Dra. María Bolívar es médico radiólogo y actualmente trabaja en los servicios de radiología y radioterapia de la Clínica Ávila. Ha trabajado en diversos centros hospitalarios públicos y privados y cuenta con más de 30 años de experiencia. Su trabajo en el servicio de radioterapia consiste en determinar a través de estudios imageneológicos tales como resonancias magnéticas, tomografías y PETs la extensión del tejido neoplásico para luego segmentarlo, y en base a esa segmentación determinar el mejor plan de radioterapia para el paciente. En el cuadro 5.1 se muestra el resultado de la evaluación realizada por la Dra. Bolívar.

CUADRO 5.1: Valoración de la Dra. María Bolívar sobre el programa desarrollado.

Profesional	Ítem	Valoración	Recomendaciones
Radiólogo	Apariencia	Buena	
	Uso de la interfaz ¹	Fácil	Incluir opción para comparar estudios previos y actuales.
	Herramientas ²	Básicas	
	Calidad de imagen	Regular	
	¿La usaría a diario? ³	Sí	

5.2. Valoración del médico nuclear

La Dra. Melissa Reyes es médico nuclear y actualmente trabaja en los servicios de medicina nuclear de la Policlínica Metropolitana y el Hospital Oncológico Dr. Luis Razetti, cuenta con alrededor de 10 años de experiencia en el área del diagnóstico por imágenes. El grueso de su trabajo se basa en la lectura de imágenes provenientes de estudios tales como gammagrafías, SPECTs, PETs entre otros; sin embargo hace uso frecuente de resonancias magnéticas y tomografías para hacer fusión de imágenes, corroborar y complementar diagnósticos. En el cuadro 5.2 se muestra el resultado de la evaluación realizada por la Dra. Reyes.

CUADRO 5.2: Valoración de la Dra. Melissa Reyes sobre el programa desarrollado.

Profesional	Ítem	Valoración	Recomendaciones
Médico nuclear	Apariencia	Buena	Incluir herramientas específicas para medicina nuclear, como ROIs y máscaras.
	Uso de la interfaz	Fácil	
	Herramientas	Básicas	
	Calidad de imagen	Buena	
	¿La usaría a diario?	Sí	

5.3. Valoración del técnico en radioterapia

Félix García es técnico en radioterapia y actualmente trabaja en el servicio de radiocirugía del Complejo Hematooncológico y Radiocirugía del Instituto Venezolano de los Seguros Sociales (IVSS), cuenta con 15 años de experiencia en el área de radioterapia. Su trabajo, quizás uno de los más importantes en el tratamiento radiante del paciente, consiste en colocar (posicionar) al paciente

¹Este ítem se refiere a cuán fácil o difícil le resultó a la persona interactuar con la interfaz gráfica.

²Se refiere a si las herramientas ofrecidas por la interfaz se consideran suficientes o insuficientes.

³En este ítem la persona expresa si estaría dispuesta o no a usar el programa en su trabajo diario con los pacientes.

en el equipo de tratamiento siguiendo las pautas dictadas por médicos y físicos. El técnico radiólogo usa imágenes radiológicas adquiridas por el equipo de radioterapia (imágenes portales) para posicionar al paciente, y las visualiza siempre con el software que acompaña al equipo. No obstante, estos profesionales se apoyan en imágenes externas proporcionadas por los médicos para complementar su trabajo o emitir opiniones profesionales sobre determinados tratamientos o casos clínicos. En el cuadro 5.3 se muestra el resultado de la evaluación realizada por el técnico García.

CUADRO 5.3: Valoración del técnico Félix García sobre el programa desarrollado.

Profesional	Ítem	Valoración	Recomendaciones
Técnico	Apariencia	Buena	
	Uso de la interfaz	Medio difícil	Incluir botón de ayuda y mejorar algunos detalles de pixelización.
	Herramientas	Básicas	
	Calidad de imagen	Buena	
	¿La usaría a diario?	Sí	

5.4. Valoración del físico médico

Rixy Plata es físico médico y actualmente trabaja en el servicio de radioterapia de la Clínica Ávila, cuenta con 3 años de experiencia en planificación de tratamientos y controles de calidad. Su trabajo consiste en realizar la planificación dosimétrica del tratamiento radiante siguiendo las indicaciones del médico radioterapeuta. Para ello es indispensable el uso de imágenes médicas, pues en base a ellas se escoge los diferentes volúmenes a irradiar y aquellos que deben ser protegidos o la irradiación recibida se debe mantener tan baja como sea posible. Por su trabajo, a diario interactúa con imágenes de tomografía, resonancia, PET y ultrasonido, por tanto sus opiniones o sugerencias en mucho contribuirán con las versiones futuras del programa. En el cuadro 5.4 se muestra el resultado de la evaluación realizada por la físico Plata.

CUADRO 5.4: Valoración de la físico médico Rixy Plata sobre el programa desarrollado.

Profesional	Ítem	Valoración	Recomendaciones
Físico	Apariencia	Buena	
	Uso de la interfaz	Fácil	Modificar algunos íconos de botones e incluir herramienta para fusión (registro) explícito de imágenes.
	Herramientas	Básicas	
	Calidad de imagen	Regular	
	¿La usaría a diario?	Sí	

5.5. Recomendaciones para trabajos futuros

Luego de haber sido probado el programa por médicos, físicos y técnicos, las opiniones hacia el mismo han sido muy positivas, sin embargo todos ellos en base a las necesidades particulares de su área de trabajo y su experiencia, han hecho una serie de recomendaciones o sugerencias para que en versiones futuras del programa puedan ser incluidas y de esa manera mejorarlo y ampliar su uso a otras áreas.

De todas las observaciones hechas por estos profesionales, hubo una en la que casi todos coincidieron, se referían a la pixelización o baja resolución de las imágenes que el programa muestra para las proyecciones sagital y coronal en estudios tomográficos. Se recomendó mejorar el algoritmo de visualización para estas proyecciones, pues tal como está puede ocultar información diagnóstica relevante para el médico. Otra observación hecha al programa está relacionada con la rapidez de carga de las series, en estudios con un número moderado de imágenes el tiempo de lectura puede ser relativamente corto, pero cuando el número se eleva, el tiempo de lectura de los datos puede incrementarse bastante, se sugirió optimizar este proceso. Una sugerencia relacionada con la anterior, fue el lapso que toma al programa mostrar la reconstrucción volumétrica a partir de las imágenes, por lo que se recomendó optimizar este proceso también.

En cuanto al análisis cualitativo y cuantitativo DCE-MRI, no se hicieron grandes observaciones, el médico radiólogo consultado consideró que para ser un programa que se encuentra en su primera versión está bastante bien y cumple con la segmentación y diferenciación de regiones que pueden resultar de interés tanto para el radiólogo como para el médico radioterapeuta. No obstante hizo una serie de recomendaciones que les gustaría que se incluyan en versiones posteriores, y así mejorar y potenciar la información suministrada por el programa:

- Mantener en pantalla los cortes analizados.
- Incluir diferentes modelos farmacocinéticos (actualmente sólo se cuenta con uno) y diferentes algoritmos de cálculo para los coeficientes.
- Una vez que se realice el análisis corte a corte, procesar esta información y mostrar en pantalla un mapa volumétrico de píxeles coloreados relacionados con los coeficientes farmacocinéticos.
- Obtener un informe en el que se especifique los cortes analizados y se detalle la información obtenida del análisis (valores de coeficientes, desviación, etc).

En cuanto a herramientas adicionales sugeridas para ser incluidas, se propuso un botón de ayuda que pueda orientar al usuario en las diversas opciones que eventualmente podría tener el programa, una ventana en la que el médico radiólogo pueda comparar estudios previos con estudios actuales del paciente, una herramienta para registrar o fusionar estudios radiológicos así como

otras para medicina nuclear, como enmascarado de zonas y cuantificación del material radioactivo.

Si bien el programa se realizó enteramente en Matlab por ser un entorno de programación que cuenta con muchos algoritmos para el análisis de imágenes y ofrece un lenguaje de sintaxis sencilla, cuenta con algunas limitaciones para el desarrollo de herramientas visuales, como interfaces gráficas para usuarios. Actualmente se disponen de entornos y lenguajes de programación más flexibles y especializados para el desarrollo de programas gráficos tales como Python, VTK, Qt, Java, entre otros, pudiendo ser alguno de ellos una alternativa para el desarrollo de futuras versiones.

Apéndice A

Manual de usuario

El programa desarrollado permite la visualización de imágenes médicas tales como resonancias magnéticas y tomografías, además posibilita el análisis cualitativo y cuantitativo de estudios DCE-MRI a partir del método de los tres puntos temporales (3TP) y de esa forma obtener los parámetros k_{el} y k_{ep} asociados a la farmacocinética del agente de contraste dentro del tejido. El programa permite analizar una región de interés y clasificar (colorear) los píxeles dentro de ella según la interacción del tejido con el agente de contraste.

A.1. Requisitos mínimos de hardware

- Windows 7 o 10.
- Procesador 1 GHz. (2 GHz recomendado)
- 2 GB de RAM. (6 GB de RAM recomendado)
- Al menos 3 GB de espacio libre en el disco duro.

A.2. Instalación

- El usuario debe ubicar el archivo ejecutable de nombre "Wind.exe", a continuación hacer doble click sobre éste, Windows le preguntará si desea instalar esta aplicación, debe hacer click en aceptar.
- Seguidamente le aparecerá la ventana principal del instalador, figura A.1 describiendo el programa a instalar. Debe presionar el botón "Next".
- En la ventana siguiente se le preguntará por el directorio en donde desea instalar la aplicación, puede optar por no cambiar el directorio ofrecido por defecto. Si este directorio no existe el programa se lo hará saber y le hará la advertencia que éste será creado, figura A.2.
- Aparecerá luego en la pantalla el acuerdo de licencia ("License Agreement"), figura A.3. Seleccione la opción "Yes" y seguidamente "Next".
- Luego presione el botón "Install" y la instalación comenzará, figura A.4

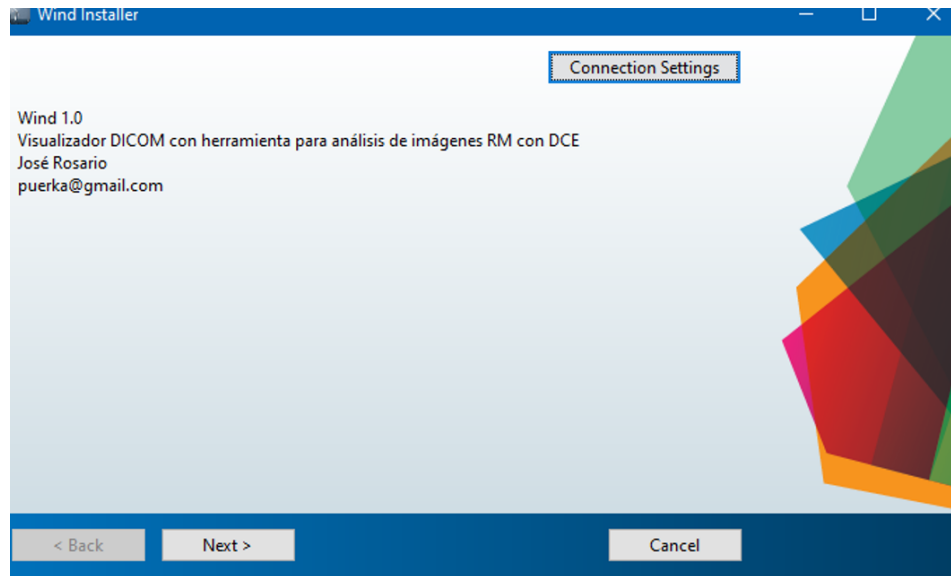


FIGURA A.1: Ventana del instalador.

A.3. Descripción de la ventana principal

1. *Zona de visualización para imágenes*: región en donde se muestran las diferentes proyecciones ortogonales de la serie a visualizar o analizar.
2. *Información del número de corte visualizado*: texto que indica el número del corte actual y el número de cortes totales correspondientes a cada vista.
3. *Cuadro de información general del paciente*: detalla información general del paciente (nombre, edad, sexo), información del centro, nombre del estudio y serie.
4. *Cuadro de información de datos específicos del tipo de estudio*: información específica de los parámetros utilizados para realizar el estudio.
5. *Barras de miniaturas*: muestra la primera imagen "en miniatura" de todas las series que comprenden el estudio, junto con el nombre abreviado de cada una de ellas. El usuario podrá hacer click sobre cualquiera de ellas para visualizar las imágenes asociadas.
6. *Panel de fecha y nombre de estudio*: muestra la fecha y hora en la que se realizó el estudio, así como el nombre completo del mismo.
7. *Panel de nombre del paciente*: muestra únicamente el nombre completo del paciente.
8. *Barra de información general*: presenta el nombre completo del paciente, la fecha de realización del estudio y nombre de la serie visualizada.

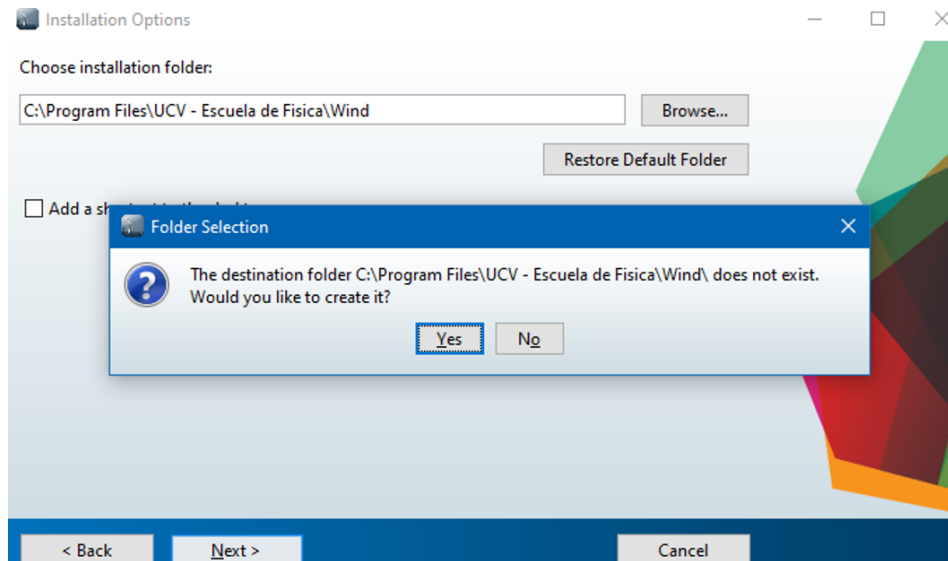


FIGURA A.2: Ventana para escoger el directorio de instalación.

9. *Barra de menús*: muestra los módulos o menús para gestionar los archivos o las imágenes, denominado “Archivo”, uno para algunas opciones de visualización, llamado “Ver” y un tercero denominado “DCE” en donde se encuentran agrupadas las opciones de análisis para estudios DCE-MRI.
10. *Barra de herramientas*: barra constituida por 13 botones que representan las funciones básicas del visualizador. De izquierda a derecha se tiene:
 - Botón abrir: carga las imágenes.
 - Botones de visualización de proyección: son tres rotulados con las letras “A”, “S” y “C”, haciendo referencia a axial, sagital y coronal respectivamente.
 - Mostrar/ocultar información del paciente: el usuario puede optar por ocultar momentáneamente la información del paciente.
 - Botón de registro: realiza el registro monomodal en aquellas series denominadas 4D.
 - Botón “en negativo”: permite invertir los colores de una imagen, es decir, verla en negativo.
 - Botón zoom: ampliar o reducir una región de la imagen.
 - Botón pan: mover o arrastrar la imagen.
 - Botón regla: medir dos puntos en una región de interés dentro de la imagen que se desee.
 - Botón 3D o “rendering”: permite reconstruir en 3D la serie visualizada. Sólo funciona para estudios volumétricos, en el caso de imágenes 4D esta función se deshabilita.

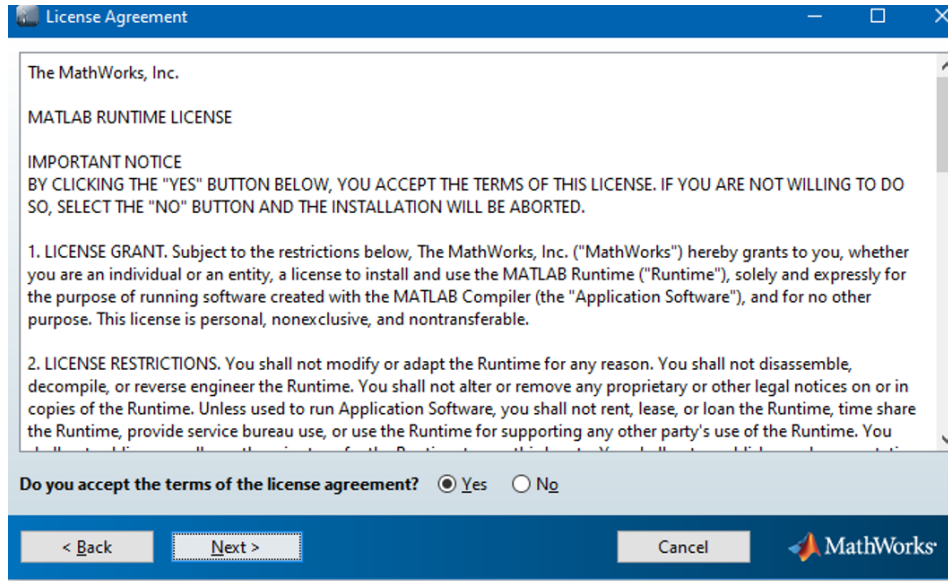


FIGURA A.3: Ventana sobre acuerdo de licencia (“License Agreement”).

- Botón “montaje”: despliega vistas axiales en miniatura de la serie activa. Sólo se permite la visualización de 30 cortes por vez.
 - Botón cine: muestra en pantalla de forma secuencial cada corte temporal de una serie 4D.
11. *Información de posición y valor de pixel*: muestra la posición actual del puntero dentro de la imagen (fila, columna) y el valor de dicho pixel.
 12. *Barra de desplazamiento*: barra para moverse entre los diferentes cortes de la serie. De manera análoga, el usuario puede desplazarse entre imágenes haciendo uso de las teclas de dirección del teclado “up” y “down” o con el “scroll wheel” del mouse.

A.4. Abrir serie de imágenes

- Una vez inicializado el programa se mostrará la ventana principal presentada en la figura A.5. El usuario tiene dos maneras de abrir un estudio o serie de imágenes. La primera opción es presionar el botón “abrir” de la barra de herramientas. La segunda es a través el menú “Archivo” de la barra de menús. Al hacer click sobre este menú se desplegará un submenú con la opción de “abrir”. Para cualquiera de las dos opciones el programa despliega una ventana para escoger el directorio en el cual se encuentran las imágenes, figura A.6
- Una vez seleccionada la carpeta, el programa procederá a mostrar una barra de estado que da cuenta del proceso de carga de imágenes. Finalizado

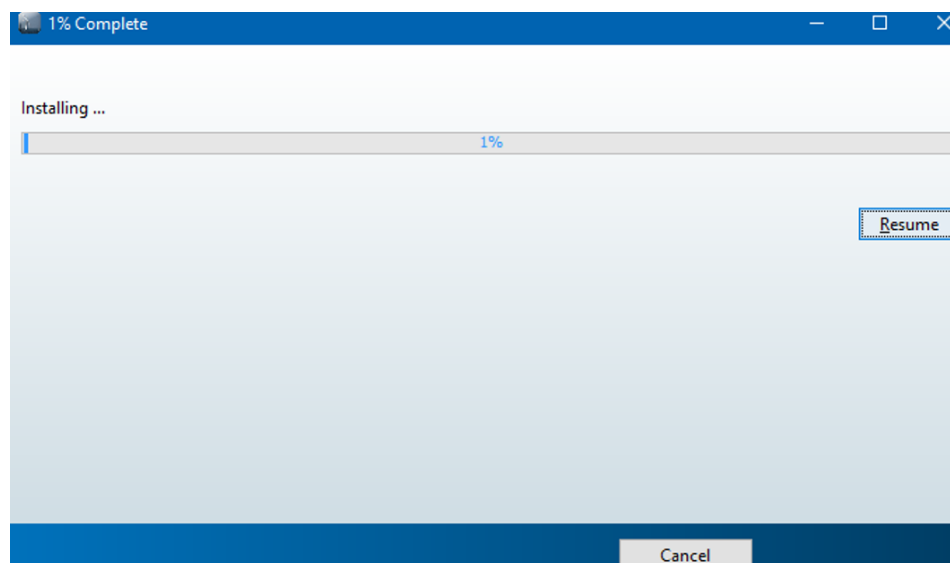


FIGURA A.4: Ventana que muestra el progreso de la instalación..

el proceso de carga se mostrarán las imágenes en proyección axial (por defecto) tal como se muestra en la figura A.7. Además de todos los datos pertinentes del estudio, serie y paciente, el programa identifica la posición relativa del paciente al momento de hacerse el examen imageneológico. Si el estudio posee varias series, el usuario puede abrir cualquiera de éstas cuando desee haciendo click en cualquiera de las imágenes en miniaturas asociadas a cada una de las series.

A.5. Control de contraste

- El usuario podrá cada vez que lo desee cambiar el nivel de contraste de la imagen, para ello simplemente deberá presionar la tecla "Control" junto con el botón izquierdo del mouse y mover sobre la imagen hasta alcanzar el contraste deseado. Como se muestra en la figura A.8, el usuario podrá modificar de manera independiente el nivel de contraste de cada imagen, en caso que desee hacerlo para todas de forma simultánea, sólo debe presionar la tecla "Alt" junto con el botón izquierdo del mouse.
- En caso de haber modificado el contraste de la imagen y no poder encontrar el valor deseado, el programa le permite retornar al valor de contraste inicial, para ello debe ir al menú "Ver" y escoger la opción "Contraste inicial".

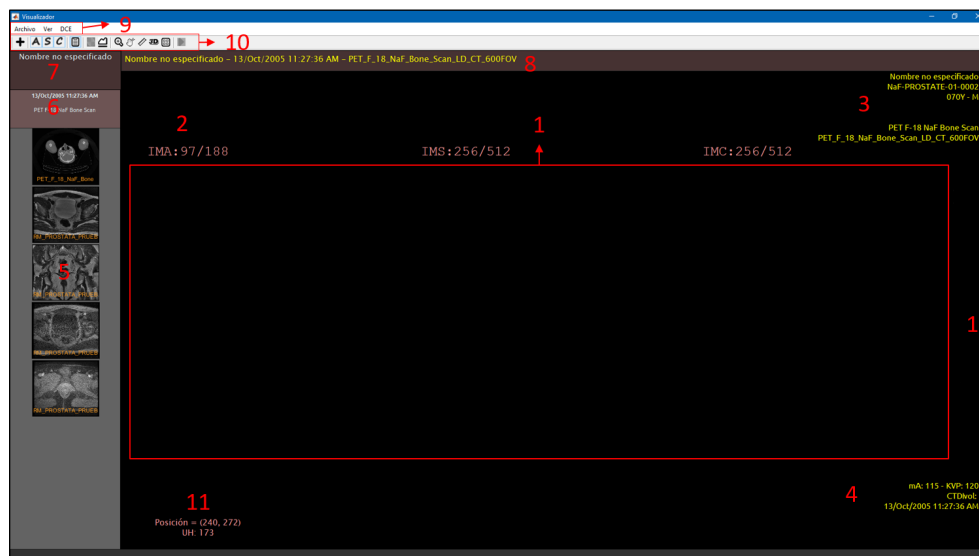


FIGURA A.5: Ventana principal del programa.

A.6. Mapas de contraste

El usuario puede escoger entre 6 mapas de colores diferentes: gris, jet, hsv, hot, winter y pink. Estos mapas no cambian los valores de intensidad de los píxeles, sino su representación en los colores definidos por el mapa seleccionado. En la figura A.9 se muestra una imagen con el mapa “hot” seleccionado.

A.7. Vista en negativo

El usuario puede optar por visualizar las imágenes con los colores invertidos, lo que se conoce con el nombre de “negativo”. Para ello sólo debe presionar el botón identificado como “vista en negativo” de la barra de herramientas. Si desea volver al estado de visualización convencional, deberá presionar este botón nuevamente y el cambio se reflejará de forma inmediata sobre las imágenes mostradas. Un ejemplo de este se muestra en la figura A.10, en la cual puede apreciarse una resonancia magnética de pelvis T2 en modo “negativo”.

A.8. Visualización 3D de la serie

El programa permite obtener una representación en 3 dimensiones a partir de las imágenes 2D visualizadas. El usuario debe presionar el botón de la barra de herramientas identificado con un logo 3D, acto seguido se mostrará una ventana en la que se le solicita al usuario introducir el valor umbral asociado a

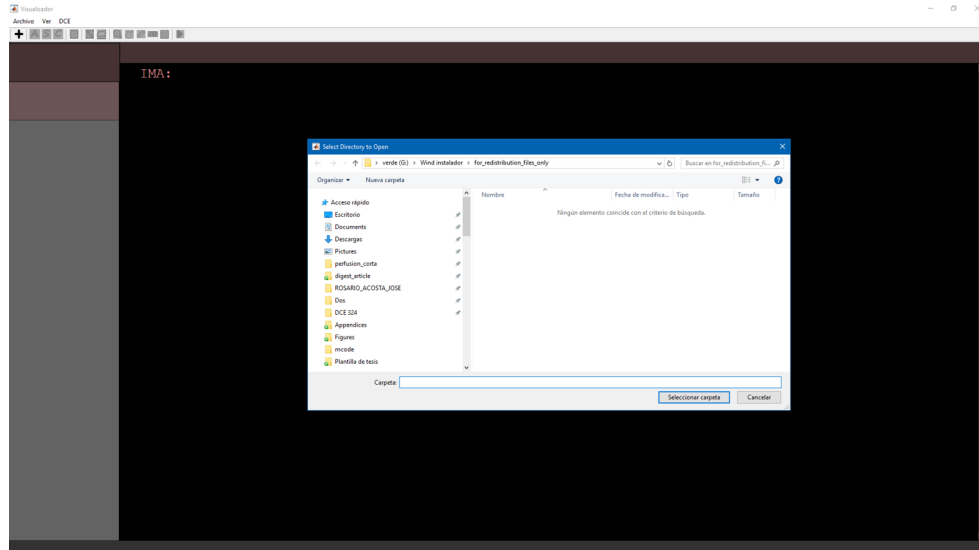


FIGURA A.6: Ventana para abrir estudio.

la piel (nivel de intensidad para resonancia magnética y valor CT para tomografía), sin embargo el programa genera un valor por defecto que dependerá de las características del estudio. El usuario podrá cambiarlo a voluntad. Se debe considerar que este proceso requiere uso de procesador y memoria, así que mientras mayor el número de imágenes a procesar, mayor el tiempo que tomará el programa para presentar la reconstrucción. Dos ejemplos de la reconstrucción que hace el programa a partir de las imágenes 2D se muestra en la figura A.11.

A.9. Vista en formato de cuadrícula

El usuario podrá desplegar la visualización de cortes axiales del estudio abierto en forma de cuadrícula, figura A.12; con ese fin deberá hacer click sobre el botón “visualizar montaje” de la barra de herramientas superior, seguidamente el programa mostrará en pantalla un cuadro de diálogo en el que solicita al usuario introducir el rango de cortes a visualizar, por defecto se muestra “1-30”. El usuario podrá establecer el rango deseado, siempre y cuando el número de cortes a mostrar no sea mayor a 30. Si el rango introducido por el usuario contiene más de 30 imágenes o el valor superior del rango es mayor que el número de cortes de la serie, el cuadro de diálogo permanecerá abierto hasta que el usuario introduzca un rango adecuado. Una vez hecho esto, se desplegará una nueva ventana con la vista en formato de cuadrícula.

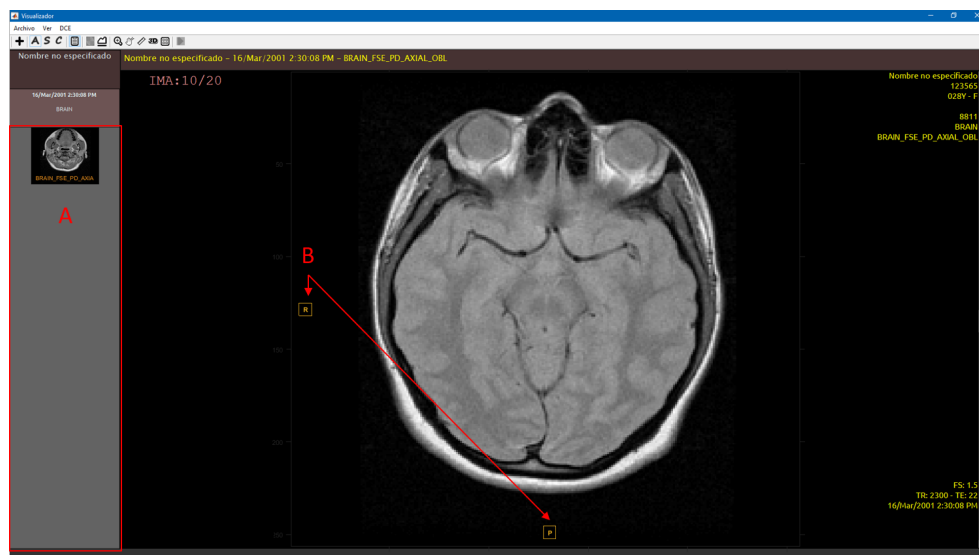


FIGURA A.7: Ventana principal de la interfaz una vez abierta una serie. En A se muestra la barra de miniaturas que muestra todas las series asociadas al estudio. En B los rótulos de la posición del paciente.

A.10. Vista de imágenes temporales (frames) en secuencia o vista tipo “cine”

- El programa ofrece la posibilidad de visualizar los frames o imágenes temporales de un corte determinado en secuencias continuas. Para ello el usuario deberá presionar el botón identificado como A en la figura A.13.
- Seguidamente el programa comenzará a mostrar secuencialmente cada imagen temporal o frame asociado al corte visualizado. También el programa presentará una pequeña barra de desplazamiento y un botón identificado como “Detener” en la zona inferior derecha, B en la figura A.13. Con la barra deslizante el usuario podrá cambiar la rapidez con la cual son mostrados los frames, por defecto el programa arranca con el valor mínimo.
- Para salir de este modo el usuario deberá presionar el botón “Detener”. Es de hacer notar que el usuario no está restringido a un corte en particular, él podrá desplazarse al corte que desee y el programa comenzará a mostrar los frames asociados a éste inmediatamente.

Nota: El programa informará al usuario cuando se cargue una serie 4D o dinámica, para este fin mostrará en pantalla un indicador “4D” en la zona superior izquierda, tal como se muestra en C de la figura A.13. Asimismo el programa despliega una barra deslizante debajo de la imagen (D en la figura A.13) para que el usuario pueda moverse a través de los frames; también podrá hacerlo con las teclas “derecha” e “izquierda” del teclado.

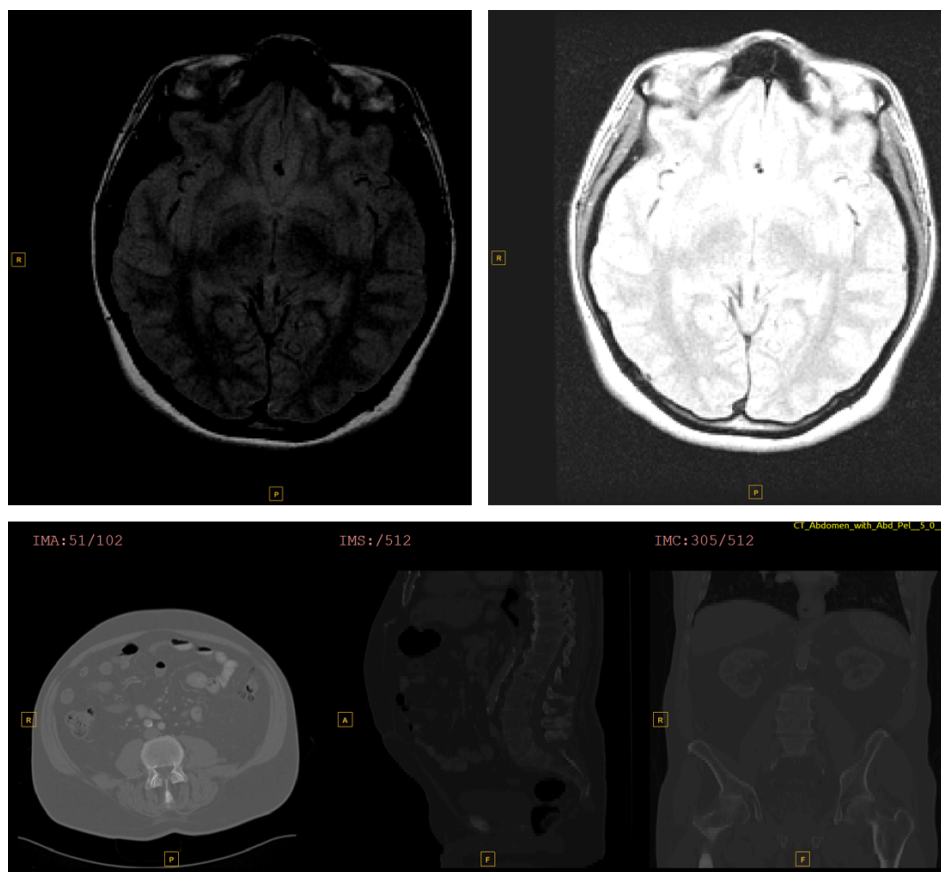


FIGURA A.8: Variación de nivel de contraste de las imágenes. El usuario puede modificar una o todas las imágenes a la vez.

A.11. Análisis de estudios DCE-MRI

A.11.1. Preparación de la serie

Una vez cargada la serie, tal como se indicó en la sección A.4, el usuario deberá verificar que la dimensión temporal y la dimensión espacial correspondiente a la proyección axial no se encuentren intercambiadas; este inconveniente se ha detectado en algunas series dinámicas y será corregido en versiones posteriores; mientras tanto el usuario deberá hacer la corrección de manera manual. Para ello, una vez hecha la verificación y detectado el error, deberá ir al menú “DCE” y presionar la opción “Ajustar frames” y constatar que los indicadores del número de corte y número de frame han sido intercambiados, como se indica en A de la figura A.14.

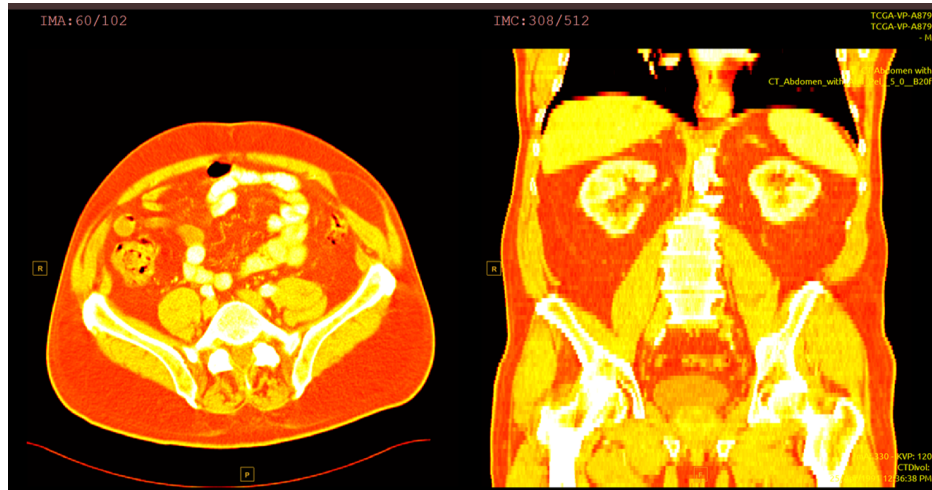


FIGURA A.9: Mapa de visualización para niveles de contraste. En la imagen se usó el mapa “hot”.

A.11.2. Registro de la serie

Los estudios de resonancia magnética suelen tomar más tiempo para la adquisición de las imágenes que aquellos hechos con tomografía, esto trae como consecuencia el movimiento involuntario de los pacientes y el ruido en la imagen asociado a ese movimiento, por tanto como la técnica DCE-MRI se basa en el análisis pixel a pixel de una región de interés, minimizar la incertidumbre introducida por los movimientos del paciente es un tema crucial. El programa cuenta con una herramienta para realizar registro de imágenes del tipo mono-modal, es decir, entre imágenes del mismo tipo dentro de una misma serie; esta herramienta forma parte del paquete de algoritmos con los que cuenta Matlab para el análisis de imágenes.

En vista de lo importante que es minimizar el ruido en este tipo de imágenes, el registro debe realizarse de manera obligatoria antes de poder seguir con el proceso de análisis; si no se hace el programa emitirá una alerta e impedirá al usuario proseguir. Para iniciar el proceso de registro se debe presionar el botón de la barra de herramientas identificado como “Registro de imágenes”, mostrado en B en la figura A.14. Este proceso toma tiempo, y el tiempo total empleado dependerá en gran medida del número de frames que contenga la serie y de la potencia de cálculo del ordenador, sin embargo como se mencionó antes no puede ignorarse este paso.

Una vez terminado el proceso de registro, el programa indicará que la imagen se encuentra registrada, tal como se muestra en C de la figura A.14, y el usuario podrá continuar el proceso.

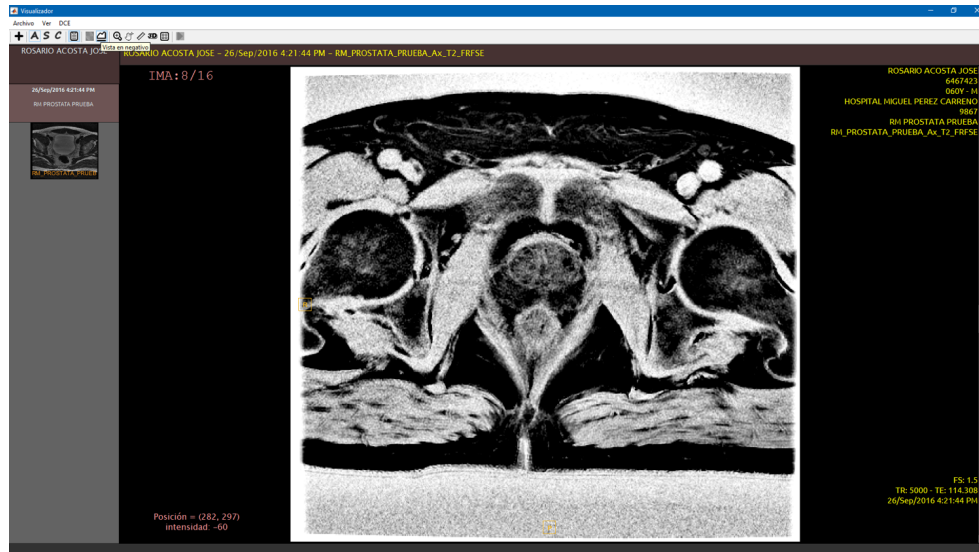


FIGURA A.10: Vista de una resonancia magnética de pelvis T2 en modo “negativo”.

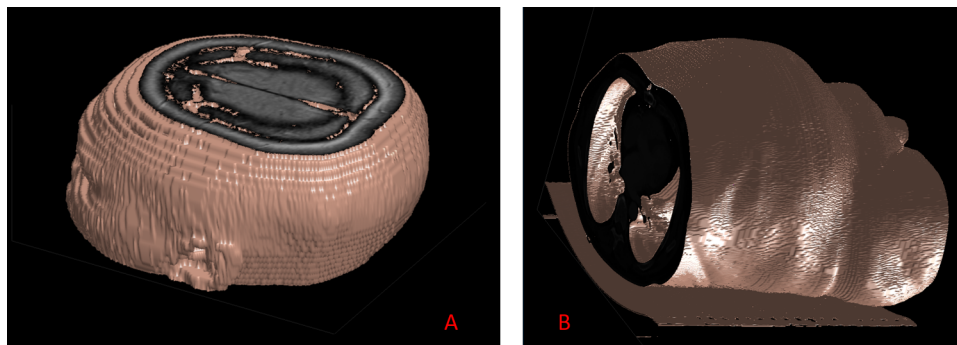


FIGURA A.11: Reconstrucción 3D a partir de las imágenes 2D. En A se tiene la reconstrucción a partir de una resonancia magnética, en tanto que en B se obtuvo a partir de una tomografía.

A.11.3. Creación de máscara o ROI (región de interés)

- Una vez concluido el registro de las imágenes, el programa despliega una ventana en la que el usuario podrá dibujar (uniendo puntos) la región que desee analizar, figura A.15. El usuario podrá modificar la forma de la máscara y agregar tantos puntos como desee. Para aceptar la máscara sólo debe presionar el botón derecho del mouse y escoger la opción “Create Mask”. Debe tomarse en cuenta que de manera similar al proceso de registro, el análisis de las imágenes toma tiempo y éste es función directa del número de píxeles contenidos en la máscara, en ese sentido mientras mayor sea el perímetro de la máscara, mayor será el número de píxeles contenidos en ella y por ende mayor el tiempo de cálculo.
- Seguidamente de la creación de la máscara, el programa preguntará por

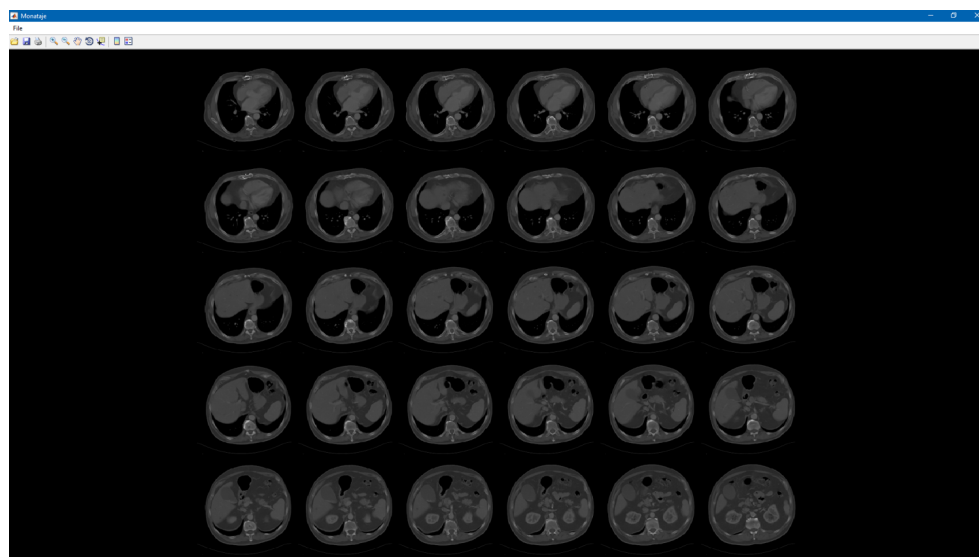


FIGURA A.12: Visualización de cortes axiales en forma de cuadrícula de una serie tomográfica.

el corte en el cual ocurre la llegada del contraste; por tanto el usuario debería haber revisado previamente la secuencia de imágenes y por inspección simple determinar el frame en el cual ocurre el realce máximo de la señal. El programa tomará este frame y el tiempo asociado a él será tomado como el punto 2 del método de los tres puntos temporales.

- Posteriormente se mostrará un cuadro de diálogo en el que se indica el número actual del pixel analizado y el total de píxeles a analizar. Sólo resta esperar la culminación del proceso para poder visualizar el mapa de píxeles superpuesto a la imagen de acuerdo al método de los tres puntos.

Nota: Para que la visualización del mapa de píxeles sea exitosa, el mouse deberá estar sobre la imagen al momento de finalizar el proceso de análisis de píxeles.

A.11.4. Resultados (histogramas y gráficas) del análisis cuantitativo

Una vez que el programa ha realizado el análisis de la región de interés delimitada por el usuario, éste muestra en pantalla un mapa de colores relacionado con el comportamiento del agente de contraste en el tejido estudiado, y guarda en memoria los valores de los coeficientes farmacocinéticos asociados al mapa de colores. Para obtener estos datos el usuario deberá presionar la opción “Mostrar histogramas” del menú “DCE”, el programa presentará a continuación una serie de de gráficas contentivas de información relacionada al ROI analizado, figura A.16.

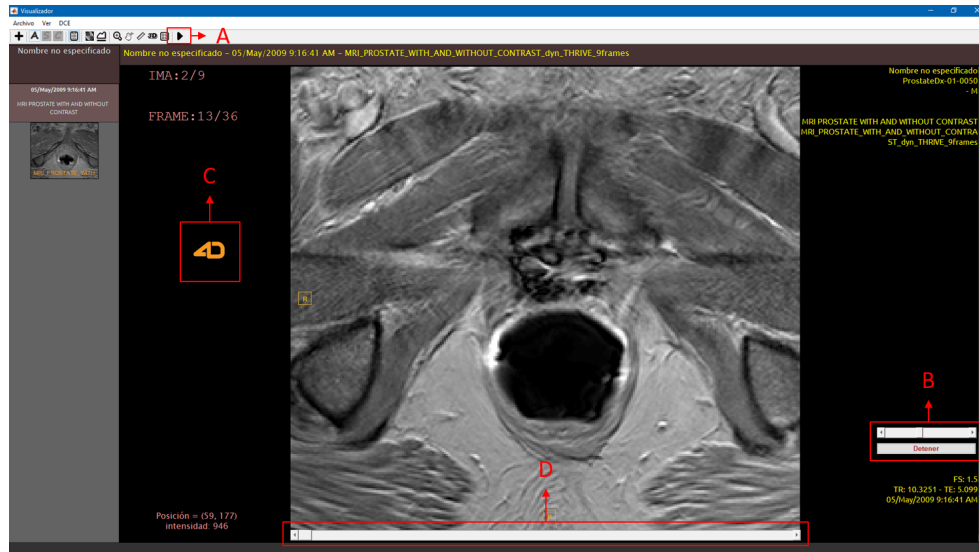


FIGURA A.13: Visualización secuencial (cine) de estudios 4D. En A se muestra el botón para activar la herramienta; en B se muestra una barra de desplazamiento para controlar la rapidez con la que se pasa de una imagen a otra, se muestra también un botón para detener y salir del modo cine. C indicador 4D. D barra deslizante para frames.

A.11.5. Visualización de la evolución temporal de un único pixel

La función principal del programa es analizar una región de interés y permitir encontrar los coeficientes farmacocinéticos asociados al modelo de Brix, explicado en la sección 3.3.4, no obstante, el cálculo de estos coeficientes requiere recursos de memoria y uso del procesador, que se traduce en tiempo de cómputo importante que será función directa del número de píxeles a ser analizados. Una alternativa que el programa ofrece a este proceso, es la de mostrar el comportamiento temporal de los píxeles de manera individual.

- El usuario debe posicionarse sobre el pixel que desea evaluar.
- Presionar el botón izquierdo del mouse.
- A continuación el programa mostrará un pequeño gráfico en la parte inferior derecha de la pantalla, que representa la intensidad de la señal en función del tiempo para ese pixel en particular, figura A.17.
- Si el usuario desea evaluar otro pixel, deberá hacer un solo click con el botón izquierdo sobre la imagen y luego mover el “scroll wheel” del mouse o presionar cualquiera de las teclas de dirección del teclado, posicionarse sobre el pixel deseado y hacer click con el botón izquierdo del mouse.
- Para activar nuevamente la funcionalidad de desplazamiento del “scroll wheel” o de las teclas de dirección del teclado, deberá hacer un solo click con el botón izquierdo del mouse sobre la imagen.

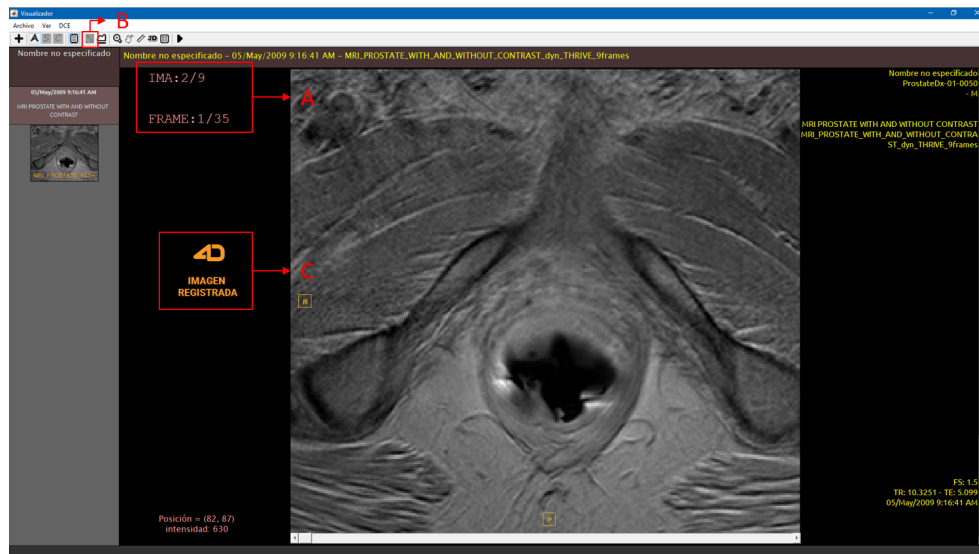


FIGURA A.14: Ventana para análisis DCE-MRI. En A verificación de las dimensiones de la serie, tanto espaciales como temporales. B botón para registro de imágenes. C Indicador de imagen registrada.

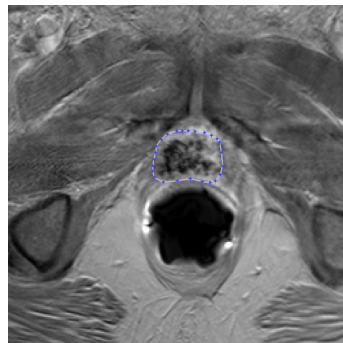


FIGURA A.15: Ejemplo de máscara de píxeles a analizar.

A.11.6. Obtención de las gráficas para el análisis semicuantitativo

Una vez que el programa ha realizado el análisis cuantitativo de la región seleccionada, el usuario puede obtener también el análisis semicuantitativo de la misma. Para ello debe:

- Obtener los histogramas, de la región de interés, tal como se mostró en la sección [A.11.4](#).
- Luego debe hacer click en el submenú “Análisis semicuantitativo”, a continuación el programa mostrará tres gráficas independientes, cada una correspondiente al tipo I, II o III respectivamente (sección [3.1](#)). En cada una de estas gráficas se muestra la curva obtenida a partir del ajuste de los datos cuantitativos, el área bajo la curva previo al pico de realce y

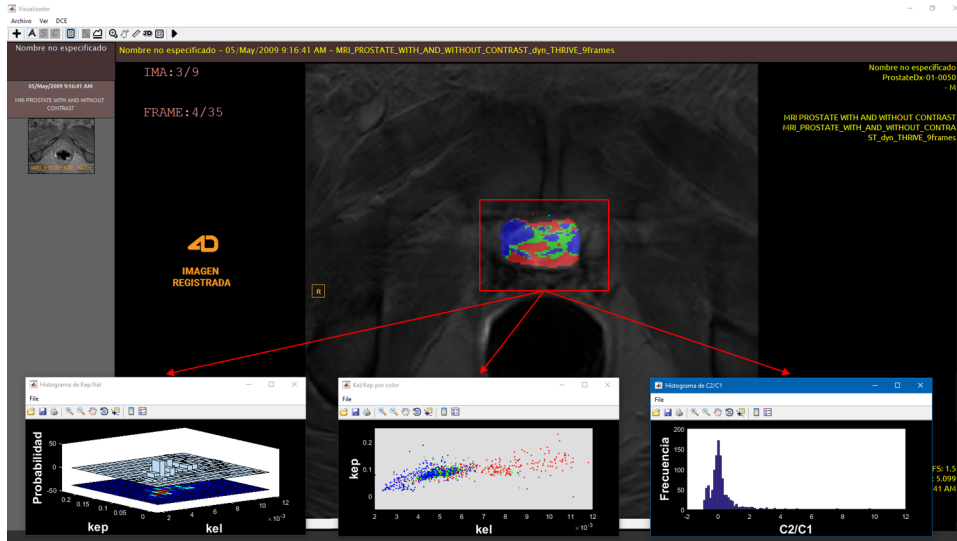


FIGURA A.16: Algunos de los gráficos producto del análisis del ROI.

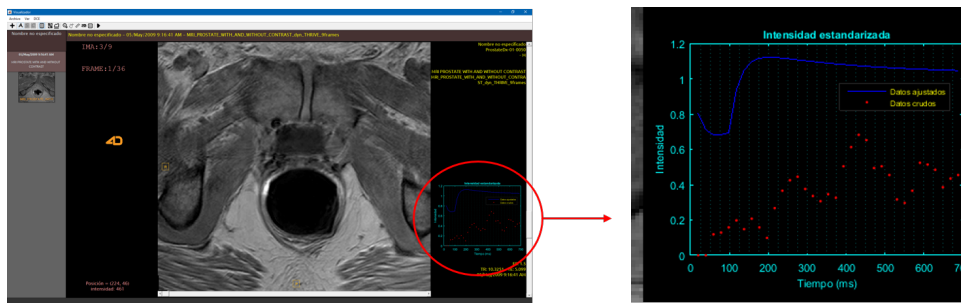


FIGURA A.17: Ejemplo del comportamiento temporal de un pixel individual.

posterior a éste, el tiempo al pico del realce y las pendientes de las curvas (asumiendo un comportamiento lineal de las mismas). Un ejemplo de una de estas gráficas se muestra en la figura A.18.

El área bajo la curva es aproximada por el método trapezoidal compuesto, esto es dividir el intervalo $[a, b]$ en n subintervalos y aproximar cada uno por un polinomio de primer grado; luego se aplica la fórmula del área de un trapecioide a cada subintervalo, de tal modo que la suma de todas ellas sea la aproximación del área bajo la curva de $f(x)$, así:

$$A = \int_a^b f(x)dx \approx \int_{a=x_0}^{x_1} p_1(x)dx + \int_{x_1}^{x_2} p_2(x)dx + \dots + \int_{x_{n-1}}^{x_n=b} p_n(x)dx \quad (A.1)$$

donde $p_i(x)$ es la ecuación de la recta que pasa por los puntos $(x_{i-1}, f(x_{i-1})), (x_i, f(x_i))$; de donde se obtiene:

$$A = \frac{x_1 - x_0}{2}[f(x_0) + f(x_1)] + \frac{x_2 - x_1}{2}[f(x_1) + f(x_2)] + \dots + \frac{x_n - x_{n-1}}{2}[f(x_{n-1}) + f(x_n)] \quad (A.2)$$

Si todos los subintervalos son del mismo tamaño h , esto es, si $x_{i+1} - x_i = h$, para $i = 0, 1, \dots, (n - 1)$, entonces la ecuación previa puede escribirse en términos de sumatorias como:

$$A = \frac{h}{2} \left[f(x_0) + 2 \sum_{i=1}^{n-1} f(x_i) + f(x_n) \right] \quad (A.3)$$

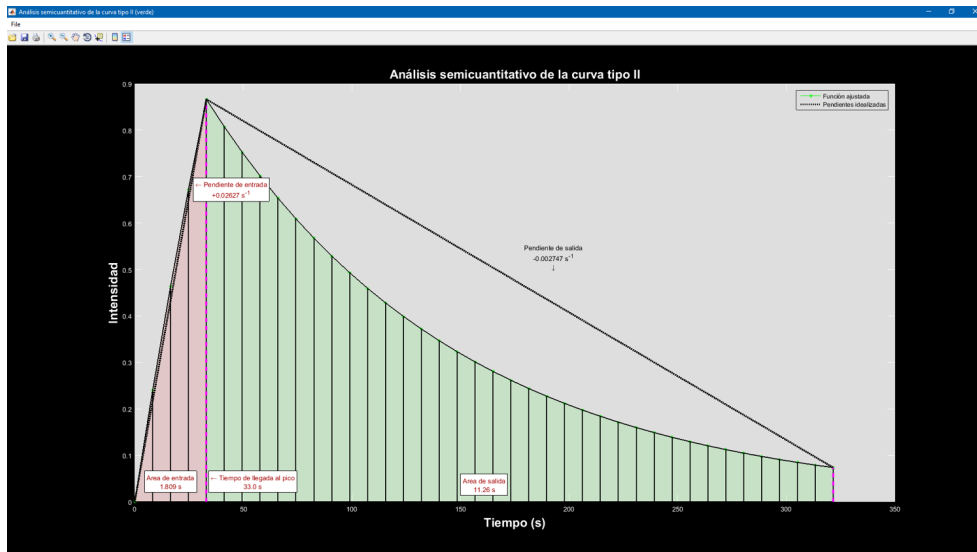


FIGURA A.18: Ejemplo del análisis semicuantitativo de un área de interés.

Nota: Para poder obtener un conjunto nuevo de gráficas, previamente se debe seleccionar una nueva región de interés y posterior al análisis cuantitativo obtener los histogramas, pues a partir de éstos se obtienen los parámetros para el análisis semicuantitativo.

A.11.7. Guardar datos

El usuario cuenta con la opción de poder guardar los datos producto del análisis en un archivo con extensión “.mat”, y de esa manera poder tratar o analizar los datos en la plataforma de Matlab. Para ello debe escoger la opción “Guardar datos” del menú “Archivo”, el programa abrirá una ventana para que el usuario escoja el directorio y nombre del archivo a guardar.

Apéndice B

Código fuente del programa

```

1 function wind_main
2 % Ventana principal del analizador de imágenes DCE
3 %Consta de visor DICOM y demás herramientas básicas
4
5 % Crea la ventana principal
6 scrsz = get(0, 'ScreenSize'); %--> tamaño de pantalla
7 f = figure('Units','normalized','MenuBar','none','ToolBar','none',...
8 'Visible','on','OuterPosition',[0 0 1 1],'Color','k',...
9 'Name','Visualizador','DockControls','off','NumberTitle','off','Tag','Principal');
10 bl = axes('Parent',f,'Units','normalized','Visible','on','Position',[0 0.026 0.112 ...
11 0.822], 'Color',...
12 [0.39,0.39,0.39],'xtick',[],'ytick',[],'Tag','barra de miniaturas'); %--> Barra de ...
13  miniaturas
14 bi = axes('Parent',f,'Units','normalized','Visible','on','Position',[0 0 1 0.026], ...
15 'Color',[0.196,0.196,0.196],'xtick',[],...
16 'ytick',[],'Tag','barra inferior'); %--> Barra de estado inferior
17 bs_fondo = axes('Parent',f,'Units','normalized','Visible','on','Position',[0.113 ...
18 0.960 1 0.039], 'Color',[0.275,0.196,0.196],'xtick',[],...
19 'ytick',[],'Tag','barra fondo_s');
20 bs = uicontrol('Parent',f,'Style','Text','Units','normalized','Position',[0.114 ...
21 0.962 1 0.032],...
22 'String','', 'FontSize',12.0,'HorizontalAlignment','left','ForegroundColor','y',...
23 'FontUnits','points','FontName','Lucida Sans ...
24 Unicode','BackgroundColor',[0.275,0.196,0.196],...
25 'Visible','on','Tag','bs'); %--> Barra de información superior
26 barname = uicontrol('Parent',f,'Style','Text','Units','normalized','Position',[0 ...
27 0.924 0.112 0.074],...
28 'String','', 'FontSize',11.0,'HorizontalAlignment','center','ForegroundColor',...
29 [0.863,0.918,0.929],...
30 'FontUnits','points','FontName','Lucida Sans ...
31 Unicode','BackgroundColor',[0.275,0.196,0.196],...
32 'Visible','on','Tag','barname'); %--> (cuadro de nombre)
33 sas = axes('Units','normalized','Visible','on','Position',[0 0.848 0.112 0.074],...
34 'Color',[0.427,0.33,0.33],'xtick',[],'ytick',[],'Tag','barra de series_inf'); %--> ...
35 (Sub Axes series)--> Barra de información de series
36 Imtext=uicontrol('Parent',f,'Style','Text','Units','normalized','Position',[0.133 ...
37 0.889 0.153 0.069],...
38 'String','IMA:', 'FontSize',20.0,'HorizontalAlignment','left','ForegroundColor',...
39 [1,0.592,0.596],...
40 'FontUnits','points','FontName','Monospaced','BackgroundColor','k','Visible','on');
41 sagtext=uicontrol('Parent',f,'Style','Text','Units','normalized','Position',[0.257 ...
42 0.889 0.16 0.069],...
43 'String','IMS:', 'FontSize',20.0,'HorizontalAlignment','left','ForegroundColor',...
44 [1,0.592,0.596],...
45 'FontUnits','points','FontName','Monospaced','BackgroundColor','k','Visible','off');

```



```

35 cortext=uicontrol('Parent',f,'Style','Text','Units','normalized','Position',[0.681 ...
    0.889 0.16 0.069],...
36 'String','IMC:', 'FontSize',20.0,'HorizontalAlignment','left','ForegroundColor',...
37 [1,0.592,0.596],...
38 'FontUnits','points','FontName','Monospaced','BackgroundColor','k','Visible','off');
39 seriestext_fecha = ...
    uicontrol('Parent',f,'Style','Text','Units','normalized','Position',[0 0.886 ...
        0.111 0.031],...
40 'String','', 'FontSize',8.5,'HorizontalAlignment','center','ForegroundColor',...
41 [0.863,0.918,0.929], 'FontUnits','points','FontName','Ubuntu','BackgroundColor',...
42 [0.427,0.33,0.33], 'Visible','on','FontWeight','bold');
43 frametext=uicontrol('Parent',f,'Style','Text','Units','normalized','Position',...
44 [0.133 0.809 0.153 0.069], 'String','FRAME:', 'FontSize',20.0,...
45 'HorizontalAlignment','left','ForegroundColor',[1,0.592,0.596], 'FontUnits',...
46 'points','FontName','Monospaced','BackgroundColor','k','Visible','off');
47 fusion_4d_text=uicontrol('Parent',f,'Style','Text','Units','normalized','Position',...
48 [0.153 0.484 0.1 0.069], 'String','IMAGEN REGISTRADA', 'FontSize',14,...
49 'HorizontalAlignment','center','ForegroundColor',[0.976 0.6 0.1255], 'FontUnits',...
50 'points','FontName','Roboto Black','BackgroundColor','k','Visible','off');
51 value_text = uicontrol('Parent',f,'Style','Text','ForegroundColor',[1,0.592,0.596],...
52 'Units','normalized','FontSize',12,'HorizontalAlignment','center','FontName',...
53 'Lucida Sans Unicode','Position',[0.114 0.029 0.155 0.06], 'String',' ',...
54 'Visible','off','BackgroundColor','k');
55 slider_ima = uicontrol('Parent',f,'Units','normalized','Position',[0.989 0.027 ...
    0.011 0.930],...
56 'Style','slider','Enable','off','Min',1,'Value',1);
57 slider_sa = uicontrol('Parent',f,'Units','normalized','Position',[0.989 0.027 ...
    0.011 0.930],...
58 'Style','slider','Enable','off','Min',1,'Value',1,'Visible','off');
59 slider_co = uicontrol('Parent',f,'Units','normalized','Position',[0.989 0.027 ...
    0.011 0.930],...
60 'Style','slider','Enable','off','Min',1,'Value',1,'Visible','off');
61 slider_4d = uicontrol('Parent',f,'Units','normalized','Position',[0.287 0.030 ...
    0.520 0.020],...
62 'Style','slider','Enable','off','Min',1,'Value',1,'Visible','off');
63 seriestext_estudio = uicontrol('Parent',f,'Style','Text','Units','normalized',...
64 'Position',[0 0.849 0.111 0.04], 'String','', 'FontSize',8.0,'HorizontalAlignment',...
65 'center','ForegroundColor',[0.863,0.918,0.929], 'FontUnits','points','FontName',...
66 'Ubuntu','BackgroundColor',[0.427,0.33,0.33], 'Visible','on','FontWeight','normal');
67 barra_inform_gen = ...
    uicontrol('Parent',f,'Style','Text','Units','normalized','Position',[0.806 ...
        0.637 0.182 0.321],...
68 'String','', 'FontSize',12,'HorizontalAlignment','right','ForegroundColor','y',...
69 'FontUnits','points','FontName','Ubuntu','BackgroundColor','k','Visible','on',...
70 'FontWeight','normal');
71 barra_inform_estudio = ...
    uicontrol('Parent',f,'Style','Text','Units','normalized','Position',[0.806 ...
        0.038 0.182 0.121],...
72 'String','', 'FontSize',12,'HorizontalAlignment','right','ForegroundColor','y',...
73 'FontUnits','points','FontName','Ubuntu','BackgroundColor','k','Visible','on',...
74 'FontWeight','normal');
75 align([barra_inform_gen barra_inform_estudio], 'HorizontalAlignment','right');
76
77 %%%%%%%%%%%%%%% Código Java para hacer transparente la caja de texto.
78 jLabel_gen = findjobj(barra_inform_gen); %--> barra de información general
79 jLabel_gen.setOpaque(false);
80
81 jLabel_est = findjobj(barra_inform_estudio); %--> barra de información de estudios
82 jLabel_est.setOpaque(false);
83
84 % --> Código que evita la caja "escuche" el mouse.
85

```

```

86  jLabelParent_gen = jLabel_gen.getParent; %%%general
87
88  jListener_gen = jLabelParent_gen.getMouseListeners;
89  jLabelParent_gen.removeMouseListener(jListener_gen(1));
90
91  jListener_gen = jLabelParent_gen.getMouseMotionListeners;
92  jLabelParent_gen.removeMouseMotionListener(jListener_gen(1));
93  %%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
94
95  jLabelParent_est = jLabel_est.getParent; %%%estudios
96
97  jListener_est = jLabelParent_est.getMouseListeners;
98  jLabelParent_est.removeMouseListener(jListener_est(1));
99
100 jListener_est = jLabelParent_est.getMouseMotionListeners;
101 jLabelParent_est.removeMouseMotionListener(jListener_est(1));
102
103
104 %%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
105
106 %Variables
107 global s numero_series nombres_series xthickness ythickness zthickness IOP IPP ...
    imSz1 imSz2 imSz3 estados
108 global alt1 alt2 a2t1 a2t2 a3t1 a3t2 alt1Pos alt2Pos a2t1Pos a2t2Pos a3t1Pos ...
    a3t2Pos txtCol txtSz S
109
110 typestring = ''; %Records when numbered keys are pressed
111 volumen = NaN; %Arreglo de imágenes
112 curx=1; cury=1; curz=1; curt=1; %Posición de la imagen actual
113 [P,Q,R,T] = size(volumen); %Tamaño del arreglo
114 axvert = NaN; axhorz = NaN; sagvert = NaN; saghorz = NaN; corvert = NaN; corhorz = ...
    NaN; %For zooming functionality
115 x2 = NaN; y2 = NaN; %Posición del mouse cuando es presionado
116 xthickness = NaN; ythickness = NaN; zthickness = NaN; %Para medidas de longitud
117 DatosP=struct; DatosG=struct; DatosEstudio=struct;
118 estados = '100'; %%%---> estado de visualización por defecto
119 nivel_cons = []; %%%ventana de contraste para las imágenes.
120 nivel_cons_original = [];
121 cmap = colormap('gray');
122 volumen_original=[];T_original=[];count_neg=0;%--> Contador de vista en negativo
123 info_val_ax=[];info_val_sa=[]; info_val_co=[]; %--> Valores de pixel y posición
124 contador_registro = 0;
125 t = 0; %vector de tiempos para DCE
126 x_pos = 0;
127 y_pos = 0;
128 DS = []; DS2 = [];
129
130 axial = axes('Units','normalized','Visible','off','Position',[0.287 0.03 0.519 ...
    0.926],...
131 'Color','k','xtick',[],'ytick',[],'Box','off','DataAspectRatio',[1 1 1],...
132 'Tag','axial'); %--> Cuadro de imágenes
133 sagittal = axes('Units','normalized','Visible','off','Position',[0.291 0.231 0.519 ...
    0.519],...
134 'Color','k','xtick',[],'ytick',[],'Box','off','DataAspectRatio',[1 1 1],...
135 'Tag','sagittal');
136 coronal = axes('Units','normalized','Visible','off','Position',[0.578 0.231 0.519 ...
    0.519],...
137 'Color','k','xtick',[],'ytick',[],'Box','off','DataAspectRatio',[1 1 1],...
138 'Tag','coronal');
139 grafico_click = axes('Units','normalized','Visible','off','Position',[0.832 0.215 ...
    0.146 0.219],...
140 'Color','k','Tag','grafico_click','XColor',[0,1,1],...

```

```

141 'YColor',[0,1,1],'XMinorGrid','on'); %--> Cuadro de imágenes
142 logo_4d = axes('Units','normalized','Visible','off','Position',[0.054 0.580 0.3 ...
    0.036],...
143 'Color','k','xtick',[],'ytick',[],'Box','off','DataAspectRatio',[1 1 1],...
144 'Tag','axes-logo');
145 FileMenu = uimenu(... % File menu
146 'Parent',f,'Visible','on',...
147 'Label','Archivo','HandleVisibility','callback');
148 OpenMenuItem = uimenu(... % Open menu item
149 'Parent',FileMenu,...
150 'Label','Abrir','HandleVisibility','callback','Callback',@lookfordicom2);
151 SaveMenuItem = uimenu(... % Save menu item
152 'Parent',FileMenu,...
153 'Label','Guardar datos','HandleVisibility','callback','Callback',@save_data);
154 CloseMenuItem = uimenu(... %Menu de cierre
155 'Parent', FileMenu, 'Label', 'Cerrar','HandleVisibility','callback',...
156 'Separator', 'on','Callback',@CloseMenuItem_Callback);
157 VerMenu = uimenu(... % Menú de opciones de visualización
158 'Parent', f, 'Visible', 'on',...
159 'Label','Ver','HandleVisibility','callback');
160 DCEMenu = uimenu(... % Menú de opciones de visualización
161 'Parent', f, 'Visible', 'on',...
162 'Label','DCE','HandleVisibility','callback');
163 MapasItems = uimenu(... % mapas de color
164 'Parent',VerMenu,...
165 'Label','Mapas','HandleVisibility','callback','Enable','off');
166 Map_gris = uimenu(MapasItems,'HandleVisibility','callback',...
167 'Label','Gris','Checked','on','Accelerator','1','Tag','gris',...
168 'Callback', @(obj,evt) set_colormap);
169 Map_jet = uimenu(MapasItems,'HandleVisibility','callback',...
170 'Label','Jet','Accelerator','2','Tag','jet',...
171 'Callback', @(obj,evt) set_colormap);
172 Map_hsv = uimenu(MapasItems,'HandleVisibility','callback',...
173 'Label','HSV','Accelerator','3','Tag','hsv',...
174 'Callback', @(obj,evt) set_colormap);
175 Map_hot = uimenu(MapasItems,'HandleVisibility','callback',...
176 'Label','Hot','Accelerator','4','Tag','hot',...
177 'Callback', @(obj,evt) set_colormap);
178 Map_winter = uimenu(MapasItems,'HandleVisibility','callback',...
179 'Label','Winter','Accelerator','5','Tag','winter',...
180 'Callback', @(obj,evt) set_colormap);
181 Map_pink = uimenu(MapasItems,'HandleVisibility','callback',...
182 'Label','Pink','Accelerator','6','Tag','pink',...
183 'Callback', @(obj,evt) set_colormap);
184 Regreso_origin_4d = uimenu(... % Volver a la imagen 4d original(antes de fusion 4d)
185 'Parent',VerMenu,...
186 'Label','Descartar registro','HandleVisibility','callback','Enable','off',...
187 'Callback', @(obj,evt)volver_original);
188 Contras_inicial = uimenu(... % Volver al constate inicial
189 'Parent',VerMenu,...
190 'Label','Contraste inicial','HandleVisibility','callback','Enable','off',...
191 'Callback', @(obj,evt)contras_inicial);
192 DCE_menu = uimenu(... % Menú DCE
193 'Parent',DCEMenu,...
194 'Label','Analizar','HandleVisibility','callback','Enable','off',...
195 'Callback', @(obj,evt)DCE_funcion);
196 ajustar_frames_menu = uimenu(... % Menú DCE
197 'Parent',DCEMenu,...
198 'Label','Ajustar frames','HandleVisibility','callback','Enable','off',...
199 'Callback', @(obj,evt)ajustar_DCE_frames);
200 histogramas_DCE_menu = uimenu(... % Menú histogramas
201 'Parent',DCEMenu,...

```

```

202 'Label','Mostrar histogramas','HandleVisibility','callback','Enable','off',...
203 'Callback',@(obj,evt)histogramas_DCE);
204
205 Toolbar = uitoolbar(... % Barra de herramientas
206 'Parent',f,'HandleVisibility','callback',...
207 'Visible','on');
208 img_mas = imread('mas2.jpg');
209 icon_open=imresize(img_mas,0.65);
210 img_ax = imread('axial.jpg');
211 icon_ax=imresize(img_ax,0.65);
212 img_sa = imread('sa.jpg');
213 icon_sa = imresize(img_sa,0.65);
214 img_co = imread('co.jpg');
215 icon_co = imresize(img_co,0.62);
216 img_info = imread('info_icon.jpg');
217 icon_info = imresize(img_info,0.65);
218 img_fusion_4d = imread('fusion_4d_icon.jpg');
219 icon_fusion_4d = imresize(img_fusion_4d,0.68);
220 im_negativo = imread('negativo_icon.jpg');
221 icon_negativo = imresize(im_negativo,0.67);
222 im_play = imread('play_icon.jpg');
223 icon_play = imresize(im_play,0.69);
224 im_zoom = imread('zoom_icon.jpg');
225 icon_zoom = imresize(im_zoom,0.60);
226 im_pan = imread('pan_icon.jpg');
227 icon_pan = imresize(im_pan,0.60);
228 im_regla = imread('regla_icon.jpg');
229 icon_regla = imresize(im_regla,0.60);
230 im_3D = imread('icon_3D.jpg');
231 icon_3D = imresize(im_3D,0.45);
232 im_monta = imread('monta_icon.jpg');
233 icon_monta = imresize(im_monta,0.65);
234
235 OpenPushtool = uipushtool(... % Botón de apertura
236 'Parent',Toolbar,...
237 'TooltipString','Abrir carpeta','Separator','on',...
238 'CData',icon_open,'HandleVisibility','callback',...
239 'ClickedCallback',@lookfordicom2);
240 ax_toggletool = uitoggletool(... % Botón para visualización axial
241 'Parent',Toolbar,'Tag','boton_ax',...
242 'TooltipString','Vista axial',...
243 'CData',icon_ax,'HandleVisibility','callback',...
244 'Separator','on','Enable','off');
245 sa_toggletool = uitoggletool(... % Botón para visualización sagital
246 'Parent',Toolbar,...
247 'TooltipString','Vista sagital',...
248 'CData',icon_sa,'HandleVisibility','callback',...
249 'Tag','boton_sa','Enable','off');
250 co_toggletool = uitoggletool(... % Botón para visualización coronal
251 'Parent',Toolbar,...
252 'TooltipString','Vista coronal',...
253 'CData',icon_co,'HandleVisibility','callback',...
254 'Tag','boton_co','Enable','off');
255 info_toggletool = uitoggletool(... % Botón para visualización o no de ...
    información general
256 'Parent',Toolbar,...
257 'TooltipString','Mostrar/ocultar información del estudio',...
258 'CData',icon_info,'HandleVisibility','callback',...
259 'Tag','boton_info','Enable','off','Separator','on',...
260 'State','on');
261 fusion_4d_push = uipushtool(... % Botón fusion mismo estudio dimension temporal
262 'Parent',Toolbar,...

```

```

263 'TooltipString','Registro de imágenes en la dimensión temporal',...
264 'Separator','on','CData',icon_fusion_4d,'HandleVisibility','callback',...
265 'ClickedCallback',@(obj,evt)fusion_4d,'Enable','off');
266 negativo_toggle = uitoggletool(... % Botón para visualización en negativo
267 'Parent',Toolbar,...
268 'TooltipString','Vista en negativo','State','off',...
269 'CData',icon_negativo,'HandleVisibility','callback',...
270 'Tag','boton_negativ','Enable','off','ClickedCallback',@(obj,evt)Ennegativo);
271 zoom_toggle = uitoggletool(... % Botón para zoom
272 'Parent',Toolbar,...
273 'TooltipString','Acercar o alejar','State','off',...
274 'CData',icon_zoom,'HandleVisibility','callback','Separator','on',...
275 'Tag','boton_zoom','Enable','off','OnCallback',@(hobj,evt)my_zoom,...
276 'OffCallback',@(hobj,evt)my_zoom_off);
277 pan_toggle = uitoggletool(... % Botón para pan
278 'Parent',Toolbar,...
279 'TooltipString','Acercar o alejar','State','off',...
280 'CData',icon_pan,'HandleVisibility','callback',...
281 'Tag','boton_pan','Enable','off','OnCallback',@(hobj,evt)my_pan,...
282 'OffCallback',@(hobj,evt)my_pan_off);
283 dist_push = uipushtool(... % Botón para distancias
284 'Parent',Toolbar,...
285 'TooltipString','Medir distancia',...
286 'CData',icon_regla,'HandleVisibility','callback',...
287 'Tag','boton_medir','Enable','off','ClickedCallback',@(obj,evt)measure);
288 pushtool_3D = uipushtool(... % Botón función rendering
289 'Parent',Toolbar,...
290 'TooltipString','visualizar superficie en 3D',...
291 'CData',icon_3D,'HandleVisibility','callback',...
292 'ClickedCallback',@superficie_3D,'Enable','off');
293 pushtool_monta = uipushtool(... % Botón para montaje
294 'Parent',Toolbar,...
295 'TooltipString','visualizar montaje',...
296 'CData',icon_monta,'HandleVisibility','callback',...
297 'ClickedCallback',@montaje,'Enable','off');
298 play_push = uipushtool(... % Botón para visualización tipo cine
299 'Parent',Toolbar,...
300 'TooltipString','Visualización tipo cine',...
301 'CData',icon_play,'HandleVisibility','callback','Separator','on',...
302 'Tag','boton_play','Enable','off','ClickedCallback',@(obj,evt)play);
303
304 warning('off','all');
305
306 ax_toggletool.ClickedCallback=@(obj,evt)fun_botons(obj,sa_toggletool,co_toggletool);
307 sa_toggletool.ClickedCallback=@(obj,evt)fun_botons(obj,co_toggletool,ax_toggletool);
308 co_toggletool.ClickedCallback=@(obj,evt)fun_botons(obj,ax_toggletool,sa_toggletool);
309 info_toggletool.ClickedCallback=@(obj,evt)mostrar_ocultar_info;
310
311 %-----
312 % Formato e inicio/cierre de interfaz
313 %-----
314
315 function fun_botons(obj1,obj2,obj3) %Función para switchear las vistas
316
317 function format_series() %Función para buscar las series, visualizar su primera ...
    imagen y ordenar la información en un arreglo S.
318
319 function clean() %Limpia variables que ya no son necesarios una vez creada la interfaz
320
321 function CloseMenuitem_Callback(hObject, eventdata) %Cierra interfaz
322
323 %-----

```

```
324 %   Visualización de imágenes 3D/4D
325 %-----
326
327 function dispCoronal(x) %Imágenes coronales
328
329 function dispSagittal(y) %Imágenes sagitales
330
331 function dispAxial(z) %Imágenes axiales
332
333 function disp_Axial_Temp(z,T) %Imágenes axiales 4D
334
335 function disp_Axial_evolu_DCE(fig,axe,z,T,im2) %Imágenes axiales usadas por la ...
    función DCE
336
337 function labelPatientOrientation2(IOP,IPP,imSz1,imSz2,imSz3,voxDim1,voxDim2,...
338 voxDim3,ax_si,sa_si,co_si) %Etiquetas de posición
339
340 function set_colormap(h_obj,evt) %Determina los mapas de colores para visualizar ...
    las imágenes
341
342 function put_logo() %Coloca logo 4D para estudios 4D.
343
344 function keymove(key) %Habilita teclas de flechas para pasar a traves de imágenes
345
346 function keymove_4d(key) %Habilita teclas de flechas para pasar a traves de ...
    imágenes 4D
347
348 function mouseMove(hobj,evt) %Habilita scroll wheel del mouse para pasar a traves ...
    de imágenes
349
350 function slider_call(h_obj,evt) %Slider para imágenes 3D
351
352 function slider_call_4d_axial(h_obj,evt) %Slider para imágenes axiales 4D
353
354 function slider_call_4d_frame(h_obj,evt) %Slider para dimensión temporal de ...
    imágenes 4D
355
356 %-----
357 %   Herramientas de visualización
358 %-----
359
360 function my_zoom(src,evt) %Zoom
361
362 function my_zoom_off(src,evt) %Zoom
363
364 function my_pan(src,evt) %Pan
365
366 function my_pan_off(src,evt) %Pan
367
368 function restablecer_pan(obj,evt) %Pan
369
370 function measure(src,eventdata) %Medidor de distancia entre dos puntos
371
372 function measuredrag(a,etiq,x1,y1,axestype) %Sigue la medida mientras el mouse se ...
    arrastra
373
374 function measurestop(a,etiq) %Detiene la medición cuando el click se libera
375
376 %----- Cambio de contraste-----
377 %basada en Yi Sui de File Exchange
378
379 function enableWL(hfig)
```

```
380
381 function WBDFcn(varargin)
382
383 function WBUFcn(varargin)
384
385 function AdjWL(varargin)
386 %-----
387
388 function Ennegativo(hobj,evt) %Vista en negativo de las imágenes
389
390 function contras_inicial(hobj,evt) %Regresa el nivel de contraste al valor inicial
391
392 function montaje(obj,evt) %Realiza visualización de cortes axiales en forma de montaje
393
394 function play(hobj,evt) %Modo cine de la dimensión temporal
395
396 function mostrar_ocultar_info(hobj,evt) %Oculta/muestra información del paciente
397
398 function superficie_3D(obj,evt) %Generar reconstrucción 3D de estudios volumétricos
399
400 %-----
401 % Registro de imágenes
402 %-----
403
404 function fusion_4d(hobj,evt) %registro monomodal para imágenes 4D
405
406 function volver_original(hobj,evt) %Decarta registro y retorna el volumen original
407
408 %-----
409 % Cálculo y análisis DCE
410 %-----
411
412 function time = vector_espacial() %Determinación de la componente temporal para el ...
    cálculo de DCE por 3TP
413
414 function vol_estand() %Cálculo del volumen estandarizado
415
416 function DCE_funcion(hobj,evt) %Generación de máscara, análisis y coloreado de pixeles
417
418 function graficos_click(hobj,~) %Genera el gráfico de evolución temporal de un ...
    pixel en series 4D
419
420 function histogramas_DCE() %Genera los histogramas a partir de los datos obtenidos ...
    en DCE_funcion
421
422 function ajustar_DCE_frames(hobj,evt) %Intercambia la dimensión temporal por la ...
    espacial
423
424 function semicuan_DCE() %Análisis semicuantitativo
425
426 function graficar_semi(y_color,idx_color,x,graf_color,fit_color) %Gráficas ...
    semicuantitativas
427
428 %-----
429 % Guardar datos
430 %-----
431
432 function save_data(obj,evt) %Salva datos obtenidos del análisis DCE
433
434 %-----
435
436 end
```

```
437
438 %-----
439 %   Funciones no anidadas
440 %-----
441
442 function [val,idx] = encontrar_max(y) %Función para encontrar el máximo de una serie.
443
444 function nombre = nombre_serie(noms_series,ind) %Extracción del nombre de las series
445
446 function [info,vol] = obtener_serie(struct, nombre) %Obtener volúmenes/info de las ...
    series
447
448 function [DatosP,DatosG,DatosEstudio]= informacionP(info) %Datos del paciente/etudio
449
450 function out = getLabelFromIndex(idx) %Para rotular posición de imágenes
451
452 function setText(h,a,str) %Coloca texto en los axes de las imágenes
453
454 %-----
455 %   Lista de funciones externas
456 %-----
457
458 % addborder
459 % brix4
460 % brix4_2
461 % count_unique
462 % dicm_hdr
463 % findjobj
464 % getVolumeBedRanges
465 % readDicomImages2
```


Apéndice C

Cuestionarios usados para evaluar el programa



UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE CIENCIAS
ESCUELA DE FÍSICA
POSTGRADO DE FÍSICA MÉDICA



Evaluación de la Interfaz Gráfica

1. ¿Cómo califica usted la disposición gráfica de los elementos de la interfaz (aparición)?
 - Buena
 - Regular
 - Mala
 2. ¿Cómo califica la calidad de la imagen mostrada por la interfaz?
 - Buena
 - Regular
 - Mala
 3. ¿Considera que las herramientas que ofrece la interfaz son suficientes para la visualización básica de un estudio imageneológico?
 - Sí
 - No
 ¿Cuál o cuáles agregaría? _____
 4. ¿Usaría este programa para la visualización de imágenes en su trabajo diario?
 - Sí
 - No
 ¿Por qué? *muy sencillo de usar* _____
 5. ¿En términos generales, cómo califica usted el uso de la interfaz?
 - Fácil
 - Moderadamente difícil
 - Muy difícil
 6. Si pudiera agregar o quitar algún elemento o herramienta a la interfaz para mejorarla, ¿cuál o cuáles serían?

Composición más y mejor

- Nombre: *María Bolívar* _____
 Profesión: *Médico Radiólogo* _____
 Fecha: *29/05/18* _____



UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
 FACULTAD DE CIENCIAS
 ESCUELA DE FÍSICA
 POSTGRADO DE FÍSICA MÉDICA



Evaluación de la Interfaz Gráfica

1. ¿Cómo califica usted la disposición gráfica de los elementos de la interfaz (apariencia)?
 - Buena
 - Regular
 - Mala

2. ¿Cómo califica la calidad de la imagen mostrada por la interfaz?
 - Buena
 - Regular
 - Mala

3. ¿Considera que las herramientas que ofrece la interfaz son suficientes para la visualización básica de un estudio imageneológico?
 - Sí
 - No

¿Cuál o cuáles agregaría? _____

4. ¿Usaría este programa para la visualización de imágenes en su trabajo diario?
 - Sí
 - No

¿Por qué? porque es fácil usar

5. ¿En términos generales, cómo califica usted el uso de la interfaz?
 - Fácil
 - Moderadamente difícil
 - Muy difícil

6. Si pudiera agregar o quitar algún elemento o herramienta a la interfaz para mejorarla, ¿cuál o cuáles serían?

En el área de Medicina Nuclear utilizamos herramientas que nos permiten realizar ROI y máscaras de un área de

Nombre: Melissa Reyes Barreto

Profesión: Medico Nuclear

Fecha: 26/05/2017.



UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE CIENCIAS
ESCUELA DE FÍSICA
POSTGRADO DE FÍSICA MÉDICA



Evaluación de la Interfaz Gráfica

1. ¿Cómo califica usted la disposición gráfica de los elementos de la interfaz (apariencia)?

- Buena
 Regular
 Mala

2. ¿Cómo califica la calidad de la imagen mostrada por la interfaz?

- Buena
 Regular
 Mala

3. ¿Considera que las herramientas que ofrece la interfaz son suficientes para la visualización básica de un estudio imageneológico?

- Sí
 No

¿Cuál o cuáles agregaría? BOTON AYUDA

4. ¿Usaría este programa para la visualización de imágenes en su trabajo diario?

- Sí
 No

¿Por qué? _____

5. ¿En términos generales, cómo califica usted el uso de la interfaz?

- Fácil
 Moderadamente difícil
 Muy difícil

6. Si pudiera agregar o quitar algún elemento o herramienta a la interfaz para mejorarla, ¿cuál o cuáles serían?

BOTON AYUDA

Nombre: FELIX GABRIEL GARCIA TIOS

Profesión: TEC RADIOTERAPIA

Fecha: 25.5.2017



UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
 FACULTAD DE CIENCIAS
 ESCUELA DE FÍSICA
 POSTGRADO DE FÍSICA MÉDICA



Evaluación de la Interfaz Gráfica

1. ¿Cómo califica usted la disposición gráfica de los elementos de la interfaz (apariencia)?

- Buena
- Regular
- Mala

2. ¿Cómo califica la calidad de la imagen mostrada por la interfaz?

- Buena
- Regular
- Mala

3. ¿Considera que las herramientas que ofrece la interfaz son suficientes para la visualización básica de un estudio imageneológico?

- Sí
- No

¿Cuál o cuáles agregaría? fusión de imágenes (y comparación)

4. ¿Usaría este programa para la visualización de imágenes en su trabajo diario?

- Sí
- No

¿Por qué? es de fácil acceso y uso.

5. ¿En términos generales, cómo califica usted el uso de la interfaz?

- Fácil
- Moderadamente difícil
- Muy difícil

6. Si pudiera agregar o quitar algún elemento o herramienta a la interfaz para mejorarla, ¿cuál o cuáles serían?

modificaría los botones correspondientes a los diferentes planos (cor axial, sagital).

Nombre: Rivy Plata

Profesión: Lic. en Física.

Fecha: 29/05/2017.

Bibliografía

- [1] Laura Álvarez González, Diana María Elena Aldana y María Carmona Rosa. *PRINCIPIOS DE RESONANCIA MAGNÉTICA*. 2012.
- [2] Stephanie L Barnes y col. «Practical dynamic contrast enhanced MRI in small animal models of cancer: data acquisition, data analysis, and interpretation». En: *Pharmaceutics* 4.3 (2012), págs. 442-478.
- [3] Gunnar Brix y col. «Pharmacokinetic parameters in CNS Gd-DTPA enhanced MR imaging.» En: *Journal of computer assisted tomography* 15.4 (1991), págs. 621-628.
- [4] Mark A . Brown y Richard C. Semelka. *MRI Basic Principles and Applications*. Ed. por Wiley-Liss. Third. Wiley-Liss, 2003.
- [5] Agustín Cabrera Pazos y Dolores Cabrera Pazos. *Obtención y Manipulación de Imágenes en Resonancia Magnética Nuclear*. Ed. por FESITESS AN-DALUCÍA. Cid Illescas, Alfonso, 2011.
- [6] Jacob U. Fluckiger, Matthias C. Schabel y Edward V.R. DiBella. «The effect of temporal sampling on quantitative pharmacokinetic and three-time-point analysis of breast DCE-MRI». En: *Magnetic Resonance Imaging* 30.7 (sep. de 2012), págs. 934-943. DOI: [10.1016/j.mri.2012.02.011](https://doi.org/10.1016/j.mri.2012.02.011).
- [7] Antonio Marín García. «Implementación y evaluación de algoritmos de fusión de imagen en el contexto de la imagen médica». Tesis de Licenciatura. Tecnologías de la información y las comunicaciones. Grupo de teoría y tratamiento de la señal, sep. de 2013.
- [8] Margarita Fuentes García, Bernardo Manuel Olhagaray Rivera y TR Arturo Piedras Mondragón. «Medios de contraste paramagnéticos». En: *Anales de Radiología México*. Vol. 3. 2008, págs. 191-198.
- [9] Elke A.M. Hauth y col. «Evaluation of the three-time-point method for diagnosis of breast lesions in contrast-enhanced MR mammography». En: *Clinical Imaging* 30.3 (2006), págs. 160-165. DOI: [10.1016/j.clinimag.2005.11.005](https://doi.org/10.1016/j.clinimag.2005.11.005).
- [10] Fernando Ballesteros Herranz. «Desarrollo de aplicaciones DICOM para la gestión de imágenes biomédicas». Tesis de licenciatura. Universidad Politécnica de Madrid, oct. de 2003.
- [11] Carlos Madrid. José Carlos Antoranz Callejo. «MATEMÁTICAS, CAOS Y MEDICINA: UN MÈNAGE À TROIS MUY PRODUCTIVO». En: *Encuentros Multidisciplinarios* (2010). Ed. por José Carlos Antoranz Callejo.
- [12] Vadim Kuperman. *Magnetic resonance imaging: physical principles and applications*. Academic Press, 2000.
- [13] Álvaro López Escolar. «Desarrollo de un sistema de análisis automático de perfusión en imágenes de resonancia magnética de cerebro». Tesis de

- mtría. Universidad Autónoma de Madrid, Escuela Politécnica Superior, 2015.
- [14] Pilar López-Larrubia. «Imagen de difusión y perfusión». En: *Workshop de Imagen Preclínica Multimodal* (2013).
- [15] Carlos Casillas Meléndez. «Valoración de los Tumores Hepáticos Mediante el Estudio Dinámico con Resonancia Magnética». Tesis doct. Universidad de Valencia, Facultad de Medicina y Odontología, 2003.
- [16] Luis G Capote Negrin. «Aspectos epidemiológicos del cáncer en Venezuela». En: *Revista Venezolana de Oncología* 18.4 (2006), págs. 269-281.
- [17] Luis G Capote Negrin. «Resumen de las Estadísticas de Cáncer en el año 2012». Cifras oficiales del MPPS. 2015.
- [18] Jorge A. Ocantos, Andrés Pietrani Marcelo y Lisandro Paganini. «Resonancia magnética de próstata: morfología y metabolismo». En: *Revista Argentina de Urología* 72.4 (2007).
- [19] Juan E Ortuño y col. «DCE@ urLAB: a dynamic contrast-enhanced MRI pharmacokinetic analysis tool for preclinical data». En: *BMC bioinformatics* 14.1 (2013), pág. 1.
- [20] Clifford S. Patlak, Ronald G. Blasberg y Joseph D. Fenstermacher. «Graphical Evaluation of Blood-to-Brain Transfer Constants from Multiple-Time Uptake Data». En: *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* 3.1 (1983), págs. 1-7. DOI: [10.1038/jcbfm.1983.1](https://doi.org/10.1038/jcbfm.1983.1).
- [21] JM Morales Pérez y col. «Resonancia magnética dinámica en el diagnóstico de las lesiones tumorales y seudotumorales del sistema musculoesquelético». En: *Radiología* 54 (2012), págs. 38-49.
- [22] Dra. María Elena Navarro Dr. Miguel Ángel Pinochet Dra. Lorena Gutiérrez. *Resonancia Magnética (RM) en el Cáncer Mamario*. Ed. por Dr. Miguel Ángel Pinochet. 2003. URL: http://mastologia.cl/cnsss_guia.html.
- [23] RODRIGUEZ y col. *Procesamiento Y Análisis Digital De Imágenes (Spanish Edition)*. Alfaomega Grupo Editor, 2012. ISBN: 978-607-707-223-2.
- [24] Roni. *DICOM is Easy*. Ed. por Roni. 2011. URL: <http://dicomiseasy.blogspot.com/>.
- [25] Paul S Tofts. «Modeling tracer kinetics in dynamic Gd-DTPA MR imaging». En: *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 7.1 (1997), págs. 91-101.
- [26] Paul S Tofts. «T1-weighted DCE imaging concepts: modelling, acquisition and analysis». En: *signal* 500.450 (2010), pág. 400.
- [27] Vera Andrés Urdaneta Nelson, Peschel Richard y Wilson Lynn. «Radio-terapia Oncológica. Enfoque Multidisciplinario». En: *Editorial Disinlimed, 2da Edición. Caracas-Venezuela* (2009).
- [28] Wikipedia. *Constante de disociación - Wikipedia, la enciclopedia libre*. (Accesed on 06/20/2016).