



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA
UNIDAD IZTAPALAPA

***ANÁLISIS DE SINCRONÍA DE CONTRACCIÓN
CARDIACA CON IMÁGENES VRIE-SPECT***

**TESIS QUE PRESENTA:
ING. DIANA MARÍA ROJAS ORDUS**

**PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRA EN CIENCIAS
(INGENIERÍA BIOMÉDICA)
Enero 2010**

**POSGRADO EN INGENIERÍA BIOMÉDICA
DEPARTAMENTO DE INGENIERÍA ELÉCTRICA
DIVISIÓN DE CIENCIAS BÁSICAS E INGENIERÍA**

**ASESORES:
DRA. RAQUEL VALDÉS CRISTERNA
DR. LUIS JIMÉNEZ ÁNGELES**

MÉXICO, D.F.

ENERO DE 2010

RECONOCIMIENTOS

Al jurado que evaluó el contenido de esta tesis, el cual estuvo conformado por:

Dra. Raquel Valdés Cristerna.
Departamento de Ingeniería Eléctrica, UAM–Iztapalapa.

Dr. Joaquin Azpiroz Leehan.
Departamento de Ingeniería Eléctrica, UAM–Iztapalapa.

Md. Salvador Hernández Sandoval.
Departamento de Cardiología Nuclear - Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez.

Al Dr. Luis Jiménez Ángeles del Departamento de Cardiología Nuclear del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, por su amplia asesoría, conocimientos y apoyo.

Al Md. Enrique Vallejo Venegas, Md. Moises Jiménez y Md. Salvador Hernández, del Departamento de Cardiología Nuclear del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, por su colaboración en la valoración de las imágenes resultantes de este trabajo.

Al CONACYT, por la beca otorgada (CVU/Becario: 253604/216482) para realizar mis estudios de Posgrado en Ingeniería Biomédica a nivel de Maestría.

Al Fondo Sectorial de Ciencia Básica SEP-CONACYT por el financiamiento otorgado para el desarrollo del proyecto “Análisis Cuantitativo de los Patrones de Contracción Cardíaca en Imágenes de Medicina Nuclear”, con número CB-2006-01-0061657.

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Raquel Valdés Cristerna por otorgarme el privilegio de trabajar y aprender a su lado, pero sobre todo por su amistad, apoyo y optimismo en todo momento.

Al Dr. Luis Jiménez Ángeles, por permitirme dar continuidad a su trabajo de investigación, por sus orientaciones, enseñanzas, amistad y por su invaluable apoyo.

A la Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Iztapalapa, por brindarme la oportunidad de construir y enriquecer conocimientos que me acompañaran durante toda la vida.

A mis profesores del posgrado en Ingeniería Biomédica de la UAM por su paciencia y dedicación en las clases que me impartieron.

Al Departamento de Cardiología Nuclear del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, personal Médico, Técnico y Administrativo. Md. Salvador Hernández, Md. Moisés Jiménez, QFI Irma Martínez, TMN Teresa Bustamante, TMN Rene Vázquez, TMN Guillermo San Vicente; por toda la colaboración prestada y amistad.

A todos los compañeros y amigos que me acompañaron durante todo este tiempo y me brindaron su apoyo, comprensión y compañía.

Y a todos aquellos que de una u otra manera me alentaron a seguir adelante cuando la duda e incertidumbre me invadieron. Por su hospitalidad en este país.



Universidad Autónoma Metropolitana

Unidad Iztapalapa

ANÁLISIS DE SINCRONÍA DE CONTRACCIÓN CARDIACA CON IMÁGENES VRIE-SPECT

Ing. Diana María Rojas Ordus

TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRA EN CIENCIAS (INGENIERÍA BIOMÉDICA)

Asesores:

Dra. Raquel Valdés Cristerna.

Dr. Luis Jiménez Angeles.

Enero 2010.

RESUMEN

La Ventriculografía Radioisotópica en Equilibrio (VRIE) planar es actualmente la modalidad de imagen clínicamente establecida para la evaluación secuencial de la función ventricular en pacientes con Insuficiencia cardiaca. No obstante ha ido aumentando el empleo de la tomografía por emisión de fotón único (SPECT, por sus siglas en inglés) con la cual se logra adquisición y representación de las imágenes tridimensionales, de donde a la vez, se extrae la magnitud y dinámica de ciertos procesos fisiológicos, teniendo la ventaja de evaluar el movimiento de las paredes sin la superposición de estructuras. Dadas estas ventajas, en este trabajo se decidió realizar la valoración de los movimientos de la pared ventricular y evaluación de la sincronía de la contracción ventricular en las imágenes VRIE SPECT, empleando el Análisis de Factores de Estructuras Dinámicas (AFED), que ya ha sido previamente implementado en imágenes VRIE planares. Las imágenes VRIE SPECT empleadas para determinar los patrones de la sincronía de contracción ventricular, corresponden a poblaciones de sujetos normales y sujetos con Hipertensión Arterial Pulmonar Primaria (HAPP), dada la elevada mortalidad de ésta cardiopatía.

El proceso de segmentación de las regiones ventriculares implementado para el frame de diástole de las imágenes VRIE SPECT, consta de una etapa robusta de presegmentación con el algoritmo de corrimiento de media, integrando la información de los mapas tridimensionales de bordes y de confianza, cuyos parámetros no dependen del tipo de sujeto que se procese (normal o con HAPP) y que es automático. La segmentación final del frame de diástole es lograda al aplicar el crecimiento de regiones 3D, en la imagen presegmentada por corrimiento de media. Adicionalmente, se implementó la segmentación de todo el ciclo cardíaco a partir del volumen diastólico segmentado, por medio de intersección de volúmenes.

Los volúmenes ventriculares segmentados para diástole y sístole son contrastados con los reportados por el software QBS (empleado en la clínica para la evaluación de las imágenes de VRIE), por medio del coeficiente de correlación de Pearson y el análisis Bland-Altman. Adicionalmente, se cuenta con la valoración de la segmentación realizada, por parte de dos expertos clínicos.

A partir de los resultados del AFED, se considera que los tres factores más representativos conservan la información de la dinámica de contracción ventricular. Además, los diagramas de dispersión de los factores obtenidos para un patrón de contracción normal muestran que la información del ventrículo izquierdo (VI) y del ventrículo derecho (VD) se encuentra en un mismo cúmulo. Sin embargo, cuando existe asincronía entre el VD y el VI, la información del tercer factor es necesaria para visualizar la separación entre las regiones ventriculares.

Finalmente se define un modelo de la función de distribución de probabilidad (fdp) de los tres factores más representativos de una población de sujetos normales, lo que permite comparar los factores de los sujetos con HAPP, mediante el índice de verosimilitud. Los resultados muestran que en los sujetos con HAPP existe anormalidad en el patrón de contracción del VI y confirman que el índice de verosimilitud sirve para el seguimiento, control y estratificación del pronóstico de sujetos con asincronías ventriculares.

ABREVIATURAS

AFED	Análisis de factores de estructuras dinámicas
BCRIHH	Bloqueo Completo de la Rama Izquierda del Has de His
BIC	Criterio de información de Bayes
CAT	Curva de actividad-tiempo
CM	Corrimiento de Media
ECG	Señal electrocardiográfica
ECOTT	Ecocardiograma Doppler Transtorácico
FE	Fracción de expulsión
FEVD	Fracción de expulsión del Ventrículo Derecho
FEVI	Fracción de expulsión del Ventrículo Izquierdo
GRA	Grafo de Regiones Adyacentes
HAP	Hipertensión Arterial Pulmonar
HAPP	Hipertensión Arterial Pulmonar Primaria
IC	Insuficiencia cardíaca
MCD	Miocardiopatía dilatada primaria
OAD	Oblicua anterior derecha
OAI	Oblicua anterior izquierda
OPI	Oblicua posterior izquierda
PFR	Máxima velocidad de llenado
PSAP	Presión sistólica de la arteria pulmonar
RCR	Relación contraste a ruido
ROI	Región de interés
Tc-99m	Tecnecio 99 metaestable
TD	Telediastólicos
TRC	Terapia de resincronización cardíaca
TS	Telesistólicos
TTPFR	Tiempo de máxima velocidad de llenado
TTPER	Tiempo de máxima velocidad de vaciado
VD	Ventrículo derecho
VI	Ventrículo izquierdo
VRIE	Ventriculografía radioisotópica en equilibrio
SPECT	Tomografía por emisión de fotón único [<i>Single Photon Emission Computed Tomography</i>]

CONTENIDO

1. INTRODUCCIÓN	1
2. IMÁGENES DE VENTRICULOGRAFÍA RADIOISOTÓPICA EN EQUILIBRIO (VRIE).....	3
2.1 ADQUISICIÓN DE IMÁGENES.....	3
2.2 MARCADO DE ERITROCITOS	4
2.3 ADQUISICIÓN DE IMÁGENES - VRIE PLANARES.....	5
2.4 ADQUISICIÓN DE IMÁGENES - VRIE SPECT	7
2.5 UTILIDAD CLÍNICA.....	9
3. ANÁLISIS DE SINCRONÍA VENTRICULAR CON IMÁGENES VRIE	11
4. OBJETIVOS.....	13
4.1 OBJETIVO GENERAL	13
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	13
5. METODOLOGÍA	14
5.1 ADQUISICIÓN DE IMÁGENES.....	15
5.1.1 Sujetos control.	16
5.1.2 Sujetos con HAPP	16
5.2 FILTRADO POR CORRIMIENTO DE MEDIA (MEAN-SHIFT).	17
5.2.1 Estimación del gradiente de la función de densidad de probabilidad.	17
5.2.2 Mapa tridimensional de bordes.....	20
5.2.3 Mapa tridimensional de confianza	20
5.2.4 Presegmentación por corrimiento de media.....	22
5.2.5 Fusión de regiones	23
5.2.5.1 Etiquetado	23
5.2.5.2 Cerradura Transitiva.....	23
5.2.5.3 Podado de Regiones.....	23
5.3 CRECIMIENTO DE REGIONES 3D.....	24

5.4	SEGMENTACIÓN DE TODO EL CICLO CARDIACO	25
5.5	ANÁLISIS DE FACTORES DE ESTRUCTURAS DINÁMICAS (AFED)....	25
5.5.1	Algoritmo del AFED	26
5.6	CONSTRUCCIÓN DEL MODELO DE CONTRACCIÓN NORMAL	29
5.6.1	Análisis de la función de distribución de probabilidad de los factores	30
5.6.2	Índice de cuantificación	31
6.	RESULTADOS.....	32
6.1	BANCOS DE IMÁGENES	32
6.2	SEGMENTACIÓN Y RECONSTRUCCIÓN DE LA ROI.....	33
6.3	APLICACIÓN DEL AFED	44
6.3.1	Imágenes Simuladas VRIE SPECT	44
6.3.2	Imágenes Simuladas VRIE planar.....	50
6.3.3	Imágenes VRIE SPECT, poblaciones de sujetos control y con HAPP.....	52
6.3.4	Imágenes VRIE planares, poblaciones de sujetos control y con HAPP.....	55
6.4	MODELO DE LA FUNCIÓN DE DISTRIBUCIÓN DE PROBABILIDAD DE LOS FACTORES MEDIANTE UNA MEZCLA DE FUNCIONES GAUSSIANAS	58
6.4.1	Modelo de fdp para el VI – VRIE SPECT	59
6.4.2	Modelo de fdp para el VD – VRIE SPECT.....	62
6.4.3	Modelo de fdp para el VI – VRIE planar	64
6.4.4	Modelo de fdp para el VD – VRIE planar.....	66
7.	DISCUSIÓN.....	69
8.	CONCLUSIONES	73
9.	REFERENCIAS.....	75

LISTA DE FIGURAS

Figura 2.1 A. Esquema del sistema de adquisición de imágenes. B. Componentes básicos del detector [6].....	4
Figura 2.2 Principio de adquisición de la VRIE planar. El intervalo R-R de la señal electrocardiográfica se encuentra dividido en 16 segmentos iguales. Los datos de la imagen son adquiridos por cada intervalo de tiempo para múltiples ciclos cardíacos. Las 16 imágenes finales son el resultado de la suma y promedio de todos los datos por cada intervalo de tiempo [15].....	6
Figura 2.3 A. Esquema del modo de construcción de la imagen sincronizada con el ECG. El ciclo cardíaco se divide en frames y la imagen final de cada uno de ellos es el resultado de la acumulación de cuentas de cada uno de los mismos frames de los distintos ciclos adquiridos. B. Arco de 180 grados utilizado en la toma de las imágenes VRIE SPECT [3].....	8
Figura 2.4 La visualización estándar de los cortes transversales de la VRIE SPECT se relaciona con la anatomía cardíaca. El diagrama esquemático muestra la orientación estándar a lo largo de los ejes corto y largo del corazón, A. eje corto, B. eje largo vertical y C. eje largo horizontal. (Figura formada con imágenes extraídas de [4]).....	9
Figura 5.1 Metodología propuesta para el análisis de sincronía en imágenes VRIE SPECT y VRIE planar.	14
Figura 5.2 Cálculo sucesivo del corrimiento de media que define las rutas hacia dos máximos locales (círculos) de la función de densidad de probabilidad y los puntos que fueron llevados a estos máximos. El filtrado es obtenido al remplazar el valor de intensidad original con el valor de intensidad del máximo alcanzado [23].	19
Figura 5.3 Cálculo del mapa de confianza en tres dimensiones. A. Mapa de bordes 3D, B. borde real centrado en el vóxel, C. Borde ideal calculado a partir de la orientación del gradiente del vóxel.	21
Figura 5.4 Imágenes en intensidades de un corte de una imagen VRIE SPECT que muestran el proceso de filtrado por corrimiento de media. A. Imagen original, B. Imagen filtrada. Se observan las regiones homogéneas a las que convergieron los datos.	22
Figura 5.5 A. Serie de k imágenes con un tamaño por frame de $i \times j$ pixels. B) Curva de Actividad-Tiempo extraída de una región de interés en particular (ROI 1). C) Arreglo bidimensional representando todas las series de imágenes [28]. ..	26
Figura 5.6 Energía capturada al retener el número de factores con los eigenvalores más grandes. Por ejemplo, en esta gráfica se observa que con sólo conservar los primeros 2 factores (del total de 15 eigenvectores) se captura el 92.3% de la energía.	29

Figura 6.1 Resultados obtenidos con el proceso de filtrado por CM en un corte bidimensional del eje corto, para dos estudios diferentes. A la izquierda se observan los cortes sin filtrar y a la derecha los resultantes del proceso de filtrado. A y B son de un sujeto control y C y D de un sujeto con HAPP.....	34
Figura 6.2 Regiones obtenidas con el proceso de filtrado por CM, en los mismos sujetos empleados en la Figura 6.1. A. Sujeto control con 2040 regiones y B. Sujeto con HAPP con 1235 regiones.....	35
Figura 6.3 Mapa de confianza de los mismos sujetos empleados en la Figura 6.1. A. Sujeto control y B. Sujeto con HAPP.....	36
Figura 6.4 Regiones obtenidas con el proceso de Cerradura Transitiva, en los mismos sujetos empleados en la Figura 6.1. A. Sujeto control con 1490 regiones y B. Sujeto con HAPP con 959 regiones.....	37
Figura 6.5 Regiones obtenidas con el proceso de Podado, en los mismos sujetos empleados en la Figura 6.1. A. Sujeto control con 334 regiones y B. Sujeto con HAPP con 201 regiones.....	37
Figura 6.6 Resultado de segmentación con crecimiento de regiones 3D en un corte bidimensional del eje corto, para dos estudios diferentes. A la izquierda se observa la segmentación de los VD y a la derecha la resultante para los VI. A y B son imágenes del sujeto control y C y D del sujeto con HAPP.....	38
Figura 6.7 Volúmenes ventriculares obtenidos en el frame de diástole, con el procedimiento de segmentación implementado. A. Sujeto control y B. Sujeto con HAPP.....	39
Figura 6.8 Volúmenes ventriculares obtenidos en el frame de sístole, con el procedimiento de segmentación por intersección de frames. A. Sujeto control y B. Sujeto con HAPP.....	39
Figura 6.9 Regresión lineal de volúmenes ventriculares de sujetos normales, segmentados con la metodología implementada Vs Volúmenes calculados por el software QBS.....	41
Figura 6.10 Regresión lineal de volúmenes ventriculares de sujetos con HAPP, segmentados con la metodología implementada Vs Volúmenes calculados por el software QBS.....	41
Figura 6.11 Análisis Bland-Altman de volúmenes ventriculares de sujetos control, segmentados con la metodología implementada Vs calculados por el software QBS.....	42
Figura 6.12 Análisis Bland-Altman de volúmenes ventriculares de sujetos con HAPP, segmentados con la metodología implementada Vs calculados por el software QBS.....	42
Figura 6.13 Cortes consecutivos de los ventrículos sobre el eje corto, del volumen simulado de VRIE SPECT.....	44

Figura 6.14 Volúmenes segmentados de las simulaciones. A la izquierda se encuentran los volúmenes de diástole y a la derecha los de sístole. A. simulación 1, B. simulación 2 y C. simulación 3.....	45
Figura 6.15 Curva de actividad/tiempo de los ventrículos, de los estudios VRIE SPECT simulados.	46
Figura 6.16 Energía capturada al retener el número de factores con los eigenvalores más grandes. Simulación 3 de VRIE SPECT.	46
Figura 6.17 Imágenes de un corte del eje largo horizontal de los volúmenes simulados filtrados, junto con las tres primeras eigenimágenes del mismo corte (eigenimágenes 1, 2 y 3 de izquierda a derecha). A. simulación 1, B. simulación 2 y C. simulación 3.	47
Figura 6.18 Volúmenes de las regiones ventriculares segmentados, junto con las intensidades máximas (regiones en amarillo) y mínimas (regiones en azul) de las tres primeras eigenimágenes (eigenimágenes 1, 2 y 3 de izquierda a derecha). A. simulación 1, B. simulación 2 y C. simulación 3.....	48
Figura 6.19 Diagrama de dispersión de los 3 factores más representativos (F1, F2 y F3) obtenidos de las tres simulaciones (VD en rojo, VI en azul). A. simulación 1, B. y C. simulación 2 y D. y E. simulación 3.	49
Figura 6.20 Energía capturada al retener el número de factores con los eigenvalores más grandes. Simulación 4, VRIE planar.	50
Figura 6.21 Imágenes de VRIE planar simuladas filtradas, junto con las tres primeras eigenimágenes correspondientes (eigenimagen 1, 2 y 3 de izquierda a derecha). A. simulación 4 y B. simulación 5.....	51
Figura 6.22 Diagrama de dispersión de los 3 factores más representativos (F1, F2 y F3) obtenidos de las dos simulaciones VRIE planar (VD en rojo, VI en azul). A. y B. simulación 4; C. y D. simulación 5.	51
Figura 6.23 Energía capturada al retener el número de factores con los eigenvalores más grandes. A. Sujeto control y B. sujeto con HAPP.	52
Figura 6.24 Imágenes de un corte del eje largo horizontal de los volúmenes filtrados, junto con las tres primeras eigenimágenes del mismo corte (eigenimágenes 1, 2 y 3 de izquierda a derecha). A. sujeto control y B. sujeto con HAPP.....	53
Figura 6.25 Volúmenes de las regiones ventriculares segmentados, junto con las intensidades máximas (regiones en amarillo) y mínimas (regiones en azul) de las tres primeras eigenimágenes (eigenimágenes 1, 2 y 3 de izquierda a derecha). A. sujeto control y B. sujeto con HAPP.....	54
Figura 6.26 Diagramas de dispersión de los 3 factores más representativos (F1, F2 y F3) obtenidos para un sujeto control con VRIE SPECT (VD en rojo, VI en azul).....	54

Figura 6.27 Diagramas de dispersión de los 3 factores más representativos (F1, F2 y F3) obtenidos para un sujeto con HAPP con VRIE SPECT (VD en rojo, VI en azul).....	55
Figura 6.28 Imágenes de VRIE planar filtradas, junto con las tres primeras eigenimágenes correspondientes (eigenimagen 1, 2 y 3 de izquierda a derecha). A. sujeto control y B. sujeto con HAPP.	56
Figura 6.29 Diagramas de dispersión de los 3 factores más representativos (F1, F2 y F3) obtenidos para un sujeto control con VRIE planar (VD en rojo, VI en azul).....	57
Figura 6.30 Diagramas de dispersión de los 3 factores más representativos (F1, F2 y F3) obtenidos para un sujeto con HAPP con VRIE planar (VD en rojo, VI en azul).....	57
Figura 6.31 En negro se ilustran las curvas de nivel de las funciones gaussianas que describen el modelo del VI, sobrepuestas a los 3 factores más representativos que describen a la población de sujetos control. Los colores indican la correspondencia de la información hecha por cada función.	60
Figura 6.32 Distribución de los índices de verosimilitud del VI, en azul se encuentra el rango intercuartil de los sujetos control y en rojo el de los sujetos con HAPP.....	61
Figura 6.33 En negro se ilustran las curvas de nivel de las funciones gaussianas que describen el modelo para el VD, sobrepuestas a los 3 factores más representativos que describen a la población de sujetos control. Los colores indican la correspondencia de la información hecha por cada función.	63
Figura 6.34 Distribución de los índices de verosimilitud del VD, en azul se encuentra el rango intercuartil de los sujetos control y en rojo el de los sujetos con HAPP.....	64
Figura 6.35 En negro se ilustran las curvas de nivel de las funciones gaussianas que describen el modelo para el VI, sobrepuestas a los 3 factores más representativos que describen a la población de sujetos control. Los colores indican la correspondencia de la información hecha por cada función.	65
Figura 6.36 Distribución de los índices de verosimilitud del VI, en azul se encuentra el rango intercuartil de los sujetos control y en rojo el de los sujetos con HAPP.....	66
Figura 6.37 En negro se ilustran las curvas de nivel de las funciones gaussianas que describen el modelo para el VD, sobrepuestas a los 3 factores más representativos que describen a la población de sujetos control. Los colores indican la correspondencia de la información hecha por cada función.	67
Figura 6.38 Distribución de los índices de verosimilitud del VD, en azul se encuentra el rango intercuartil de los sujetos control y en rojo el de los sujetos con HAPP.....	68

LISTA DE TABLAS

Tabla 5.1 Parámetros de adquisición de las imágenes VRIE planar y VRIE SPECT.....	16
Tabla 6.1 Resultados de la fracción de expulsión al procesar las imágenes con QBS.....	32
Tabla 6.2 Resultados de los parámetros de función del VI a partir de las imágenes VRIE planares, procesadas con QBS	33
Tabla 6.3 Correlación de los volúmenes segmentados con los reportados por el software QBS.	40
Tabla 6.4 Tabla de contingencia del test de McNemar, para las evaluaciones del volumen segmentado para el VD por los dos cardiólogos. Se encuentra que existe diferencia estadísticamente significativa en la valoración del VD ($p < 0.05$).....	43
Tabla 6.5 Tabla de contingencia del test de McNemar, para las evaluaciones del volumen segmentado para el VI por los dos cardiólogos. Se encuentra que no existe diferencia estadísticamente significativa en la valoración del VI ($p = 0.29$)...	43
Tabla 6.6 Características de los modelos que describen el patrón de contracción del VI por cada grupo, empleando los factores de VRIE SPECT.....	58
Tabla 6.7 Características de los modelos que describen el patrón de contracción del VD por cada grupo, empleando los factores de VRIE SPECT.....	58
Tabla 6.8 Características de los modelos que describen el patrón de contracción del VI por cada grupo, empleando los factores de VRIE planar.....	59
Tabla 6.9 Características de los modelos que describen el patrón de contracción del VD por cada grupo, empleando los factores de VRIE planar.....	59
Tabla 6.10 Parámetros de peso y promedio para el modelo 3 del VI que describe la fdp de los 3 factores más significativos de una población de sujetos control, empleando los factores de VRIE SPECT.....	59
Tabla 6.11 Índices de verosimilitud del VI, de los sujetos Control y con HAPP, en estudios de VRIE SPECT. Existe diferencia estadísticamente significativa entre las dos poblaciones ($p = 0.006$).....	61
Tabla 6.12 Parámetros de peso y promedio para el modelo 3 del VD que describe la fdp de los 3 factores más significativos de una población de sujetos control, empleando los factores de VRIE SPECT.....	62
Tabla 6.13 Índices de verosimilitud del VD, de los sujetos Control y con HAPP, en estudios de VRIE SPECT. No se encuentra diferencia estadísticamente significativa entre las dos poblaciones ($p = 0.581$).....	63

Tabla 6.14 *Parámetros de peso y promedio para el modelo 3 del VI que describe la fdp de los 3 factores más significativos de una población de sujetos control, empleando los factores de VRIE planar.*..... 64

Tabla 6.15 *Índices de verosimilitud del VI, de los sujetos Control y con HAPP, en estudios de VRIE planar. Se encuentra que existe diferencia estadísticamente significativa entre las dos poblaciones ($p=0.021$).*..... 65

Tabla 6.16 *Parámetros de peso y promedio para el modelo 3 del VD que describe la fdp de los 3 factores más significativos de una población de sujetos control, empleando los factores de VRIE planar.*..... 66

Tabla 6.17 *Índices de verosimilitud del VD, de los sujetos Control y con HAPP, en estudios de VRIE planar. Se encuentra que no existe diferencia estadísticamente significativa entre las dos poblaciones ($p=0.629$).*..... 67

1. INTRODUCCIÓN

Debido a su elevada reproducibilidad, bajo costo y relativa disponibilidad, la Ventriculografía Radioisotópica en Equilibrio (VRIE) ha sido la modalidad de imagen clínicamente establecida para la evaluación secuencial de la función ventricular en pacientes con Insuficiencia cardiaca [1,2], aunque en la actualidad haya ido aumentando el empleo de la tomografía por emisión de fotón único (SPECT, por sus siglas en inglés) con la cual se logra adquisición y representación de las imágenes tridimensionales, que después de un tratamiento adecuado proporcionan la magnitud y la dinámica de ciertos procesos fisiológicos teniendo la ventaja de evaluar el movimiento de las paredes sin la superposición de estructuras [3]. Adicionalmente la interpretación de las imágenes planares está limitada por el alto ruido de fondo, las estructuras que se superponen y las tres proyecciones estándar que son adquiridas (oblicua anterior izquierda – OAI, anterior e izquierda lateral) [4].

Las imágenes VRIE planar y VRIE SPECT han sido empleadas para el estudio de la función ventricular (cálculo de la fracción de eyección, parámetros de velocidad, determinación de volúmenes ventriculares) así como para la valoración de los movimientos de la pared ventricular y evaluación de la sincronía de la contracción mecánica. Las imágenes de VRIE SPECT suelen adquirirse sobre un arco de 180 grados desde la proyección oblicua posterior izquierda (OPI) hasta la oblicua anterior derecha (OAD). A partir de las imágenes adquiridas se emplean técnicas de reconstrucción tomográficas y se obtienen imágenes en tres dimensiones correspondientes a los cortes transversales de los ejes corto, largo vertical y largo horizontal. Cada una de las imágenes en estos ejes está compuesta de varios frames sincronizados con la señal electrocardiográfica (ECG) [3,4], por lo cual las imágenes permiten la digitalización de los datos fisiológicos y de sincronía [5].

En la detección y cuantificación de la sincronía de contracción ventricular a partir de imágenes VRIE planar y VRIE SPECT, el método más utilizado en la práctica clínica es el análisis de Fourier [1], el cual está basado en el ajuste al primer armónico de la transformada de Fourier de las curvas de variación de intensidad en el tiempo (también conocidas como curvas de actividad tiempo - CAT) de los píxeles del conjunto de imágenes de la VRIE [33]. Sin embargo este análisis presenta limitaciones que se incrementan en regiones con severas anomalías en la contracción ventricular, al asumir que la contracción es instantánea y homogénea y que las CAT son periódicas [33]. El Análisis de Factores de Estructuras Dinámicas (AFED) se ha empleado para las imágenes de VRIE-Planar, sintetizando la información contenida en la serie de imágenes por medio de las CAT observadas para cada píxel o localización, y obteniendo la separación de regiones específicas que tienen diferente comportamiento temporal; las imágenes son consideradas como una suma ponderada de un número limitado de

evoluciones temporales llamados factores, los cuales se han asociado al comportamiento de regiones fisiológicas con características particulares. [1,2,4].

En el AFED la distribución de los factores más significativos ha permitido valorar e identificar las anormalidades en el patrón de contracción entre grupos de pacientes sanos y con cardiopatías utilizando imágenes VRIE-Planar [1].

2. IMÁGENES DE VENTRICULOGRAFÍA RADIOISOTÓPICA EN EQUILIBRIO (VRIE)

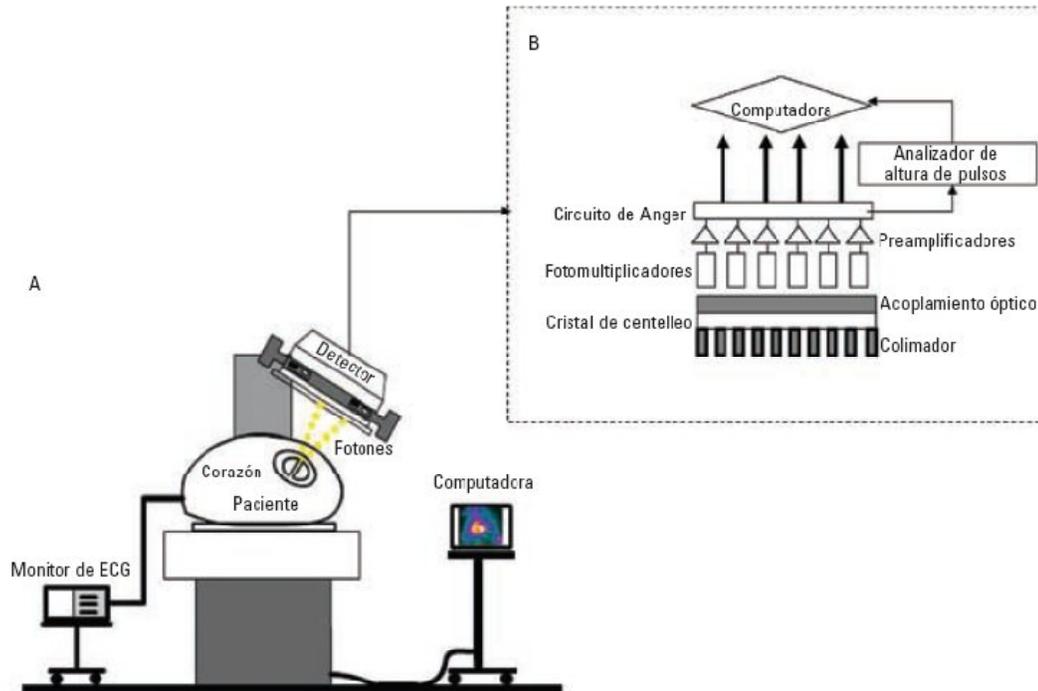
2.1 ADQUISICIÓN DE IMÁGENES

El desarrollo de la instrumentación para la adquisición de imágenes de gammagrafía se originó en 1934, cuando Jean Frederic Curie e Irene Curie (premio Nobel de química 1935) descubrieron el ^{32}P y demostraron la propiedad del decaimiento radioactivo [7]. Sin embargo en los años siguientes *“la radiología convencional no ofrecía nuevas posibilidades para la reproducción de imágenes resultantes de contrastes de densidades”* [8], lo cual solo fue posible hasta 1949, cuando Cassen y Col crearon el equipo "ad hoc", y empezaron por utilizarlo exitosamente en conejos [7,8]. Poco después, lo empleó Herbert Allen, Jr., en el hombre para obtener las primeras imágenes de la tiroides previa inyección de 100-200 m Ci de ^{131}I [7,8]. Así nació la centellografía, imagen estática que configura una expresión morfológica. *“Con la invención del centellógrafo se iniciaron investigaciones que tenían por fin, la reproducción de la imagen de órganos o sistemas”* [8]. La esencia del equipo *“residía en el hallazgo del radionúclido primario o del compuesto marcado que, reuniendo apropiadas condiciones físicas y de inocuidad, tuviera afinidad selectiva por la estructura del cuerpo que interesaba explorar (órgano de interés). Nació entonces la época de los agentes productores de imágenes que dieron impulso a una actividad nueva, la de los radiofármacos”* [8].

El radiofármaco, también denominado radiotrazador, es la unión de un radioisótopo y una molécula muy afín a ser captado por un órgano específico. Cuando el radiofármaco es administrado al sujeto y, debido al decaimiento del radioisótopo, el órgano específico se convierte en un emisor de radiación gamma que se propaga en todas direcciones [7].

Con el propósito de determinar la posición de la fuente de rayos gamma, se coloca un colimador entre el tórax del paciente y el detector, de tal manera que únicamente se registran aquellos rayos que tienen una trayectoria cercana a los 90° al plano del detector. El cristal de centelleo se emplea para convertir la energía de los rayos gamma en fotones de luz, y estos fotones de luz son convertidos en una señal eléctrica por medio de los tubos fotomultiplicadores. En la figura 2.1 se ilustra un esquema del sistema de adquisición de las imágenes y del detector. La imagen se forma por medio del análisis de la distribución espacial y la magnitud de las señales eléctricas de cada tubo fotomultiplicador. Las imágenes resultantes son caracterizadas por tener una pobre relación señal-ruido, además de tener una limitada resolución espacial (aproximadamente 5 mm por pixel), pero con una alta

sensibilidad y especificidad para la detección de pequeñas cantidades de material radiactivo debido a que el cuerpo no tiene radiación de fondo [7].



**Figura 2.1 A. Esquema del sistema de adquisición de imágenes.
B. Componentes básicos del detector [6]**

La adquisición de imágenes con compuestos marcados con Tecnecio-99 metaestable (Tc-99m) es la técnica más usada actualmente dada las óptimas características de detección, vida media física de 6.02 horas y atenuación secundaria a la interposición de otros órganos durante la detección (mama o diafragma) mucho menor que con otros radiofármacos [9,10].

2.2 MARCADO DE ERITROCITOS

En 1925, Blumgart y Yens [11] realizaron la primera prueba diagnóstica para evaluar la función cardíaca, empleando indicadores radioactivos en seres humanos, con adquisición de imágenes sobre el tórax y las extremidades. Pero sólo hasta principios de los años setenta se comenzaron a evaluar de manera cuantitativa los cambios dinámicos de las imágenes en un ciclo cardíaco completo. En 1971, Strauss, et al. [12] reportaron la medición de la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo, al combinar la adquisición del electrocardiograma y el marcado químico del suero de albúmina humano con Tc-99m, lo cual permitió observar el bombeo de sangre en las cavidades cardíacas.

Para la adquisición de imágenes VRIE, es necesaria la marcación radiactiva de los eritrocitos del paciente, de forma que la sangre contenida en los ventrículos se mantenga radioactiva durante todo el estudio. Esto se logra tras la homogeneización de los hematíes marcados con el resto de la sangre circulante, después de lo cual la concentración radioactiva de la sangre es constante, por lo que existe una proporción directa entre la actividad detectada y el contenido sanguíneo en todo el cuerpo.

La marcación puede realizarse in vivo o in vitro. Para la marcación in vitro (la más accesible y utilizada en la actualidad) primero se extraen 5ml de sangre del paciente (heparinizandola) y después se mezcla con los pirofosfatos (un vial), para luego ser marcada con 30 a 35 mCi de Tc-99m y finalmente reinyectada por vía intravenosa. En la actualidad puede emplearse un kit comercial para marcación de eritrocitos in vitro llamado *Ultratag* [13,14], con el cual se logra una eficiencia del 95%. También se pueden marcar los eritrocitos en el paciente (marcación in vivo) inyectando vía intravenosa primero pirofosfato estañoso, que después de circular en el organismo durante 30 minutos logran la unión del ión estañoso con los glóbulos rojos del sujeto en estudio. Posteriormente los glóbulos rojos del paciente son marcados mediante la administración intravenosa de 30 a 35 mCi de Tc-99m, el cual se distribuye en forma uniforme por todo el volumen sanguíneo, con una eficiencia de marcaje del 90% [9,15].

La condición de equilibrio caracteriza a esta metodología, por lo que hay que poner énfasis en el marcaje para obtener una buena calidad de imágenes. La relación señal-ruido, dada por la relación actividad cardíaca/actividad de fondo, depende directamente de un excelente marcado de eritrocitos. Un marcaje deficiente, evidenciado por un alto nivel de fondo, dificulta posicionar en forma correcta el colimador y produce la adquisición de imágenes de mala calidad, con escasa definición de las estructuras cardíacas, que puede llegar a invalidar la determinación de los parámetros de función ventricular [15].

2.3 ADQUISICIÓN DE IMÁGENES - VRIE PLANARES

Una vez marcados los eritrocitos del paciente, las imágenes se adquieren colocando el detector de la gama cámara sobre el área precordial del paciente, en posición oblicua anterior izquierda (OAI), entre 30 y 45°, la cual proporciona y facilita una mejor visualización del *septum* interventricular y da una buena separación entre los ventrículos.

El intervalo R-R (tiempo entre dos ondas R) de la señal electrocardiográfica se puede dividir entre 16 a 32 segmentos, durante los cuales se adquieren las imágenes. Esta división determina la resolución temporal del estudio (figura 2.2). La detección de las imágenes, sincronizada con la onda R del electrocardiograma (ECG), permite sumar ordenadamente la actividad de un número determinado de

ciclos cardíacos y construir la imagen final del estudio. Adicionalmente, como la duración de los ciclos cardíacos no es constante, se deben predefinir los criterios de selección de los ciclos en función de la frecuencia cardíaca promedio del paciente (en general con una tolerancia del 20%) [9,15].

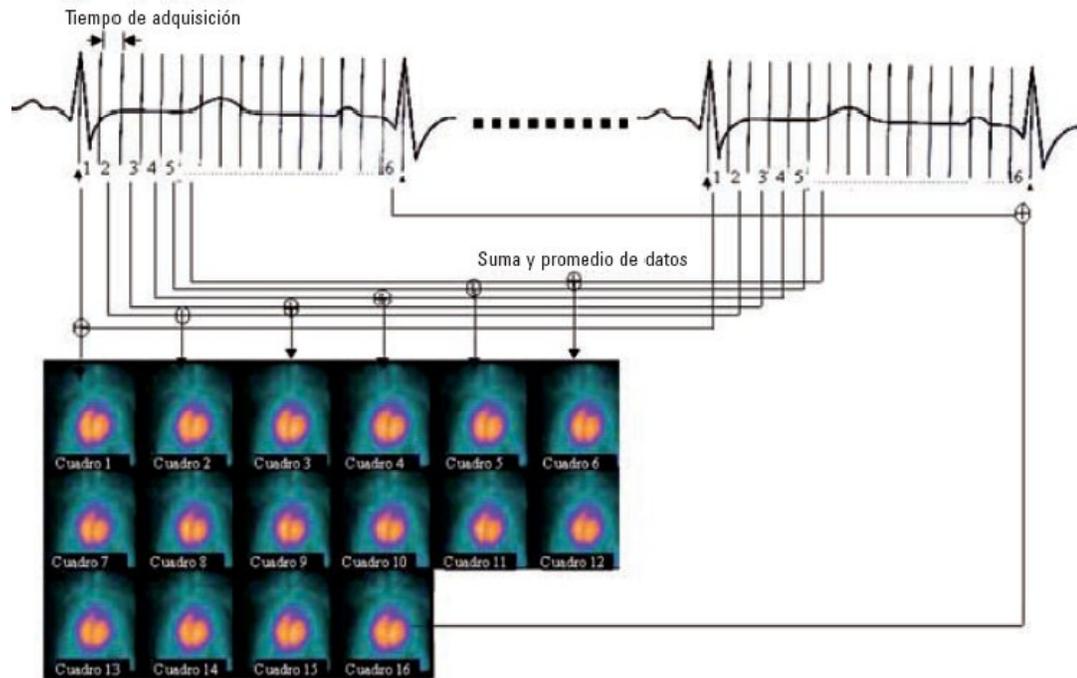


Figura 2.2 Principio de adquisición de la VRIE planar. El intervalo R-R de la señal electrocardiográfica se encuentra dividido en 16 segmentos iguales. Los datos de la imagen son adquiridos por cada intervalo de tiempo para múltiples ciclos cardíacos. Las 16 imágenes finales son el resultado de la suma y promedio de todos los datos por cada intervalo de tiempo [15].

La matriz de adquisición de la imagen comúnmente utilizada es la de 64×64 con un factor de ampliación (zoom) suficiente para visualizar con facilidad y centrar el corazón en el campo de visión del detector, omitiendo el resto de estructuras orgánicas, como el hígado y el bazo. El estudio se considera finalizado cuando se cumple alguno de los criterios de paro: cantidad determinada de ciclos, cantidad de cuentas totales, o tiempo de estudio.

Mediante sistemas semiautomáticos o totalmente automatizados, se puede analizar la variación en la actividad del ventrículo izquierdo (VI) y del ventrículo derecho (VD) durante todo el ciclo cardíaco y cuantificar los parámetros de función ventricular, como los niveles de actividad telediastólicos (TD) y telesistólicos (TS), y fracción de expulsión del VI y VD, así como la movilidad regional de la pared [9,15,16].

Las imágenes VRIE planares se caracterizan por tener un alto ruido de fondo, las estructuras que se superponen y el modo de adquisición en dos dimensiones. Dichas limitaciones influyen de forma evidente en el cálculo de las fracciones de expulsión (FE) del VD y el VI, y la movilidad regional de las paredes. Los resultados que se obtienen son dependientes del operador al determinar la mejor vista septal. Para el análisis de la movilidad de las paredes es necesario adquirir dos o tres vistas (oblicua anterior izquierda [OAI], oblicua anterior derecha [OAD], izquierda lateral), lo que prolonga el tiempo de adquisición del estudio [16].

2.4 ADQUISICIÓN DE IMÁGENES - VRIE SPECT

El primer sistema de adquisición y procesamiento de imágenes a través de la tomografía computada por emisión de fotón único (SPECT [*Single Photon Emission Computed Tomography*]) fue desarrollado en la mitad de la década de 1970. Consistía en un solo cabezal con una órbita de rastreo circular que utilizaba como método de reconstrucción la retroproyección filtrada [7]. Este sistema de adquisición fue construido con base en el sistema desarrollado en la década de 1960 por Khul y Edwards [17], que consistía en múltiples detectores colimados alrededor del paciente, con movimientos de rotación y traslación para la adquisición de las imágenes [7]. A este sistema también se adicionó el método desarrollado por Strauss et al. [12] de sincronización de la adquisición del electrocardiograma con el uso del radioisótopo capaz de marcar los glóbulos rojos, lo que permitió visualizar el bombeo de sangre en las cavidades cardíacas (BPGS [*Blood Pool Gated SPECT*]) [18].

La adquisición de imágenes VRIE SPECT aplica el principio de reconstrucción tomográfica con el objetivo de producir una serie de imágenes bidimensionales de rebanadas adyacentes del órgano o tejido de interés [7]. La VRIE SPECT es adquirida sobre un arco de 180 grados desde la proyección oblicua posterior izquierda [OPI], a la oblicua anterior derecha [OAD] y produce un conjunto de datos en cuatro dimensiones; imágenes en 3D correspondientes a los cortes transversales de los ejes corto, largo vertical y largo horizontal, y cada uno de estos está compuesto de varios cortes sincronizados con el ECG [3,4]. En la figura 2.3 se observa el principio de adquisición de las imágenes VRIE SPECT.

Para determinar la duración del intervalo R-R existen dos modos: el fijo y el variable. En el *modo fijo*, la duración del ciclo cardíaco es preestablecida a un valor promedio de la duración de la frecuencia cardíaca que tiene el paciente previo al inicio de la adquisición, valor que permanece invariante durante todo el estudio. En el *modo variable*, la computadora monitorea la frecuencia cardíaca y compensa de manera automática los cambios que pueda tener. Para minimizar la distorsión de la imagen debido a los cambios de la frecuencia cardíaca, el sistema de adquisición permite especificar una tolerancia o ventana de aceptación de la variación del intervalo R-R, de aproximadamente $\pm 10\%$ del valor promedio.

Durante la adquisición, la computadora almacena temporalmente los fotones adquiridos, mientras que analiza la duración del intervalo R-R. Si esta duración no se encuentra dentro de la ventana de aceptación, entonces la información de los fotones prealmacenados es rechazada [7].

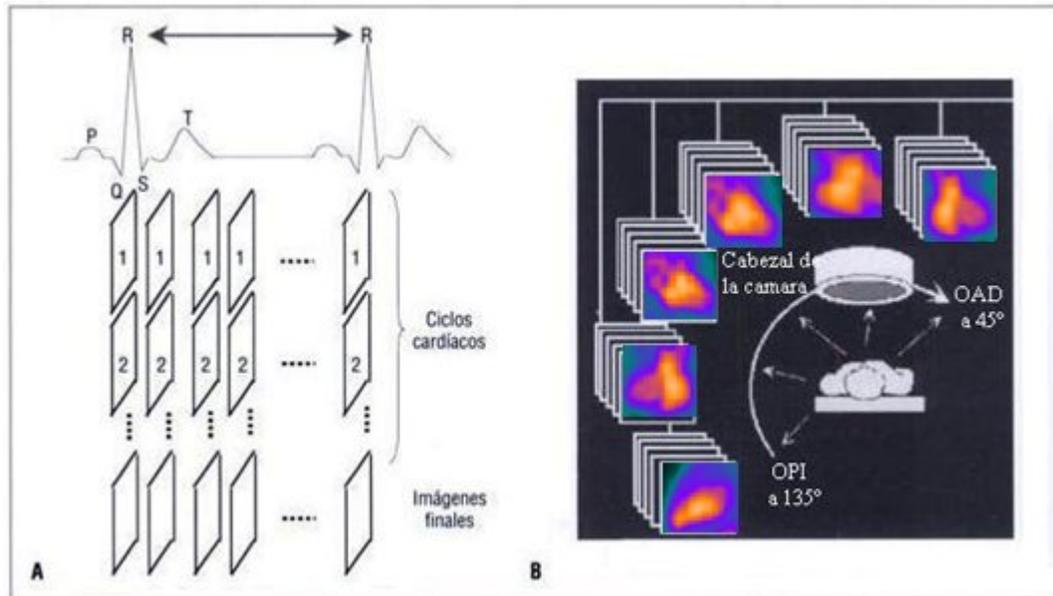


Figura 2.3 A. Esquema del modo de construcción de la imagen sincronizada con el ECG. El ciclo cardíaco se divide en frames y la imagen final de cada uno de ellos es el resultado de la acumulación de cuentas de cada uno de los mismos frames de los distintos ciclos adquiridos. B. Arco de 180 grados utilizado en la toma de las imágenes VRIE SPECT [3].

La VRIE SPECT se orienta al cálculo de volúmenes y al análisis detallado de la imagen funcional y la contractilidad regional. Existen varios métodos automáticos para su procesamiento, entre ellos el QBS de Germano, et al. [19,20], que permite realizar una valoración del VI mediante un algoritmo que determina el contorno endocárdico telediastólico con base en las cuentas y su gradiente, sobre un sistema de coordenadas elípticas. Posteriormente, delimita los contornos endocárdicos para cada una de las fases del ciclo cardíaco, sobre las que se calcula el volumen ventricular, la representación gráfica de la curva de volumen y la FE del VI. La presentación final de las imágenes biventriculares se lleva a cabo en forma tridimensional, en modo cine, con superposición de la malla telediastólica, acompañada de los parámetros cuantitativos derivados (volúmenes y FEVI) [15]. En la figura 2.4 se observan los cortes transversales de la VRIE SPECT.

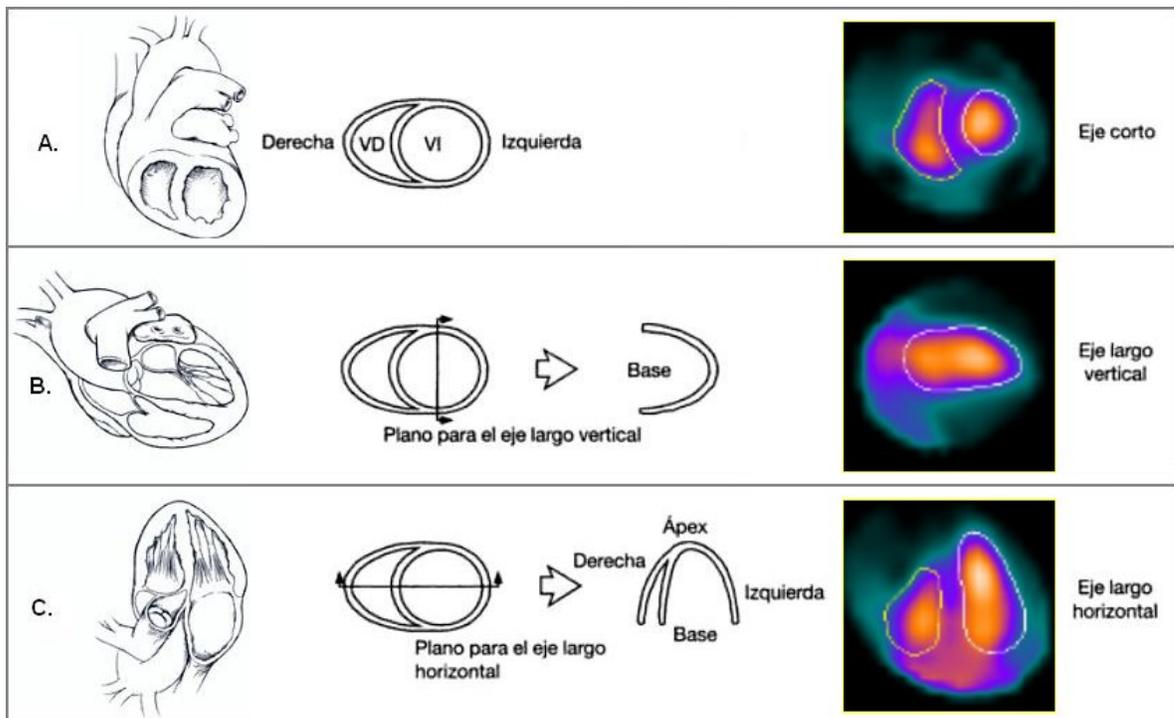


Figura 2.4 La visualización estándar de los cortes transversales de la VRIE SPECT se relaciona con la anatomía cardíaca. El diagrama esquemático muestra la orientación estándar a lo largo de los ejes corto y largo del corazón, A. eje corto, B. eje largo vertical y C. eje largo horizontal. (Figura formada con imágenes extraídas de [4]).

Es importante hacer notar que las imágenes VRIE SPECT tienen una relación Contraste a Ruido (RCR) de cinco a seis veces más alta que las imágenes planares debido a que los órganos o tejidos emisores de radiación gamma no se traslapan.

2.5 UTILIDAD CLÍNICA

Para evaluar la función cardíaca, los siguientes parámetros pueden ser usados:

- Medidas estáticas
 - ✓ Volúmenes ventriculares
- Índices de fase de expulsión
 - ✓ Fracción de expulsión del VD
 - ✓ Fracción de expulsión del VI

Todos estos parámetros permiten realizar valoraciones clínicas de los pacientes, específicamente la VRIE contribuye al diagnóstico de las siguientes enfermedades [15]:

1. Valvulopatías
Valoración de la función ventricular y volúmenes ventriculares.
2. Trastornos de conducción
Valoración de la función ventricular y descripción de la secuencia de contracción miocárdica en la colocación de marcapasos, síndromes de pre-excitación y taquicardias ventriculares.
3. Miocardiopatías primarias y secundarias
Evaluación de la función ventricular y contractilidad regional de VI y VD.
Valoración de la afección miocárdica (FEVI) secundaria a quimioterapia (adriamicina).
4. Hipertensión Arterial Pulmonar (HAP)
Evaluación de la función ventricular sistólica y diastólica.
Valoración inicial y seguimiento de pacientes en tratamiento.

3. ANÁLISIS DE SINCRONÍA VENTRICULAR CON IMÁGENES VRIE

El Análisis de Factores de Estructuras Dinámicas (AFED) en imágenes de VRIE planares fue introducido en 1984 para el diagnóstico de anomalías en el movimiento cardíaco. El método propuesto fue desarrollado y posteriormente mejorado por Pavel et al. [21], delimitando el proceso estrictamente a los dos ventrículos, lo cual logra un avance teórico y práctico al no desperdiciar factores en la detección de la función auricular [2]. Otra mejora significativa fue el incluir el conocimiento de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo para la interpretación de los factores [2,21].

En trabajos más recientes se ha propuesto el AFED como una herramienta para el análisis de imágenes VRIE planares y en la detección de asincronía en el movimiento de las cavidades ventriculares [1,2]. Los factores son estimados del mayor componente fisiológico presente en la secuencia dinámica. Las imágenes funcionales son estimadas de las contribuciones espaciales de los factores, y corresponden a estructuras anatómicas que tienen el comportamiento temporal descrito por los factores [6]. En el estudio de Cavailloès et al. [2], describen que el primer factor más significativo corresponde al comportamiento ventricular, y el segundo factor al comportamiento auricular, y que el tercer factor puede describir el comportamiento de los grandes vasos en pacientes sin cardiopatías.

Jiménez et al. [1] proponen un método de determinación de las evoluciones temporales más significativas y su distribución espacial, junto con un modelo para dicha distribución y un índice que refleja el grado de severidad de la sincronía de contracción ventricular. Este método propuesto ha logrado la diferenciación entre pacientes normales y con Bloqueo Completo de la Rama Izquierda del Haz de His (BCRIHH), al igual que entre pacientes normales y con miocardiopatía dilatada de origen primario (MCD), teniendo como base una clasificación de anomalía medida clínicamente.

Por otra parte Harel et al. [22] empleando imágenes VRIE SPECT tridimensionales han determinado un índice (CHI) del grado de homogeneidad de las contracciones ventriculares, el cual es calculado a partir de la relación entre la eficiencia media y la amplitud media de la contracción, siendo estos parámetros deducidos a partir del análisis de Fourier de los vértices de la superficie en movimiento del ventrículo izquierdo. Para la evaluación del método realizaron comparaciones con los análisis de fase de imágenes planares de angiografía radioisotópica. En este estudio se resalta la ventaja de la cuantificación de la sincronía ventricular en las imágenes 3D, puesto que en las imágenes en dos dimensiones se obtiene una estimación parcial de la sincronía, debido a que en la mejor vista septal, es difícil

valorar los movimientos de las paredes anterior e inferior, al igual que los bordes no son claramente visibles. Adicionalmente las imágenes VRIE SPECT al tener un formato de cuatro dimensiones (3D más el tiempo), permiten tener un índice más conveniente que el índice ecocardiográfico [22].

Con base en los trabajos anteriormente descritos, y teniendo en cuenta que la Hipertensión Arterial Pulmonar Primaria (HAPP) conlleva al sujeto a falla cardiaca derecha severa con una elevada mortalidad [6] y que es una cardiopatía que tiene asociada la asincronía ventricular, en este proyecto se emplean imágenes de medicina nuclear VRIE SPECT para determinar los patrones de la sincronía de contracción ventricular en poblaciones de sujetos con HAPP y sujetos normales.

4. OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GENERAL

Aplicar el análisis de factores de estructuras dinámicas para la evaluación de la sincronía de contracción cardiaca en imágenes VRIE-SPECT, en poblaciones de sujetos normales y con HAPP.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- ✓ Construir un banco de imágenes VRIE SPECT y VRIE planar, de sujetos normales y con HAPP.
- ✓ Realizar el procesamiento de las imágenes VRIE SPECT, que permita segmentar y reconstruir la imagen volumétrica de la región de interés.
- ✓ Evaluar el AFED utilizando un conjunto de imágenes VRIE SPECT simuladas.
- ✓ Analizar las diferencias en la sincronía de contracción de las poblaciones de sujetos normales y con HAPP.
- ✓ Correlacionar los hallazgos de los análisis VRIE SPECT y VRIE planar.

5. METODOLOGÍA

Con el fin de aplicar el AFED para la evaluación de patrones de sincronía de contracción cardiaca en imágenes VRIE-SPECT, se ha decidido seguir la metodología implementada por Jiménez et al. [1], en imágenes VRIE planares, realizando variaciones que son impuestas por el cambio en el tipo de imágenes empleadas. La metodología propuesta se encuentra resumida en la figura 5.1.

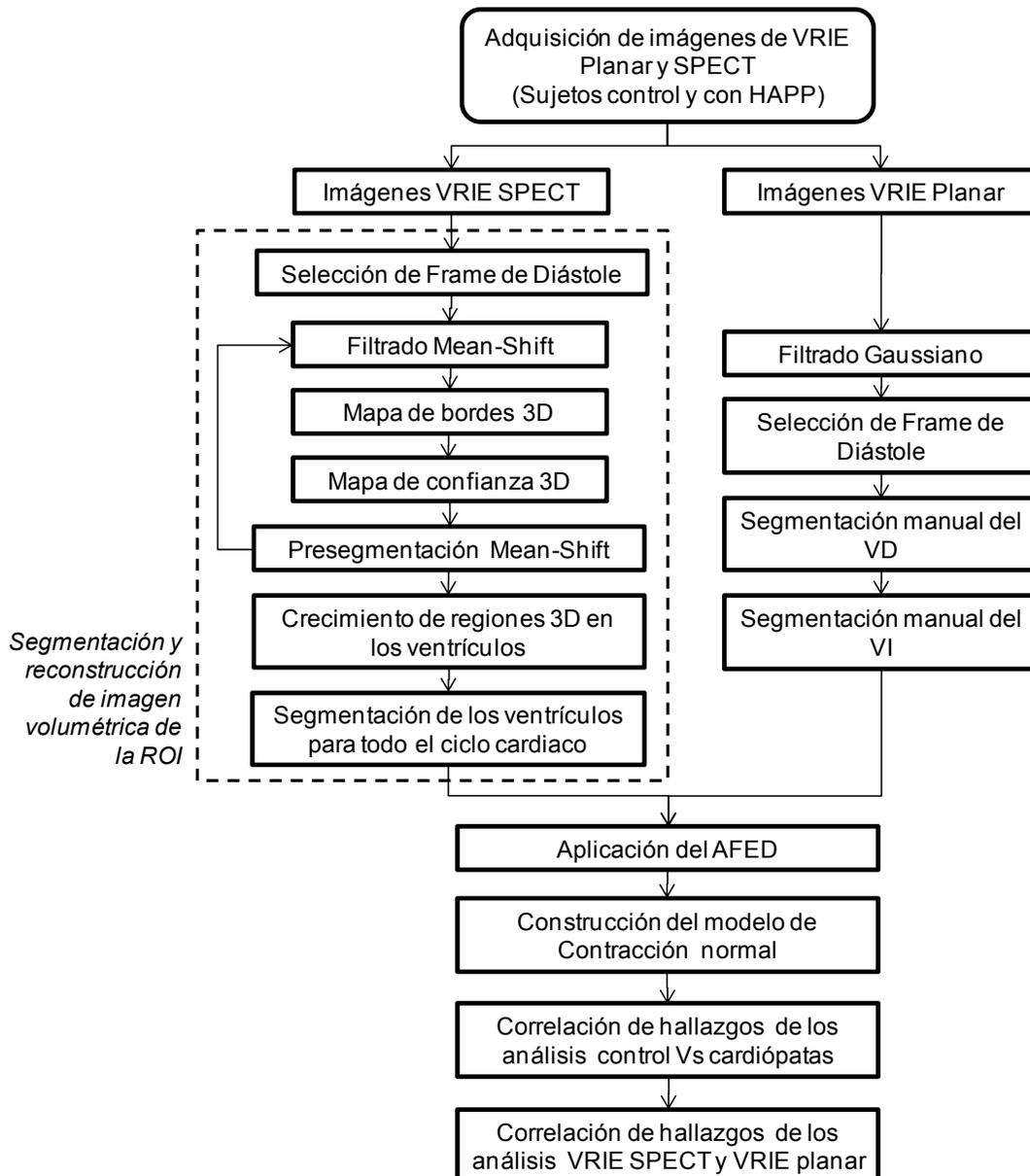


Figura 5.1 Metodología propuesta para el análisis de sincronía en imágenes VRIE SPECT y VRIE planar.

Para la segmentación y reconstrucción de la imagen volumétrica de la región de interés se evaluó el crecimiento de regiones 3D, no obstante las imágenes VRIE SPECT presentan grandes variaciones en los rangos de intensidad contenidos entre sujetos, por lo que se hace necesario proporcionar el nivel mínimo y máximo de intensidad que puede ser incluido en la región; de esta forma la segmentación es altamente dependiente del usuario y no es estandarizada para todos los sujetos control y con HAPP.

Otra metodología de segmentación evaluada fue la segmentación con el empleo del mapa tridimensional de bordes, el mapa tridimensional de confianza, la presegmentación por corrimiento de media y la fusión de regiones (etiquetado, cerradura transitiva y podado), que ya ha sido implementada en imágenes 3D con resultados aceptables [23,26]; sin embargo la segmentación obtenida hasta este punto, aunque completamente automática y estándar para las dos poblaciones, no cumplió con las expectativas (especialmente en los estudios de los sujetos con HAPP), por tanto se decidió adicionar el crecimiento de regiones 3D, con lo cual obtenemos claramente las dos regiones de interés (VD y VI). Este es un procedimiento que permite segmentar cualquier imagen VRIE SPECT sin importar la cardiopatía que se desee evaluar.

5.1 ADQUISICIÓN DE IMÁGENES

Para la adquisición de las imágenes VRIE planar y VRIE SPECT se empleó la misma gammacámara, marca General Electric modelo MPR-MPS, constituida de un cabezal, equipada con un colimador de hoyos paralelos de baja energía y alta resolución. Los parámetros de adquisición de las imágenes se encuentran en la tabla 5.1.

El marcado de eritrocitos se llevó a cabo mediante la técnica modificada *in vivo/in vitro* con 740 a 925 MBq de Tc-99m utilizando el Kit UltraTag [13,14]. La señal de ECG es continuamente monitoreada para asegurar que la adquisición de las imágenes se encuentre sincronizada con la onda R.

Para eliminar extrasístoles ventriculares durante la adquisición de las proyecciones se tiene establecida una ventana de aceptación de latidos alrededor del 20% de la frecuencia cardiaca promedio. Las imágenes VRIE planares fueron adquiridas en la proyección oblicua anterior izquierda (OAI) con una incidencia del detector entre 30° y 70° con el objetivo de obtener la mejor definición del ventrículo izquierdo (VI) y ventrículo derecho (VD).

	VRIE Planar	VRIE SPECT
Cámara	Un cabezal	Un cabezal
Colimador	Hoyos paralelos	Hoyos paralelos
Ventana de aceptación de latidos	± 20%	± 20%
Método de adquisición	Modo frames	Modo frames
Frames/ciclo cardíaco	16 - 32	16
Matriz	64 x 64	64 x 64
Magnificación	1.7	1
Tamaño del pixel	3.819mm	6.432mm
Número de vistas	1-(OAI, ángulo de 30 a 70°)	32
Rotación	0°	180°
Tiempo por vista	12 min (aprox.)	50.62 seg (total 27 min)
Fin de adquisición	300Kcuentas por cuadro	Tiempo por vista

Tabla 5.1 Parámetros de adquisición de las imágenes VRIE planar y VRIE SPECT.

5.1.1 Sujetos control.

La población de sujetos control, consta de 16 voluntarios (9 hombres y 7 mujeres), con edad promedio de 28 ± 7 años; con baja probabilidad de enfermedad arterial coronaria y sin historia de infarto agudo del miocardio. Esta población tuvo un electrocardiograma (ECG) sin anomalías. Después de una evaluación clínica, el corazón fue considerado como normal. Todos los individuos dieron su consentimiento informado para participar en este estudio.

5.1.2 Sujetos con HAPP

La población de sujetos cardiopatas consta de 12 voluntarios (3 hombres y 9 mujeres), con edad promedio de 35 ± 11 años, con diagnóstico clínico de HAPP moderada a importante. En esta población se confirma dilatación de la aurícula y el ventrículo derecho, FE del VD disminuida ($25,9 \pm 8.1\%$ con VRIE planar), FE del VI conservada ($54,1 \pm 10.5\%$ con VRIE planar), movimiento septal paradójico y sin evidencia de infarto del miocardio ni isquemia, en todos los casos; hipertrofia del VD en el 50% de los sujetos y presión sistólica de la arteria pulmonar (PSAP) de 103.5 ± 24.16 mmHg, valorada con Ecocardiograma Doppler Transtorácico (ECOTT). Todos los individuos dieron su consentimiento informado para participar en este estudio.

5.2 FILTRADO POR CORRIMIENTO DE MEDIA (MEAN-SHIFT).

En las imágenes de VRIE SPECT correspondientes al frame de diástole se aplica el filtrado por Corrimiento de Media (Mean-Shift), el cual es un algoritmo que estima el gradiente de la función de densidad de probabilidad local para vóxeles similares. Este estimado de gradiente se usa junto con un procedimiento iterativo para encontrar los puntos máximos o modas de la función de densidad de probabilidad local. Todos los vóxeles que convergen al mismo máximo son considerados como miembros del mismo segmento [16].

5.2.1 Estimación del gradiente de la función de densidad de probabilidad

Sea $\{\bar{X}_i\}_{i=1\dots n}$ un conjunto arbitrario de n observaciones en el espacio Euclidiano d -dimensional R^d , pertenecientes a una función de densidad de probabilidad desconocida f . De acuerdo al conocimiento *a priori* de f se puede construir un estimado de la función de densidad de probabilidad \hat{f} basado en una estrategia no paramétrica [23].

El espacio de características en una imagen frecuentemente se caracteriza por grupos de datos muy irregulares cuyo número y forma no se encuentran disponibles. Lo anterior sugiere la necesidad de emplear un método no paramétrico, que provea una detección consistente de los máximos locales de la función de densidad, para el análisis de las imágenes. La estimación de densidad de kernel es un método de estimación simple y consistente que localiza los máximos locales de la función de densidad de probabilidad [23].

El *estimado multivariado de la función de densidad del kernel* obtenido con el kernel K y una ventana de radio h (también llamada ancho de banda), calculado en el punto \bar{x} d -dimensional, está definido por:

$$\hat{f}(\bar{x}) = \frac{1}{nh^d} \sum_{i=1}^n K\left(\frac{\bar{x} - \bar{X}_i}{h}\right) \quad (5.1)$$

donde: \bar{x} es un vector de características que incluye la información espacial en X, Y, y Z; y la intensidad (niveles de gris).

La calidad del estimado de densidad del kernel se mide con el error cuadrático medio entre la función de densidad de probabilidad y su estimado, integrado sobre el dominio de definición [24]. El kernel óptimo que minimiza este error es el kernel Epanechnikov [23,24] definido como:

$$K_E(\bar{x}) = \begin{cases} \frac{1}{2} c_d^{-1} (d+2) (1 - \bar{x}^T \bar{x}), & \text{Si } \bar{x}^T \bar{x} < 1 \\ \text{Cero}, & \text{En otro caso} \end{cases} \quad (5.2)$$

donde: c_d es el volumen contenido en una esfera unitaria d -dimensional [24].

El uso de un kernel diferenciable permite definir el estimado del gradiente de la función de densidad como el gradiente del estimado de la función de densidad del kernel (5.1) [24]

$$\widehat{\nabla} f(\bar{x}) \equiv \nabla \hat{f}(\bar{x}) = \frac{1}{nh^d} \sum_{i=1}^n \nabla K\left(\frac{\bar{x} - \bar{X}_i}{h}\right) \quad (5.3)$$

Las condiciones en el kernel $K(\bar{x})$ y la ventana de radio h garantizan insesgamiento asintótico, consistencia media-cuadrática, y consistencia uniforme del estimador (5.3) [25].

Para el kernel de Epanechnikov (5.2) el estimado del gradiente de la función de densidad (5.3) está definido por [24]:

$$\begin{aligned} \widehat{\nabla} f(\bar{x}) &= \frac{1}{n(h^d c_d)} \frac{d+2}{h^2} \sum_{\bar{x}_i \in S_h(\bar{x})} [\bar{X}_i - \bar{x}] \\ &= \frac{n_x}{n(h^d c_d)} \frac{d+2}{h^2} \left(\frac{1}{n_x} \sum_{\bar{x}_i \in S_h(\bar{x})} [\bar{X}_i - \bar{x}] \right) \end{aligned} \quad (5.4)$$

donde: la región $S_h(\bar{x})$ es una hiperesfera de radio h y contiene un volumen $h^d c_d$, centrada en \bar{x} y contiene n_x puntos de información. El último término en (5.4)

$$M_h(\bar{x}) \equiv \frac{1}{n_x} \sum_{\bar{x}_i \in S_h(\bar{x})} [\bar{X}_i - \bar{x}] = \frac{1}{n_x} \sum_{\bar{x}_i \in S_h(\bar{x})} \bar{X}_i - \bar{x} \quad (5.5)$$

se denomina vector de corrimiento de media [23,24].

La cantidad $\frac{n_x}{n(h^d c_d)}$ es el estimado de densidad del kernel $\hat{f}(\bar{x})$ calculado con la hiperesfera $S_h(\bar{x})$, por lo que la ecuación del estimado del gradiente de la función de densidad (5.4) puede escribirse como:

$$\hat{\nabla}f(\bar{x}) = \hat{f}(\bar{x}) \frac{d+2}{h^2} M_h(\bar{x}) \quad (5.6)$$

Lo que conlleva a:

$$M_h(\bar{x}) = \frac{h^2}{d+2} \frac{\hat{\nabla}f(\bar{x})}{\hat{f}(\bar{x})} \quad (5.7)$$

La expresión anterior demuestra que un estimado del gradiente normalizado se puede obtener calculando el vector de corrimiento de media en un kernel uniforme centrado en \bar{x} . El vector de corrimiento de media tiene la dirección del gradiente del estimado de la función de densidad en \bar{x} cuando este estimado se obtiene con el kernel Epanechnikov [24].

Como el vector de corrimiento de media siempre apunta hacia la dirección de máximo incremento en la densidad, se puede definir una ruta a un máximo local de la función de densidad. Por ejemplo, a una moda de la función de densidad de probabilidad (figura 5.2).

El procedimiento de corrimiento de media, obtenido por el cálculo sucesivo del vector de corrimiento $M_h(\bar{x})$ y la translación de la ventana $S_h(\bar{x})$ en la dirección de $M_h(\bar{x})$ tiene garantizada la convergencia [24].

El cálculo del vector de corrimiento $M_h(\bar{x})$ para cada punto de los datos, traslada el centro del kernel por estas cantidades, e itera hasta que la magnitud del traslado sea menor que un umbral dado o un cierto número de iteraciones sean realizadas [23].

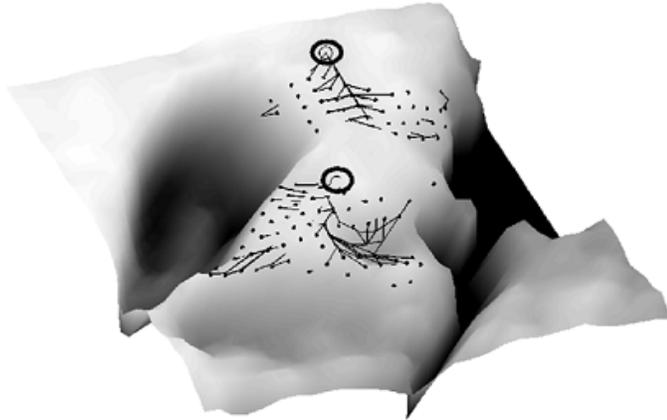


Figura 5.2 Cálculo sucesivo del corrimiento de media que define las rutas hacia dos máximos locales (círculos) de la función de densidad de probabilidad y los puntos que fueron llevados a estos máximos. El filtrado es obtenido al remplazar el valor de intensidad original con el valor de intensidad del máximo alcanzado [23].

5.2.2 Mapa tridimensional de bordes

Los métodos utilizados más frecuentemente en la detección de bordes son los basados en la orientación del gradiente [23]. El cálculo del mapa tridimensional de bordes se realiza al convolucionar la imagen con un operador derivativo de gaussiana, conocido también como Filtrado Óptimo de Canny. El valor de la magnitud del gradiente y su orientación se calculan utilizando una máscara tridimensional para cada una de las tres direcciones X, Y, y Z [26].

El kernel o máscara de convolución se calcula por medio de la primera derivada de una función gaussiana. Los parámetros que definen la máscara son el tamaño de la ventana, que en el caso tridimensional es un cubo; y la varianza de la gaussiana que permite controlar las características de localización y la relación señal/ruido del filtro: un incremento de la varianza aumenta la relación señal/ruido, pero disminuye la capacidad de localización de los bordes y viceversa [26].

El mapa tridimensional de bordes se construye a partir del gradiente en las direcciones X, Y, y Z, calculando la magnitud del mismo en cada vóxel, es decir:

$$magnitud_gradiente = \sqrt{((gradiente_X)^2 + (gradiente_Y)^2 + (gradiente_Z)^2)} \quad (5.8)$$

5.2.3 Mapa tridimensional de confianza

La información obtenida por la magnitud del gradiente es inherentemente ambigua debido a la influencia del patrón de los datos y al tamaño del borde (discontinuidad). La ambigüedad puede ser reducida significativamente si la similitud entre el patrón de los datos y un modelo de borde ideal es calculada usando información no empleada en el cálculo de la magnitud del gradiente [23, 26] (figura 5.3).

Para el cálculo del mapa de confianza se utiliza un estimado de la orientación del gradiente del vóxel analizado, para generar una máscara de borde ideal (t) de 3x3x3 vóxeles (figura 5.3 C), y centrada en el vóxel bajo estudio (d) (figura 5.3 A). Esta ventana cúbica se correlaciona con los datos del mapa de bordes (figura 5.3 B) para computar una medida de confianza (η) [23].

La medida de confianza (η) para la presencia de un borde en el vóxel analizado, puede ser definida como el valor absoluto del coeficiente de correlación entre los datos normalizados (d) y el modelo ideal de borde (t).

$$\eta = |t^T d| \quad (5.9)$$

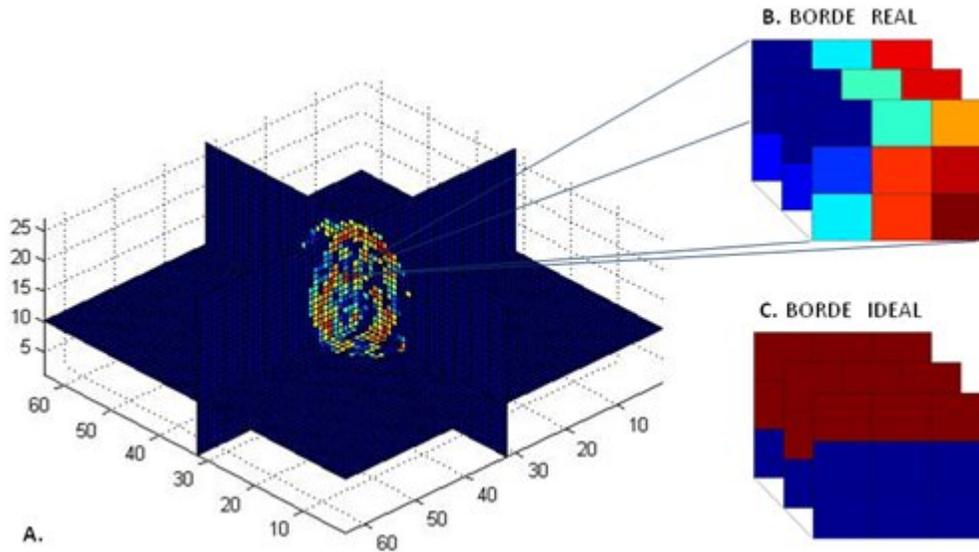


Figura 5.3 Cálculo del mapa de confianza en tres dimensiones. A. Mapa de bordes 3D, B. borde real centrado en el vóxel, C. Borde ideal calculado a partir de la orientación del gradiente del vóxel.

La medida de confianza incorpora información, tanto de los datos como del modelo de borde ideal; información que no se encuentra presente en el subespacio del gradiente, por lo que η provee un estimado independiente de la presencia del borde asumido por el modelo en la ventana de procesamiento. Esta medida de confianza tiene la ventaja de ser independiente de la magnitud del gradiente [23].

Para el cálculo de la medida de confianza se realiza un ventaneo centrado en el vóxel bajo estudio del mapa de bordes tridimensional. Los datos dentro de la ventana cúbica son normalizados teniendo una media cero y una norma uno de Frobenius. Después se obtiene la medida de confianza para el vóxel, la cual asume que el borde pasa por el centro de la ventana y que el modelo de borde ideal es generado bajo la misma suposición. Para calcular la dirección del borde ideal se utiliza un estimado de la orientación del gradiente del vóxel analizado. Este cálculo se realiza en cada vóxel de la imagen, exceptuando en los extremos del volumen. Cada vóxel tiene una medida de confianza solo cuando la magnitud normalizada del gradiente asociado es mayor a un umbral fijo.

El mapa de confianza (φ) en tres dimensiones se calcula para cada vóxel, como una combinación lineal de la magnitud normalizada del gradiente (ρ) y la medida de confianza del borde:

$$\varphi = \beta\rho + (1 - \beta)\eta \quad (5.10)$$

donde: β es una constante entre 0 y 1 que controla la mezcla entre la magnitud del gradiente ρ y la información del patrón local η [23].

5.2.4 Presegmentación por corrimiento de media

Una mejor estimación del corrimiento de media se puede obtener mediante la ponderación de cada vóxel dentro de la región por su confianza de borde (φ), de modo que vóxeles que se encuentran cerca de un borde (confianza de borde ≈ 1) son menos influyentes en la determinación del nuevo centro de agrupación o ventana [23]. La modificación del corrimiento de media, que incluye el ponderado del borde de confianza, está dada por:

$$M_h(\bar{x}) = \frac{1}{\sum(1 - \varphi_i)} \sum_{\bar{x}_i \in S_h(\bar{x})} (1 - \varphi_i) \bar{X}_i - \bar{x} \quad (5.11)$$

Este procedimiento de corrimiento de media ponderado se aplica para los puntos de datos especificados tanto en el dominio espacial como en el dominio de intensidad, que constituyen un conjunto de dominio espacio-rango [23]. Para ambos dominios se emplea una métrica Euclidiana para controlar la calidad de la segmentación, que depende en los radios h_s y h_i , lo que corresponde a la resolución de los parámetros del núcleo en la estimación de los dominios espacial y de intensidad (rango).

Después de aplicar el procedimiento de corrimiento de media ponderado a cada dato, los puntos que están suficientemente cerca en el conjunto de dominio se fusionan para obtener las regiones homogéneas de la imagen. Luego de sustituir cada dato por su moda, la superficie de la imagen se hace homogénea en el nivel de intensidad (se suaviza), produciendo una imagen filtrada, como se observa en la figura 5.4.

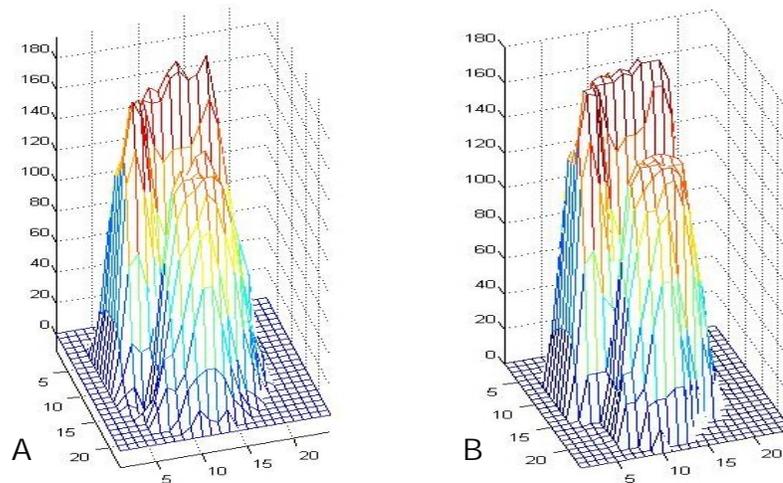


Figura 5.4 Imágenes en intensidades de un corte de una imagen VRIE SPECT que muestran el proceso de filtrado por corrimiento de media. A. Imagen original, B. Imagen filtrada. Se observan las regiones homogéneas a las que convergieron los datos.

Una vez que se tiene la imagen filtrada, se deben unir todos aquellos vóxeles que hayan convergido a la misma moda asignándoles una etiqueta y formando una región. Sin embargo el número de regiones es excesivo por lo que se debe realizar un análisis posterior para reducir su cantidad.

5.2.5 Fusión de regiones

Una vez que la imagen filtrada es obtenida, se puede refinar el delineado de las regiones incorporando un Grafo de Regiones Adyacentes (GRA) que es simplificado posteriormente con un algoritmo de búsqueda-fusión como se describe a continuación.

5.2.5.1 Etiquetado

Una vez que se obtiene una imagen presegmentada se agrupan todas las regiones que se encuentran cercanas en el espacio de características, es decir, todos los vóxeles que convergieron al mismo punto son fusionados y etiquetados.

5.2.5.2 Cerradura Transitiva

La forma más sencilla de representar un grafo es la llamada matriz de adyacencia, en la que se establecen valores booleanos para indicar si existe un borde entre las regiones. Para construir la matriz de adyacencia, cada etiqueta de la imagen presegmentada se considera como un vértice y se le asigna un valor de 1 a las etiquetas adyacentes y un valor de cero en otro caso [23].

Para fusionar regiones adyacentes homogéneas que han sido separadas por el proceso de presegmentación se utiliza una operación de cerradura transitiva sobre el GRA. Esta operación une regiones que: tienen modas asociadas dentro de una distancia no mayor de $h_i/2$ y satisfacen la condición de tener un borde débil entre ellas. La medida de fortaleza del borde se obtiene directamente del mapa de confianza sumando los valores de confianza de los vóxeles que se encuentran sobre el borde que separa las regiones. Cuando esta medida es menor a un umbral determinado (ϵ) las regiones son fusionadas finalmente. Se aplica un procedimiento de búsqueda-fusión sobre el GRA para encontrar las etiquetas conectadas en el grafo. Este procedimiento de cerradura transitiva y búsqueda-fusión se aplica iterativamente hasta que el número de regiones entre iteración permanece sin cambio [23].

5.2.5.3 Podado de Regiones

Una vez que se obtuvo la imagen fusionada, se aplica un proceso de podado para remover todas las regiones cuyo volumen es menor a un tamaño mínimo establecido (μ). Para realizar esta remoción, se unen las regiones cuyo volumen es menor a μ con una región que sea adyacente y que la distancia de su moda a la de la región podada sea mínima, o a la única región adyacente que tenga un

volumen mayor al umbral. El proceso de podado se repite iterativamente hasta que el número de regiones permanece sin cambio, o un número dado de iteraciones es alcanzado [23].

Las regiones obtenidas se usan para definir la superficie inicial para el delineado final de la cavidad cardiaca de interés que se obtiene en la siguiente etapa de procesamiento.

5.3 CRECIMIENTO DE REGIONES 3D

La segmentación por crecimiento de regiones, consiste en la asociación de vóxeles, a partir de un vóxel inicial o raíz, con los vóxeles vecinos que tengan las mismas propiedades o que cumplan con características definidas, por ejemplo niveles de gris, color, etc. Si es así, tales vóxeles son agrupados para formar una región. Luego comienza el proceso de crecimiento de regiones, el cual se inicia con una región de interés y se unen regiones adyacentes si tienen propiedades similares. La similitud entre dos regiones es a menudo basada en estadísticas simples tales como la varianza y el promedio de niveles de gris. El proceso de unión continúa hasta que no hay más regiones adyacentes similares, formándose así la región u objeto de interés.

La segmentación de los ventrículos se realiza colocando dos vóxeles raíz, para segmentar tanto VI como VD simultáneamente, cuidando que los vóxeles seleccionados se encuentren dentro de la región de interés y en lo posible en un vóxel de intensidad alta, lo cual es posible al visualizar simultáneamente la imagen con el filtrado por corrimiento de media y la imagen presegmentada con el corrimiento de media ponderado. El crecimiento de la región se hace de forma tridimensional, partiendo de la región presegmentada con el corrimiento de media, a la que pertenecen los vóxeles raíz (región semilla). La similitud entre dos regiones presegmentadas se evalúa a partir de la máxima intensidad que haya en la imagen filtrada dentro de la región inicial, lo que junto a un factor establecido δ (una constante entre 0 y 1) determinan el parámetro de umbralización que debe ser cumplido por los vóxeles vecinos para que la región presegmentada a la que pertenecen sea incluida en la región final. Este proceso se repite de forma iterativa hasta cuando no se encuentren más vóxeles vecinos que cumplan con la condición dada.

$$\text{intensidad máxima región inicial} * \delta \leq \text{intensidad vóxel} \quad (5.12)$$

Del parámetro δ depende que la región ventricular segmentada sea subestimada y por tanto se dejen de segmentar regiones de las paredes ventriculares, o que por el contrario se sobreestime la región y sea segmentada la región auricular.

5.4 SEGMENTACIÓN DE TODO EL CICLO CARDIACO

La segmentación de los ventrículos a lo largo de todo el ciclo cardíaco se inicia con la intersección del volumen segmentado en el frame de diástole con los frames vecinos, examinando que la intensidad de cada uno de los vóxeles contenidos en la región interceptada cumplan con un criterio de umbralización, para que sean considerados como parte del volumen de interés en esa etapa del ciclo cardíaco. El volumen ventricular final de cada frame depende entonces del frame vecino que lo intercepta y que corresponde al que tiene mayor volumen (por ejemplo si el frame de diástole es el 15, este intercepta a los frames 1 y 14, posteriormente estos interceptaran a los frames 2 y 13, respectivamente y se continuará hasta llegar a los frames 7 y 8).

El volumen ventricular segmentado para cada frame del ciclo cardíaco depende del parámetro γ y de la intensidad máxima de cada ventrículo segmentado en el frame de diástole.

$$\text{intensidad máxima del VD diastólico} * \gamma \leq \text{intensidad vóxel interceptado por el VD} \quad (5.13)$$

$$\text{intensidad máxima del VI diastólico} * \gamma \leq \text{intensidad vóxel interceptado por el VI} \quad (5.14)$$

El volumen de sístole corresponde al del frame en el cual se tiene el menor volumen segmentado, lo que coincide generalmente en el frame 7.

5.5 ANÁLISIS DE FACTORES DE ESTRUCTURAS DINÁMICAS (AFED)

El AFED, se basa en el Análisis de Componentes Principales (PCA, por sus siglas en inglés) como una herramienta para evaluar la información contenida en un conjunto grande de datos al proyectarla sobre un subespacio. Es un método que permite representar de forma eficiente una colección de puntos, dando a la vez la posibilidad de reducir la dimensionalidad de la descripción por la proyección de los puntos en los ejes principales, donde un conjunto de ejes ortonormales apunta en la dirección de la máxima covarianza de los datos [27].

En el trabajo con imágenes biomédicas son consideradas éstas como la suma ponderada de un número de evoluciones temporales llamados factores. Estos factores son asociados a regiones con características similares [28].

El AFED minimiza el error cuadrático medio de la proyección para un número dado de dimensiones y provee una medida de la cantidad de información conservada en cada eje.

Antes de realizar el AFED a las imágenes VRIE planar y VRIE SPECT, estas son suavizadas con un filtro de tipo gaussiano de tamaño 3x3 y varianza $\sigma^2 = 0.6$, con el cual se lograron los mejores resultados al suavizar las intensidades e incrementar la relación señal/ruido sin perder los bordes de las cavidades ventriculares.

5.5.1 Algoritmo del AFED

Sea $X(p, q) = X[(i, j), k]$ un arreglo bidimensional (figura 5.5 C) donde los índices representan el (i, j) -ésimo valor del pixel del k -ésimo frame ($p = i \times j$, $q = k$), de la serie de imágenes adquiridas (figura 5.5 A). $X(p, q)$ representa las series de tiempo generadas para cada pixel del conjunto de imágenes, y cada serie es conocida como curva de actividad-tiempo (CAT) (figura 5.5 B) [28].

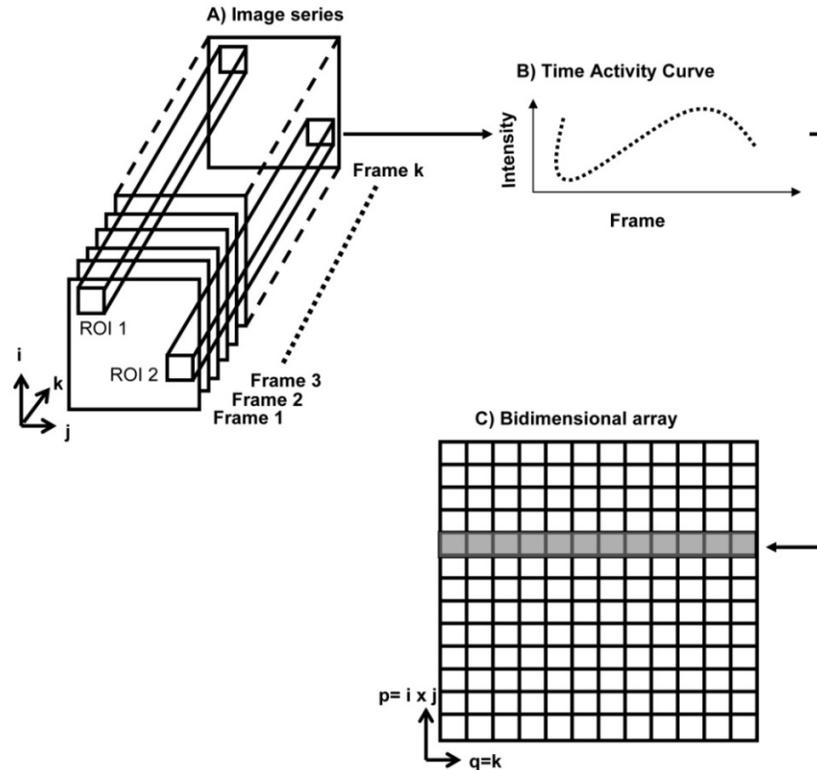


Figura 5.5 A. Serie de k imágenes con un tamaño por frame de $i \times j$ pixeles. B) Curva de Actividad-Tiempo extraída de una región de interés en particular (ROI 1). C) Arreglo bidimensional representando todas las series de imágenes [28].

El AFED asume el modelo de la ecuación 5.15:

$$X(p, q) = C_1F_1 + C_2F_2 + \dots + C_kF_k = CF \quad (5.15)$$

(5.15)

donde: C es la matriz de coeficientes de ponderación y F la matriz de factores o eigenimágenes.

El objetivo del AFED es obtener F y C a partir de los datos de $X(p, q)$, por lo que el primer paso es determinar un sub-espacio, con menor dimensión que el definido por $X(p, q)$, en el cuál estén contenidos los vectores que representan la evolución temporal de los pixeles sin redundancia de información. La dimensión de éste sub-espacio es igual al número de imágenes en la serie evaluada (N). El cálculo de estos vectores no correlacionados es determinado mediante la transformada de Karhunen-Loeve [29]. Es decir, considerando a ϕ_k como el eigenvector correspondiente al k -ésimo eigenvalor de la matriz de covarianza de X (Σ_x), entonces se puede escribir la ecuación 5.16:

$$\Sigma_x \phi_k = \lambda_k \phi_k, \quad (k = 0, 1, \dots, N - 1) \quad (5.16)$$

Como la matriz de covarianza Σ_x es simétrica ($\Sigma_x = \Sigma_x^T$), entonces sus eigenvectores ϕ_i son ortogonales, es decir:

$$(\phi_i, \phi_j) = \phi_i^T \phi_j = \begin{cases} 1, & i = j \\ 0, & i \neq j \end{cases} \quad (5.17)$$

Por lo tanto se puede construir una matriz ortogonal Φ , de tamaño $k \times k$, definida como:

$$\Phi \equiv [\phi_0, \dots, \phi_{N-1}] \quad (5.18)$$

la cual satisface:

$$\Phi^T \Phi = I \quad (5.19)$$

es decir

$$\Phi^{-1} = \Phi^T \quad (5.20)$$

Por lo tanto, la ecuación 5.16 puede escribirse como:

$$\Sigma_x \Phi = \Sigma \Lambda \quad (5.21)$$

donde: Λ es una matriz diagonal de los eigenvalores de Σ_x , es decir,

$$\Lambda = \text{diag}(\lambda_0, \dots, \lambda_{N-1}) \quad (5.22)$$

La matriz de covarianza Σ_x tiene cuando mucho N eigenvectores asociados a N eigenvalores no nulos, se supone siempre que N es menor que p ($N < p$) es decir, es mayor el tamaño de la imagen que el número de frames.

La transformada Karhunen-Loeve de X se define como la ecuación 5.23:

$$Y = \Phi^T X = \begin{bmatrix} y_0 \\ y_1 \\ \dots \\ y_{N-1} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} y_0^T \\ y_1^T \\ \dots \\ y_{N-1}^T \end{bmatrix} X \quad (5.23)$$

donde el i -ésimo componente (y_i) de Y es la proyección de X sobre ϕ_i , es decir

$$y_i = \phi_i^T X \quad (5.24)$$

Multiplicando en ambos lados de la ecuación 5.23 por $\Phi = (\Phi^T)^{-1}$, obtenemos la transformada inversa de Karhunen-Loeve, es decir la ecuación 5.25:

$$X = \Phi Y \quad (5.25)$$

Al calcular y ordenar los eigenvectores de mayor a menor, según la magnitud de su eigenvalor asociado, se obtienen los factores ordenados de mayor a menor según la variación encontrada, por cada uno de estos, entre las Imágenes [27].

Comparando y haciendo la analogía correspondiente entre las ecuaciones 5.15 y 5.25, se concluye que C es la matriz de eigenvectores ortogonales de Σ_x , que representa el conjunto de las CAT de las imágenes en estudio y F es la proyección de las mismas imágenes sobre un espacio ortogonal, definido por C , que representa la geometría de regiones con comportamiento temporal similar.

Como máximo se pueden tener N factores, sin embargo el parámetro de compresión está dado por los w eigenvectores de mayor eigenvalor asociado que se seleccionen, dado que indica la dimensión del vector de características que va a representar a la imagen original.

Uno de los métodos para realizar la selección del valor de w (cantidad de factores a conservar) es por medio del cálculo de la conservación de energía E , donde se selecciona el valor de w que conserve un umbral definido (80%, 90% de la energía total). Si se define la energía E_w como la energía del factor w , esta es la relación de la suma de todos los eigenvalores mayores o iguales a w (incluyendo el eigenvalor de w), sobre la suma de todos los eigenvalores [27].

$$E_w = \frac{\sum_{j=1}^w \lambda_i}{\sum_{j=1}^k \lambda_i} \quad (5.26)$$

El valor óptimo de w entre la demanda computacional, la reducción de dimensionalidad y la energía conservada, se puede determinar al encontrar la distancia mínima entre la E_w y el punto óptimo que corresponde a conservar el 100% de la energía solamente con el primer factor (figura 5.6).

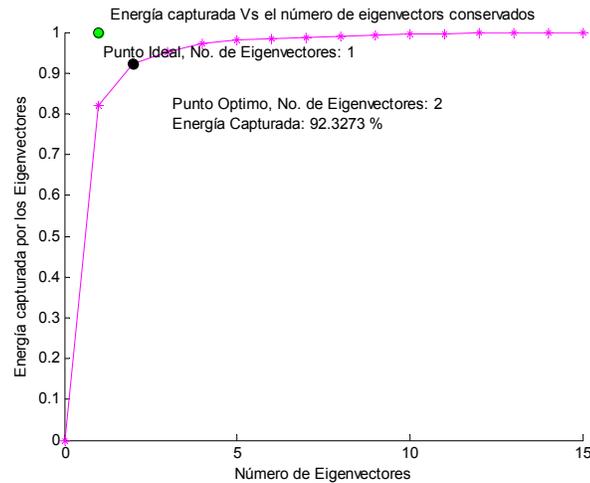


Figura 5.6 Energía capturada al retener el número de factores con los eigenvalores más grandes. Por ejemplo, en esta gráfica se observa que con sólo conservar los primeros 2 factores (del total de 15 eigenvalores) se captura el 92.3% de la energía.

5.6 CONSTRUCCIÓN DEL MODELO DE CONTRACCIÓN NORMAL

En el trabajo desarrollado con imágenes de VRIE planar por Jiménez et al. [1,28], se encontró que los dos primeros factores más significativos del AFED conservan más del 99% de la energía y que la imagen generada con el tercer factor refleja la disincronía interventricular e intraventricular. Adicionalmente analizaron las proyecciones de los factores F1 vs F2 vs F3 de un conjunto de imágenes consideradas normales para caracterizar su función de distribución de probabilidad (fdp) y propusieron emplear el valor de máxima verosimilitud como un índice que permite cuantificar la anormalidad de la sincronía de contracción ventricular. Teniendo en cuenta que este método propuesto por Jiménez et al. [1,28] logró encontrar efectivamente diferencias en el patrón de contracción entre sujetos normales y cardiopatas empleando imágenes VRIE planares, se decidió implementarlo en éste proyecto para las imágenes VRIE SPECT.

5.6.1 Análisis de la función de distribución de probabilidad de los factores

Empleando un modelo de mezcla de funciones Gaussianas se puede modelar la distribución espacial de la función de distribución de probabilidad de los tres factores más significativos.

Utilizando un número (k) suficiente de funciones Gaussianas (N), y ajustando sus medias (μ) y covarianzas (Σ), así como sus coeficientes de ponderación (π); una fdp puede ser expresada como:

$$p(x) = \sum_{k=1}^K \pi_k N(X; \mu_k, \Sigma_k) \quad (5.27)$$

o equivalentemente:

$$p(x) = p(k)p(x; k) \quad (5.28)$$

donde:

$$\sum_{k=1}^K \pi_k = 1 \quad ; 0 \leq \pi_k \leq 1 \quad (5.29)$$

La fdp gaussiana de una variable n -dimensional aleatoria multivariada X con promedio μ y matriz de covarianza Σ , está definida por la ecuación:

$$N(X; \mu, \Sigma) = \frac{1}{(2\pi)^{n/2} [\det(\Sigma)]^{1/2}} e^{[-\frac{1}{2}(x-\mu)^T \Sigma^{-1}(x-\mu)]} \quad (5.30)$$

Una forma de ajustar los valores de π , Σ y μ ; es calculando la máxima verosimilitud de la ecuación 5.31 mediante el algoritmo "Expectation-Maximization" [30].

$$\text{Ln}(p(X; \pi, \mu, \Sigma)) = - \sum_{n=1}^N \text{Ln} \left\{ \left(\sum_{k=1}^K \pi_k N(X; \mu_k, \Sigma_k) \right) \right\} \quad (5.31)$$

El modelo de la fdp de los tres factores más significativos debe ser construido empleando los tres factores de un grupo muestra de la población de sujetos normales, seleccionados de manera aleatoria. Para seleccionar el mejor modelo

de fdp se construyeron cinco grupos con 9 sujetos control por grupo que equivalen al 56% de la población total (5 hombres y 4 mujeres, que equivalen al 56% y 57% de hombres y mujeres, respectivamente).

El número de componentes de cada modelo es determinado considerando el máximo valor del criterio de información de Bayes (BIC, por sus siglas en inglés) [31,32], el cual indica que entre mayor sea el BIC existe mayor confianza para la elección del número de componentes en el modelo. Así mismo se considera que el modelo que mejor describe la función de distribución de probabilidad de los 3 factores más representativos del grupo de sujetos control está definido por el modelo con mayor BIC y con la máxima verosimilitud (definida por 5.31) [33].

Los cálculos de los parámetros de cada modelo, el BIC y la verosimilitud fueron realizados mediante el programa *R* (Rc Foundation, <http://www.r-project.org>) [34].

5.6.2 Índice de cuantificación

El valor de máxima verosimilitud cuantifica la probabilidad de que las observaciones (X_p) (los tres factores más significativos de un sujeto o población) puedan ser descritas por el modelo caracterizado por los parámetros π_M , Σ_M y μ_M , mediante la ecuación [33]:

$$\text{Verosimilitud} = -\text{Ln}(p(X_p; \pi_M, \mu_M, \Sigma_M)) \quad (5.32)$$

El valor de verosimilitud no puede ser negativo, debido a que es el valor negativo del logaritmo de la probabilidad de que los factores sean descritos por el modelo.

Una vez establecidos los parámetros del modelo, se calcula entonces el valor de máxima verosimilitud para los 3 factores más significativos de los sujetos control que no participaron en la construcción del modelo (7 sujetos, 4 hombres y 3 mujeres) y de los sujetos con HAPP (12). Las verosimilitudes obtenidas para las dos poblaciones pueden ser comparadas, teniendo en cuenta que conforme sea estadísticamente diferente el valor de verosimilitud de los sujetos con HAPP al de los sujetos control, indica que es menor la probabilidad de que los datos sean explicados por el modelo de contracción normal [33].

6. RESULTADOS

6.1 BANCOS DE IMÁGENES

Se adquirieron imágenes de VRIE planar y VRIE SPECT, para 16 sujetos normales (9 hombres y 7 mujeres) y 12 sujetos con HAPP (3 hombres y 9 mujeres), realizando a la vez dos segmentaciones de la adquisición VRIE SPECT, la primera de volumen ventricular y la segunda de volumen completo, generándose así tres bancos de imágenes.

Todas las imágenes adquiridas de los sujetos control y cardiopatas se procesaron con el software QBS. En los datos obtenidos (tablas 6.1 y 6.2) se hallaron diferencias estadísticamente significativas ($p \leq 0.05$) entre los pacientes control y los que padecen de HAPP, al evaluar la FE del VD y el VI con VRIE Planar, la FE del VD con VRIE SPECT, y en los parámetros de velocidad: máxima velocidad de llenado (PFR), tiempo de máxima velocidad de llenado (TTPFR), tiempo de máxima velocidad de vaciado (TTPER) y la frecuencia cardíaca (la comparación fue realizada mediante la prueba t-student para muestras independientes, con distribución normal). Estos datos son los primeros que indican diferencias en el desempeño ventricular de las dos poblaciones, sin embargo no son suficientes para la valoración del grado de anormalidad del comportamiento en los sujetos con HAPP y mucho menos de la asincronía que presentan.

	VRIE Planar		VRIE SPECT	
	Control	HAPP	Control	HAPP
Fracción Expulsión VI				
Media	61.3	54.1	66.4	67.1
Desv. Estándar	4.5	10.5	8.0	9.6
Test Independencia - T	p = 0.042		p = 0.833	
Fracción Expulsión VD				
Media	43.7	25.9	40.1	31.0
Desv. Estándar	3.5	8.1	8.2	8.0
Test Independencia - T	p = 0.000		p = 0.007	

Tabla 6.1 Resultados de la fracción de expulsión al procesar las imágenes con QBS.

	Parámetros del VI – VRIE planar		
	Sujetos Control	Sujetos con HAPP	
Máxima Velocidad de llenado (PFR) (EDV/s)	Media	3.37	2.54
	Desv. Estándar	0.50	0.88
	Test Independencia - T	p = 0.009	
Tiempo de máxima velocidad de llenado (TTPFR) (ms)	Media	116.06	198.00
	Desv. Estándar	27.51	77.17
	Test Independencia - T	p = 0.004	
Máxima velocidad de vaciado (PER) (EDV/s)	Media	3.44	3.34
	Desv. Estándar	0.42	0.69
	Test Independencia - T	p = 0.650	
Tiempo de Máxima velocidad de vaciado (TTPER) (ms)	Media	142.06	174.50
	Desv. Estándar	23.86	23.72
	Test Independencia - T	p = 0.001	
Frecuencia Cardíaca	Media	69	83
	Desv. Estándar	11	11
	Test Independencia - T	p = 0.002	

Tabla 6.2 Resultados de los parámetros de función del VI a partir de las imágenes VRIE planares, procesadas con QBS

6.2 SEGMENTACIÓN Y RECONSTRUCCIÓN DE LA ROI

El primer paso implementado fue la normalización de las imágenes, dada la alta variabilidad en intensidades que se tiene entre estudios y que depende del decaimiento del radiofármaco.

Para el establecimiento de los parámetros de procesamiento siguientes se tuvo en cuenta que el volumen ventricular es mucho menor que el tamaño de las imágenes (en general 64x64x27), siendo en promedio para un sujeto control de 10 cortes en el eje corto con un área por corte de 400 vóxeles, lo que equivale a un tamaño del volumen de 20x20x10 y para un sujeto con HAPP el tamaño es de 14x14x8, menor debido a la dilatación de las paredes ventriculares por la cardiopatía.

En el proceso de filtrado por corrimiento de media, aplicado a las imágenes del frame de diástole de la VRIE SPECT, los parámetros que se ajustaron fueron el radio espacial y el radio de intensidad, los cuales fueron escogidos de 3 y 10 respectivamente, dado que por el tamaño de la región ventricular y el gradiente de intensidad en los bordes, fueron los que lograron la mejor preservación de los bordes. Estos parámetros empleados son los mismos tanto para las imágenes de sujetos control como de sujetos con HAPP. En la figura 6.1 se observan los resultados obtenidos en un corte bidimensional del eje corto perteneciente al frame 15 (diástole), para un sujeto control y otro con HAPP.

El proceso de filtrado por corrimiento de media reduce el ruido de moteado como se observa en las imágenes 6.1 B y D, siendo más perceptible el efecto al interior de los ventrículos al encontrar una tonalidad interior más homogénea. En las imágenes obtenidas se observa la preservación de los bordes, característica favorable del tipo de filtrado y que es necesaria para las otras etapas de procesamiento.

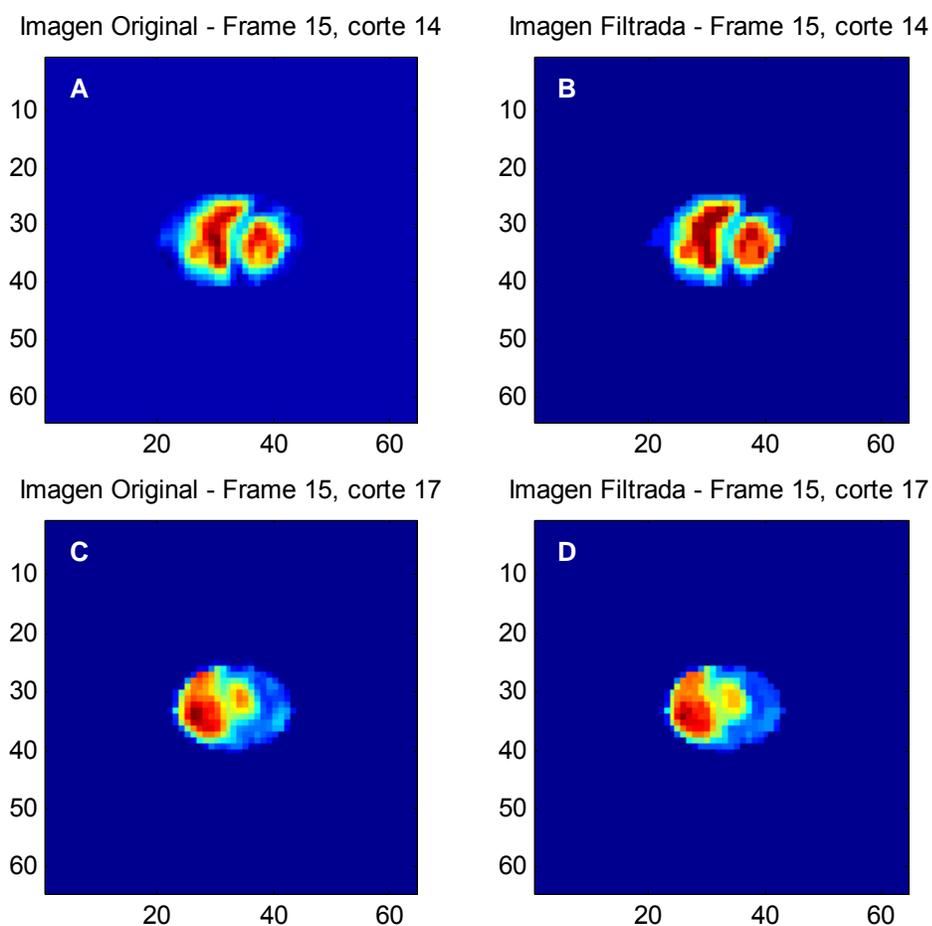


Figura 6.1 Resultados obtenidos con el proceso de filtrado por CM en un corte bidimensional del eje corto, para dos estudios diferentes. A la izquierda se observan los cortes sin filtrar y a la derecha los resultantes del proceso de filtrado. A y B son imágenes de un sujeto control y C y D de un sujeto con HAPP.

Al etiquetar los vóxeles de la imagen filtrada que convergieron a la misma moda, se obtiene un número de regiones excesivo, si se tiene en cuenta que las regiones de interés son solo dos: VI y VD; y sin distinción alguna de los ventrículos en los sujetos con HAPP. En los volúmenes correspondientes a los cortes ilustrados en la figura 6.1 la cantidad de regiones fue de 2040 para el sujeto control y de 1235 para el sujeto con HAPP (figura 6.2) lo que evidencia la necesidad de realizar un análisis posterior de regiones.

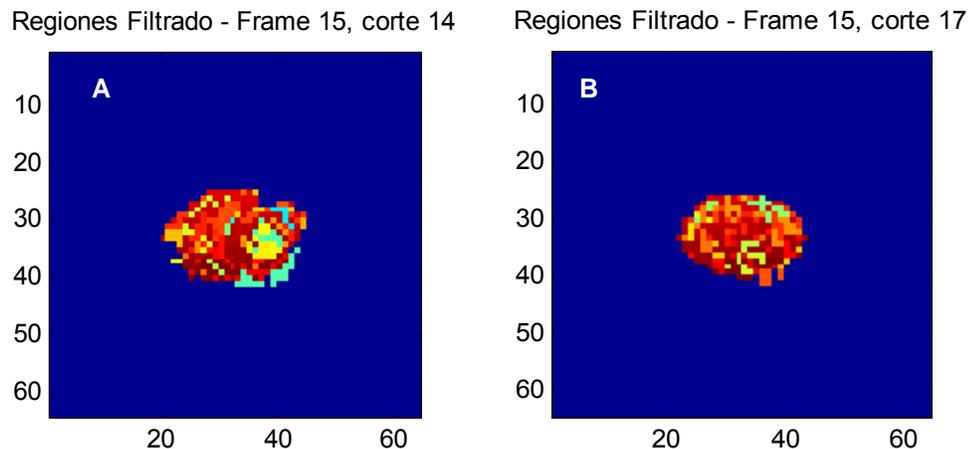


Figura 6.2 Regiones obtenidas con el proceso de filtrado por CM, en los mismos sujetos empleados en la Figura 6.1. A. Sujeto control con 2040 regiones y B. Sujeto con HAPP con 1235 regiones.

El mapa tridimensional de bordes de los volúmenes preprocesados, con mejor desempeño, se obtuvo con un filtrado espacial de Canny, utilizando una ventana cúbica de $3 \times 3 \times 3$ y una varianza de $\sigma^2 = 0.2$. A un tamaño de ventana mayor el mapa de bordes no logra distinguir los bordes de los ventrículos, dadas las dimensiones de la región ventricular y con una varianza mayor (con incrementos de 0.1) no se logra obtener bordes continuos en la mayoría de los casos.

El mapa de confianza 3D se calculó utilizando un factor de mezcla $\beta = 0.8$, dado que con valores menores (0.1 a 0.7 con incrementos de 0.1) había menos distinción de las regiones ventriculares. Como se observa en la figura 6.3, los niveles de confianza se encuentran entre cero y uno, donde un valor cercano a cero indica la ausencia de algún borde y un valor cercano a uno la presencia de un borde fuerte en la región. En las imágenes de sujetos control al tenerse volúmenes ventriculares más parecidos se observa niveles de radiación del mismo rango en las dos cavidades y una clara diferenciación entre éstas y el fondo, lo que contribuye a que el mapa de confianza tenga bordes bien definidos (figura 6.3 A); caso contrario ocurre en las imágenes de los sujetos con HAPP donde al tenerse el VI de menor tamaño los niveles de radiación son menores y por tanto la distinción de sus bordes es menos clara, lo cual también se refleja en el mapa de confianza obtenido (figura 6.3 B).

Las imágenes con mayor ruido de fondo presentan un mapa de confianza 3D, donde se observan los bordes de la región de fondo, los cuales pueden incluso conservarse en regiones muy cercanas a los ventrículos, como se observa en la figura 6.3 B, donde no hay una distinción clara de cuáles son los bordes del VI, ya que esta marcado el borde de la región de fondo.

La fortaleza o debilidad de un borde en las cavidades cardiacas es el factor más importante en alguna de las etapas posteriores, como en el análisis de regiones adyacentes donde las regiones con fronteras débiles son fusionadas.

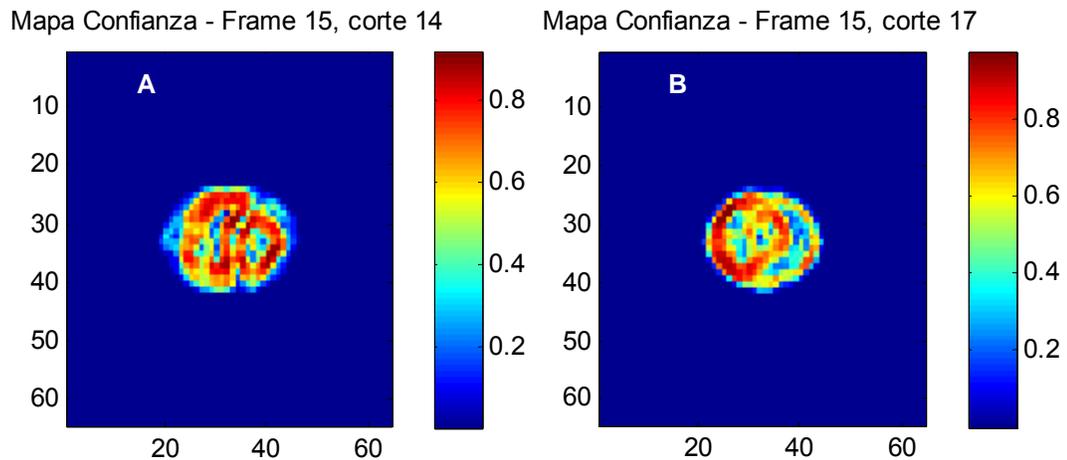


Figura 6.3 Mapa de confianza de los mismos sujetos empleados en la Figura 6.1. A. Sujeto control y B. Sujeto con HAPP

Al aplicar el procedimiento de cerradura transitiva se empleó un radio de intensidad de 20, para fusionar las regiones con modas dentro de este radio, teniendo en cuenta adicionalmente que la confianza del borde que separa las regiones fuese menor al umbral de 0.55, con el cual se logró la segmentación del VD y VI en regiones diferentes con segmentación aceptable y bordes no muy gruesos (el umbral se varió de 0.4 a 0.9 con incrementos de 0.05). En la figura 6.4 se observa que la cantidad de regiones resultantes al aplicar este proceso es menor en los dos casos, obteniéndose 1490 regiones para el sujeto control y 959 para el sujeto con HAPP; adicionalmente ya se logra asociar ciertas regiones a los ventrículos.

Finalmente, el procedimiento de podado se utiliza para fusionar regiones con un número de vóxeles menor a 10, con lo cual se disminuye nuevamente la cantidad de regiones y se obtienen 334 para el sujeto control y 201 para el sujeto con HAPP. La figura 6.5 muestra las regiones etiquetadas al final de todo el procedimiento de presegmentación por corrimiento de media, donde se observan regiones de mayor tamaño y que ya tienen una segmentación ventricular aceptable para los sujetos control.

Regiones Cerradura - Frame 15, corte 14 Regiones Cerradura - Frame 15, corte 17

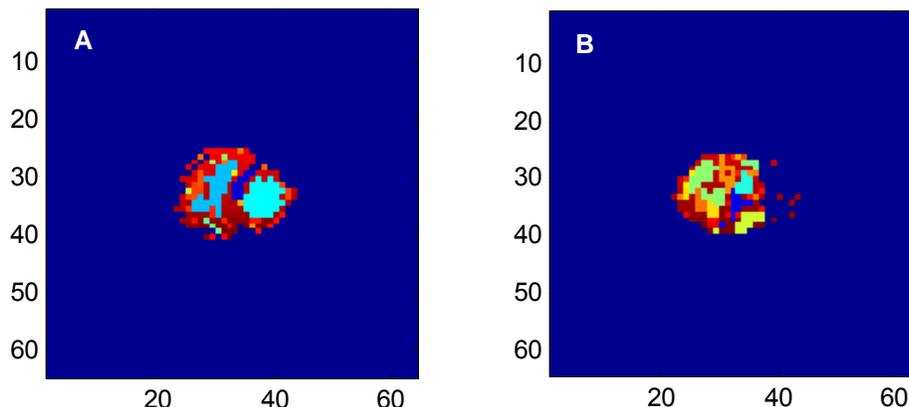


Figura 6.4 Regiones obtenidas con el proceso de Cerradura Transitiva, en los mismos sujetos empleados en la Figura 6.1. A. Sujeto control con 1490 regiones y B. Sujeto con HAPP con 959 regiones.

Regiones Podado - Frame 15, corte 14 Regiones Podado - Frame 15, corte 17

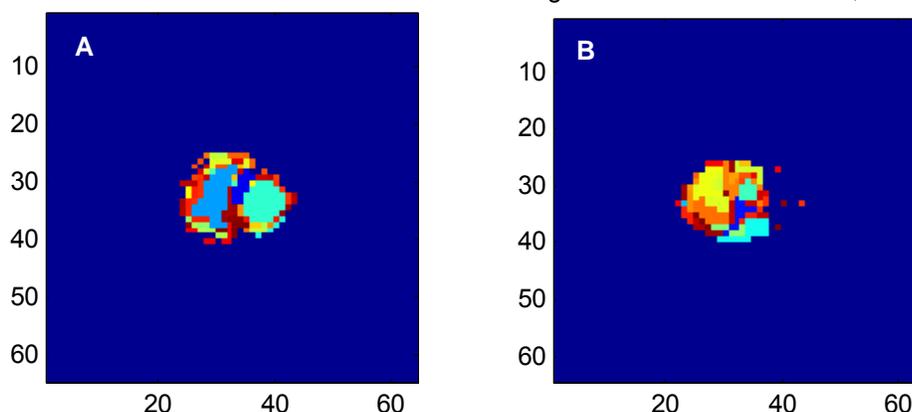


Figura 6.5 Regiones obtenidas con el proceso de Podado, en los mismos sujetos empleados en la Figura 6.1. A. Sujeto control con 334 regiones y B. Sujeto con HAPP con 201 regiones.

Todos los parámetros empleados en la presegmentación por corrimiento de media son fijos y fueron determinados para trabajar tanto en las imágenes de sujetos control como de sujetos con HAPP, lo que hace al proceso independiente de quien lo ejecute hasta este punto.

La etapa siguiente parte de la visualización simultanea de la imagen filtrada y de la imagen presegmentada anteriormente, donde la persona que ejecuta el algoritmo debe seleccionar un vóxel que se encuentre al interior del VD y otro del VI, los cuales son asignados como raíz para el proceso de segmentación final por crecimiento de regiones; y el umbral δ que puede variar entre 0.8 a 0.98 dependiendo principalmente de que tan marcados se encuentren los bordes de los ventrículos respecto a la región auricular. Por ejemplo, si se establece un valor de

$\delta = 0.8$ donde no hay diferencia de intensidad fuerte, la región que se segmente para el ventrículo va a adicionar la región auricular y conllevar a una sobresegmentación, igualmente en caso contrario, si el valor de δ es alto se puede subestimar las regiones al no incluirse gran parte de las paredes ventriculares. En la mayoría de imágenes tanto de sujetos control como de sujetos con HAPP un valor de $\delta = 0.9$ realiza una segmentación adecuada, como se observan en la figura 6.6 los cortes segmentados en los dos casos con este umbral y en la figura 6.7 los volúmenes ventriculares obtenidos.

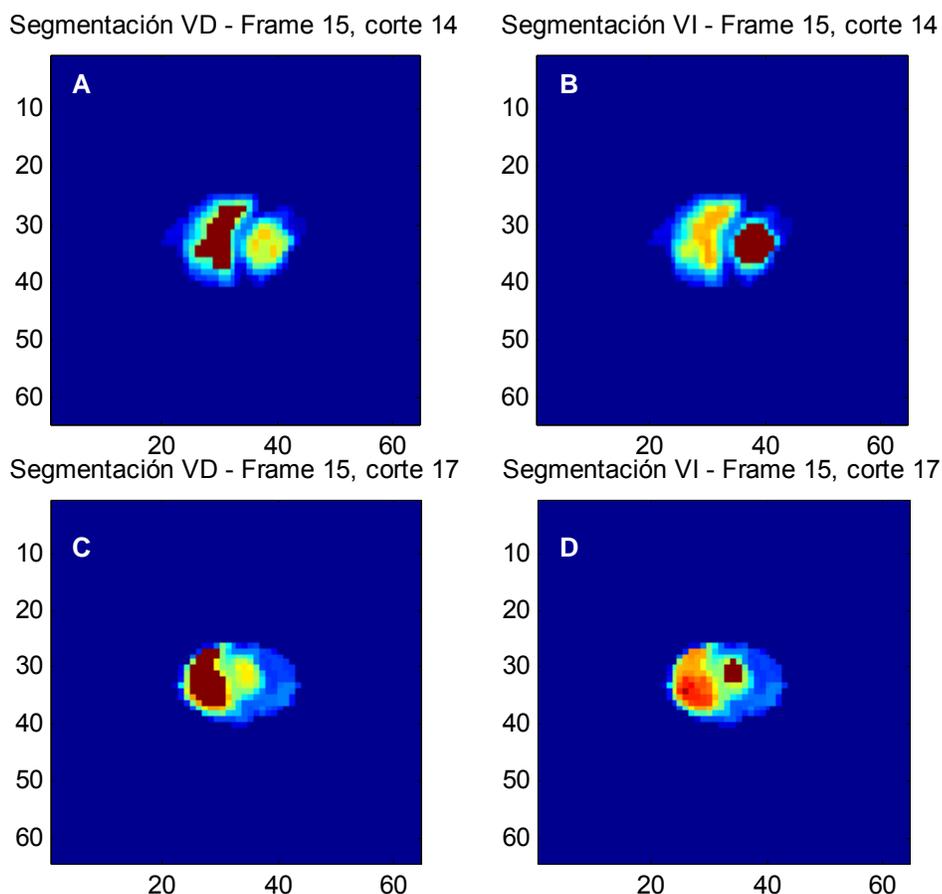


Figura 6.6 Resultado de segmentación con crecimiento de regiones 3D en un corte bidimensional del eje corto, para dos estudios diferentes. A la izquierda se observa la segmentación de los VD y a la derecha la resultante para los VI. A y B son imágenes del sujeto control y C y D del sujeto con HAPP.

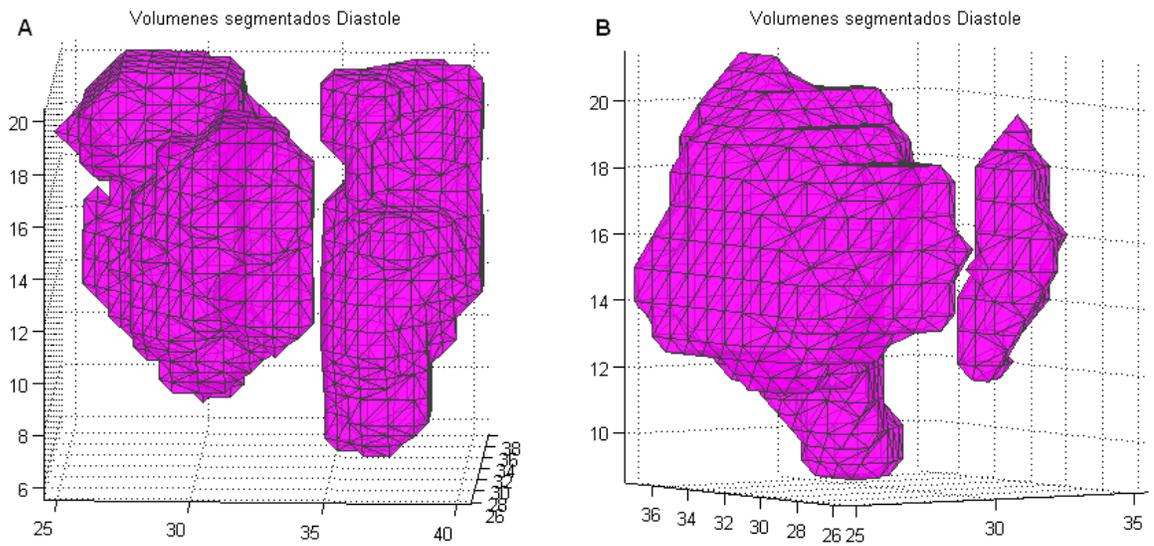


Figura 6.7 Volúmenes ventriculares obtenidos en el frame de diástole, con el procedimiento de segmentación implementado. A. Sujeto control y B. Sujeto con HAPP.

En la segmentación de todo el ciclo cardíaco por el método de intersección de frames se determina el volumen de sístole como el frame en el que se encuentra la menor cantidad de vóxeles segmentados. En la figura 6.8 se observan los volúmenes ventriculares obtenidos en el frame de sístole para los dos sujetos.

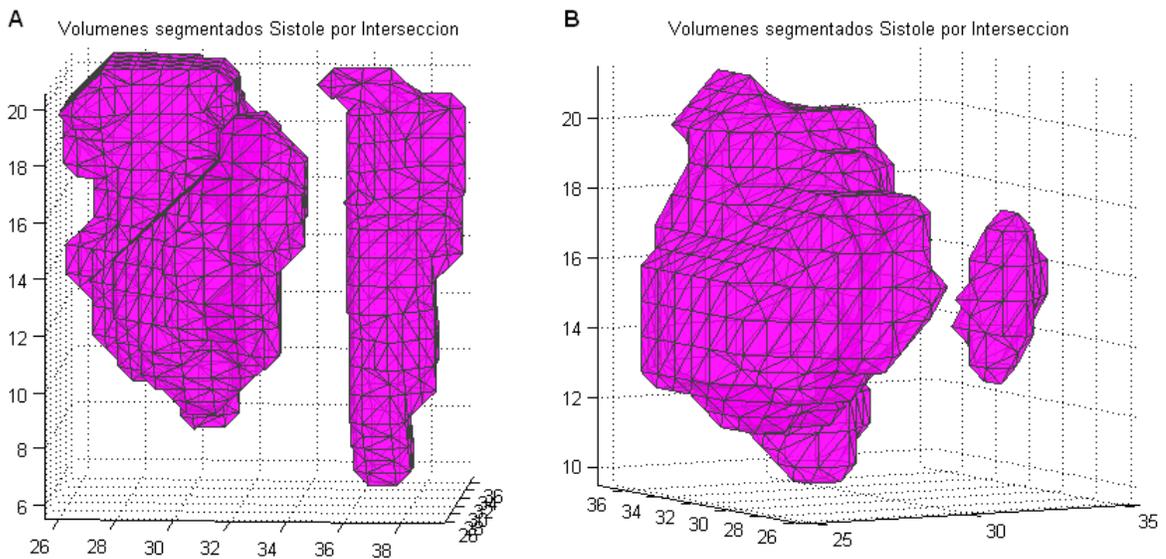


Figura 6.8 Volúmenes ventriculares obtenidos en el frame de sístole, con el procedimiento de segmentación por intersección de frames. A. Sujeto control y B. Sujeto con HAPP.

El volumen segmentado tanto para el frame de diástole como para el de sístole puede ser convertido a mililitros (ml) al conocer la cantidad de vóxeles contenida en cada ventrículo junto con las dimensiones de cada vóxel (6.432mm por cada lado que equivalen a 265.8mm³). Esta conversión permite evaluar el volumen segmentado respecto al volumen ventricular calculado por el software QBS y reportado en ml. Se realizó el test de normalidad de Shapiro-Wilk a cada conjunto de datos, encontrándose que efectivamente todos tienen distribución normal (significancia>0.05), lo que permitió calcular el coeficiente de correlación de Pearson entre los resultados de los dos métodos. Los resultados obtenidos se presentan en la tabla 6.3. En las figuras 6.9 y 6.10 se observan las regresiones lineales de los diferentes volúmenes segmentados contra los reportados por el software QBS para las dos poblaciones.

Los coeficientes de correlación de Pearson indican una relación positiva en todos los casos, sin embargo sólo para los sujetos normales los cuatro volúmenes evaluados presentan una correlación significativa (p<0.05). De los volúmenes segmentados en los sujetos con HAPP solo se tiene una correlación significativa en los del VD.

Al comparar los volúmenes ventriculares empleando el análisis de Bland-Altman [36], se observa que los volúmenes segmentados en las dos poblaciones, siempre son menores a los reportados por el QBS. La diferencia media mínima entre los volúmenes diastólicos es de 50.4ml y la máxima de 100.2ml; en volúmenes sistólicos la mínima es de 4.6ml y la máxima de 37.3ml. Las diferencias medias de los volúmenes ventriculares diastólicos y sistólicos, de las dos poblaciones de estudio, son similares con excepción de los volúmenes del VD de los sujetos con HAPP donde las diferencias medias son máximas.

	Correlaciones	
	Coeficiente	Significancia (P)
Sujetos Control		
VI Diástole	0.525	0.037
VI Sístole	0.568	0.022
VD Diástole	0.732	0.001
VD Sístole	0.756	0.001
Sujetos con HAPP		
VI Diástole	0.484	0.110
VI Sístole	0.230	0.472
VD Diástole	0.586	0.045
VD Sístole	0.589	0.044

Tabla 6.3 Correlación de los volúmenes segmentados con los reportados por el software QBS.

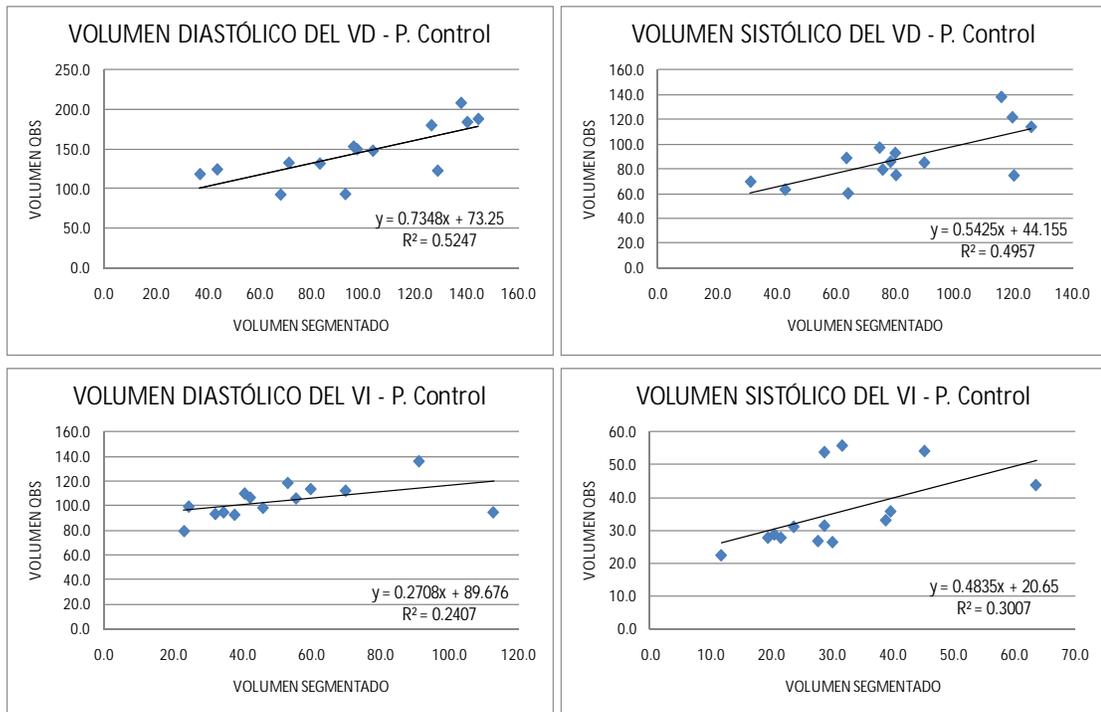


Figura 6.9 Regresión lineal de volúmenes ventriculares de sujetos normales, segmentados con la metodología implementada Vs Volúmenes calculados por el software QBS.

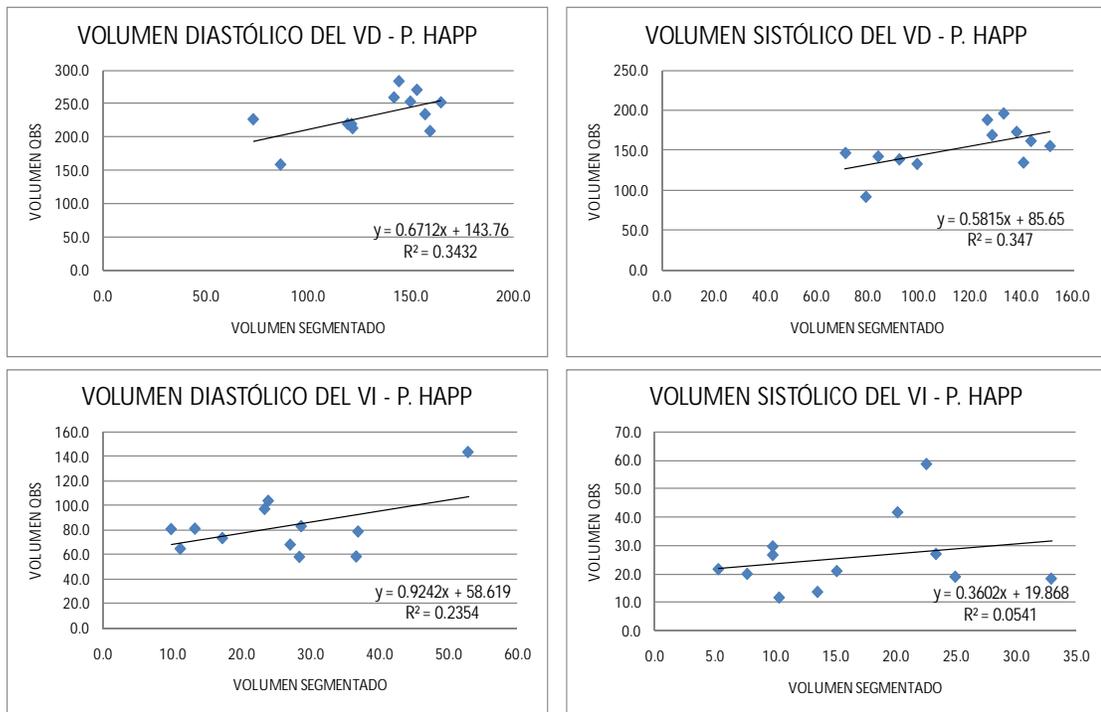


Figura 6.10 Regresión lineal de volúmenes ventriculares de sujetos con HAPP, segmentados con la metodología implementada Vs Volúmenes calculados por el software QBS.

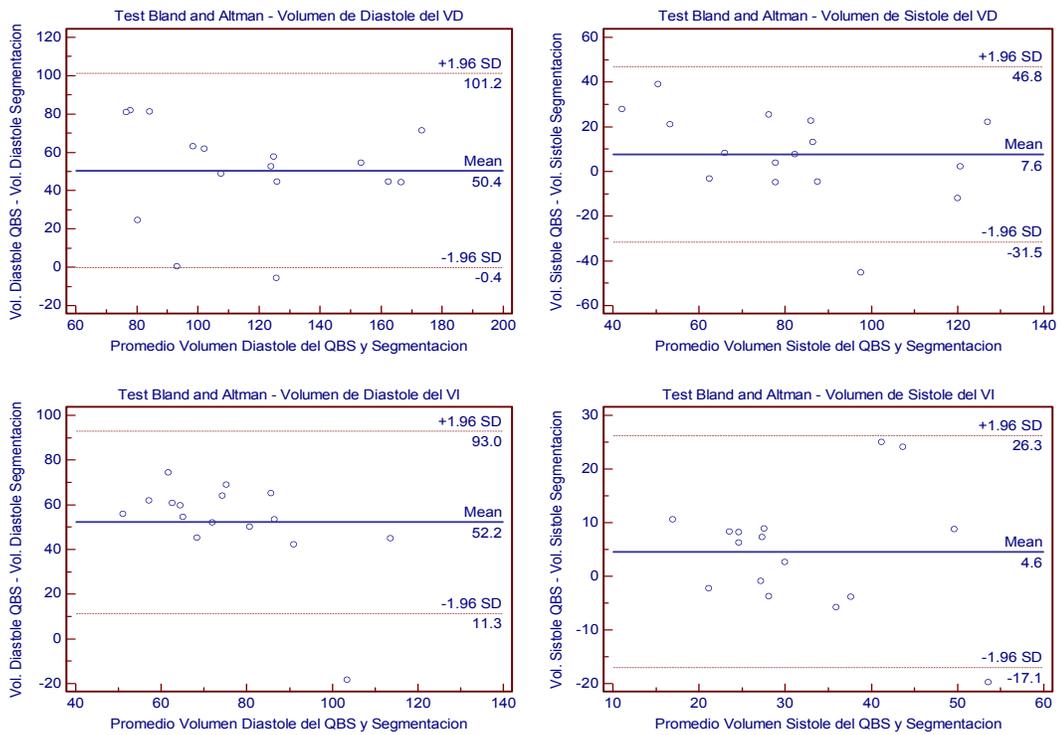


Figura 6.11 Análisis Bland-Altman de volúmenes ventriculares de sujetos control, segmentados con la metodología implementada Vs calculados por el software QBS.

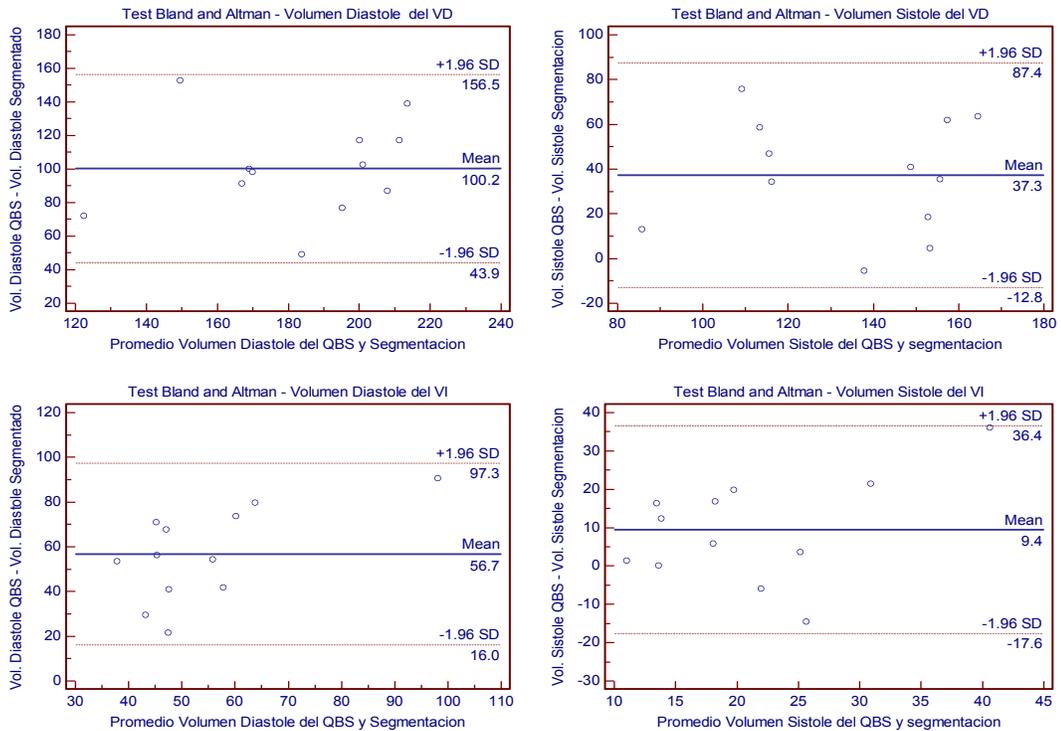


Figura 6.12 Análisis Bland-Altman de volúmenes ventriculares de sujetos con HAP, segmentados con la metodología implementada Vs calculados por el software QBS.

Adicionalmente, se solicitó la evaluación de la segmentación lograda en cada región, a dos médicos cardiólogos en 14 estudios (8 de sujetos control y 6 de sujetos con HAPP, que equivalen al 50% de toda nuestra población de estudio), observando la segmentación en cada uno de los cortes del eje corto para el volumen de diástole (cortes como los mostrados en la figura 6.6).

La valoración realizada por el primer cardiólogo indica que el volumen segmentado es adecuado para el VD y el VI en el 57% de los casos (8) e infraestimado en el 43% restante (6 casos). El segundo cardiólogo valoró como adecuada la segmentación del VD en el 100% de los casos y del VI en el 29% (4 casos), e infraestimada para el VI en el 71% (10 casos).

Al analizar los datos para determinar si existe diferencia significativa entre la valoración de los dos cardiólogos, se empleó el test de McNemar (con corrección de continuidad para aplicarlo sobre muestras pequeñas). Las tablas de contingencia del test de McNemar para las evaluaciones obtenidas por los cardiólogos se presentan en las tablas 6.4 y 6.5, y al procesarlas se encuentra que existe diferencia estadísticamente significativa en la valoración del VD ($p < 0.05$), mientras que en la valoración del VI no existe una diferencia significativa ($p = 0.29$).

Volumen Segmentado - VD		Evaluación Cardiólogo 2		Total
		Adecuado	Infraestimado	
Evaluación Cardiólogo 1	Adecuado	8	0	8
	Infraestimado	6	0	6
Total		14	0	14

Tabla 6.4 Tabla de contingencia del test de McNemar, para las evaluaciones del volumen segmentado para el VD por los dos cardiólogos. Se encuentra que existe diferencia estadísticamente significativa en la valoración del VD ($p < 0.05$)

Volumen Segmentado - VI		Evaluación Cardiólogo 2		Total
		Adecuado	Infraestimado	
Evaluación Cardiólogo 1	Adecuado	2	6	8
	Infraestimado	2	4	6
Total		4	10	14

Tabla 6.5 Tabla de contingencia del test de McNemar, para las evaluaciones del volumen segmentado para el VI por los dos cardiólogos. Se encuentra que no existe diferencia estadísticamente significativa en la valoración del VI ($p = 0.29$)

6.3 APLICACIÓN DEL AFED

6.3.1 Imágenes Simuladas VRIE SPECT

Con el fin de facilitar la interpretación de las eigenimágenes resultantes al procesar las imágenes VRIE SPECT con el AFED se simularon tres estudios de este tipo, teniendo en cuenta las dimensiones de las cavidades en los sujetos control, las intensidades máxima y mínima que se encontraban en su interior y realizando un relleno de los volúmenes simulados del centro hacia el exterior con degradación de intensidad lineal. En la figura 6.13 se observan tres cortes consecutivos de los ventrículos sobre el eje corto del volumen simulado.

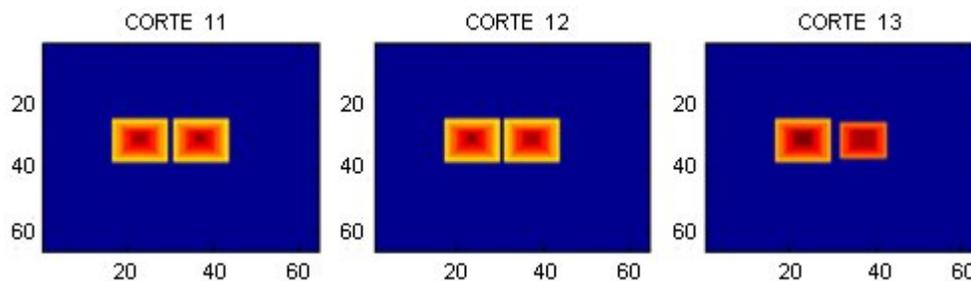


Figura 6.13 Cortes consecutivos de los ventrículos sobre el eje corto, del volumen simulado de VRIE SPECT.

Las condiciones de las simulaciones realizadas fueron las siguientes: en la primera se empleó el mismo tamaño y “curva de actividad/tiempo” (curva del factor de cambio del volumen ventricular V_s frame) para los dos ventrículos (FE del 47% y contracción sincronizada), en la segunda se disminuyó el volumen y la FE del VI (FEVD = 47%, FEVI = 37% y contracción sincronizada) y en la tercera se mantuvo el volumen y la FE de la segunda simulación para los ventrículos y se generó asincronía interventricular (adelantando el VI).

En la figura 6.14 se observan los volúmenes ventriculares segmentados, empleando la misma metodología implementada para la segmentación de los estudios reales de VRIE SPECT, y en la figura 6.15 se observan las “curvas de actividad/tiempo” de las tres simulaciones.

En las tres simulaciones la energía capturada por el primer factor es del orden del 82% y el punto óptimo entre conservación de energía y procesamiento se da empleando dos factores, con lo cual se conserva más del 90% de la energía (94.6%, 94.8% y 92.3%, para las simulaciones 1, 2 y 3, respectivamente). Como ejemplo de las curvas de conservación de energía obtenidas, se observa en la figura 6.16 la correspondiente a la simulación 3.

Las tres primeras eigenimágenes obtenidas para las tres simulaciones se observan en la figura 6.17. En la eigenimagen uno se observan con valores máximos las regiones ventriculares y auriculares. En la eigenimagen dos se distingue la asincronía normal de movimiento que existe entre las aurículas y los ventrículos al encontrar los bordes de los ventrículos con intensidades mínimas y los bordes de las aurículas con intensidades máximas. Finalmente en la eigenimagen tres encontramos que para las simulaciones 1 y 2, (figura 6.17 A y B) donde se tiene sincronía interventricular no se observa diferencia alguna en las intensidades de aurículas y ventrículos, no obstante en la simulación 3 donde existe la asincronía interventricular se observa que el VD presenta valores máximos mientras el VI presenta valores mínimos en sus paredes (figura 6.17 C).

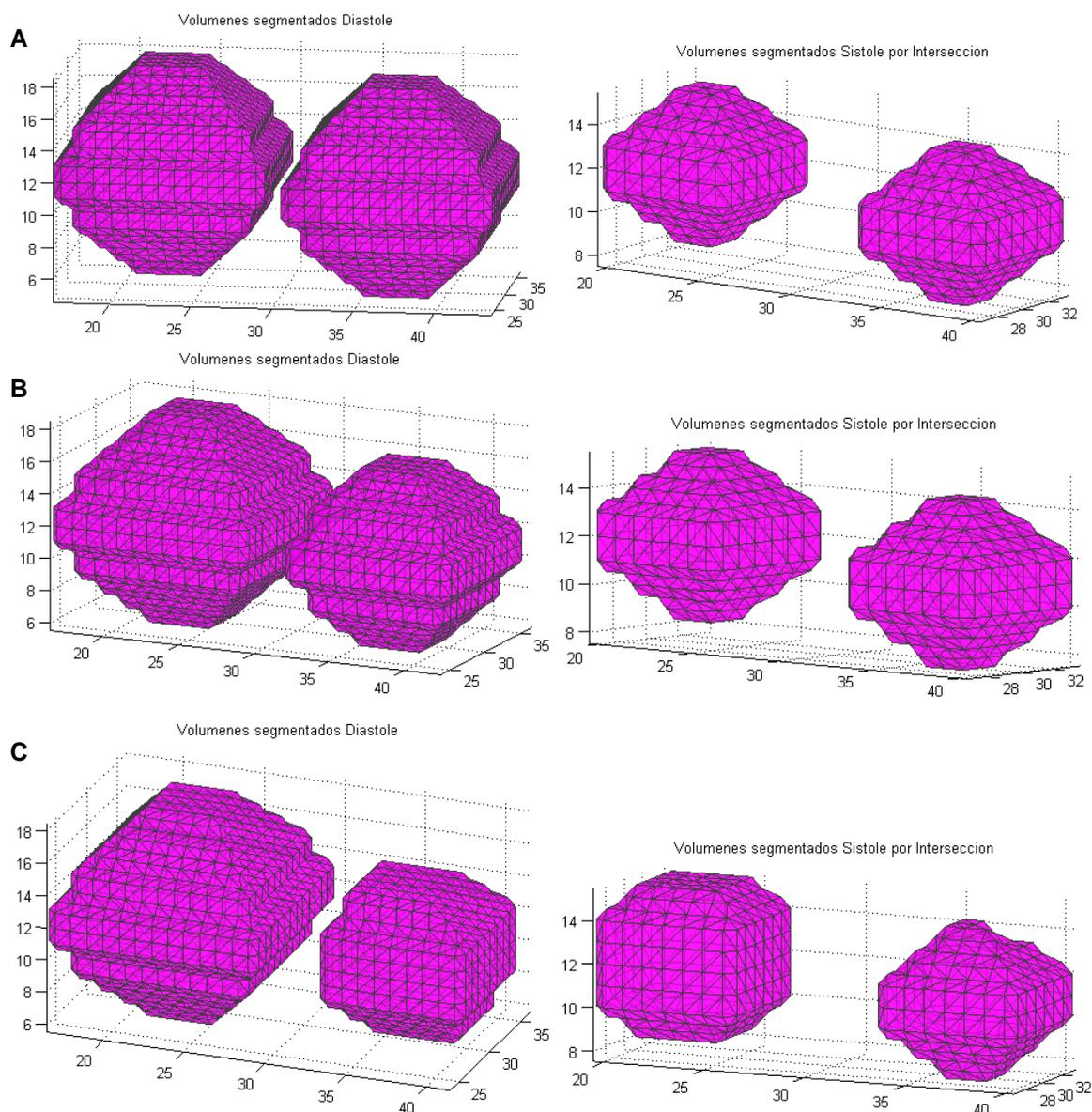


Figura 6.14 Volúmenes segmentados de las simulaciones. A la izquierda se encuentran los volúmenes de diástole y a la derecha los de sístole. A. simulación 1, B. simulación 2 y C. simulación 3.

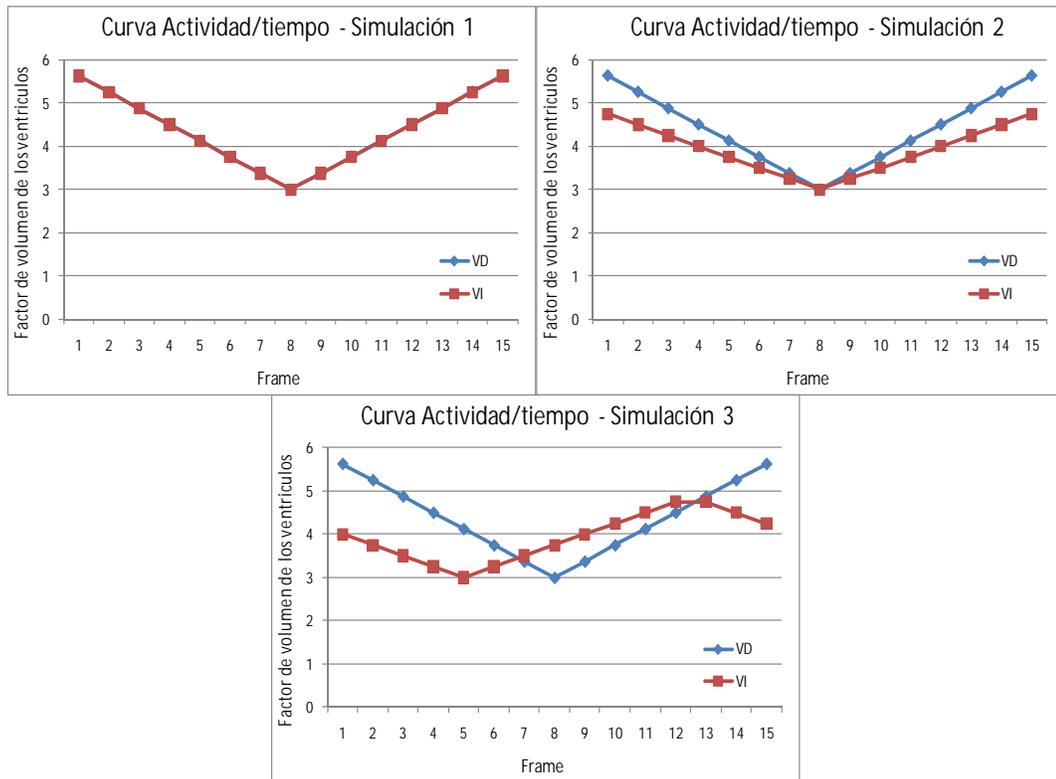


Figura 6.15 Curva de actividad/tiempo de los ventrículos, de los estudios VRIE SPECT simulados.

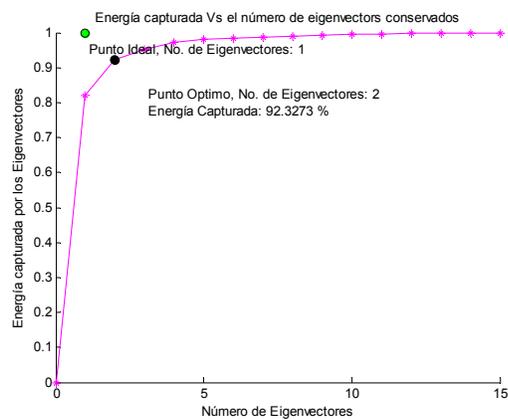


Figura 6.16 Energía capturada al retener el número de factores con los eigenvalores más grandes. Simulación 3 de VRIE SPECT.

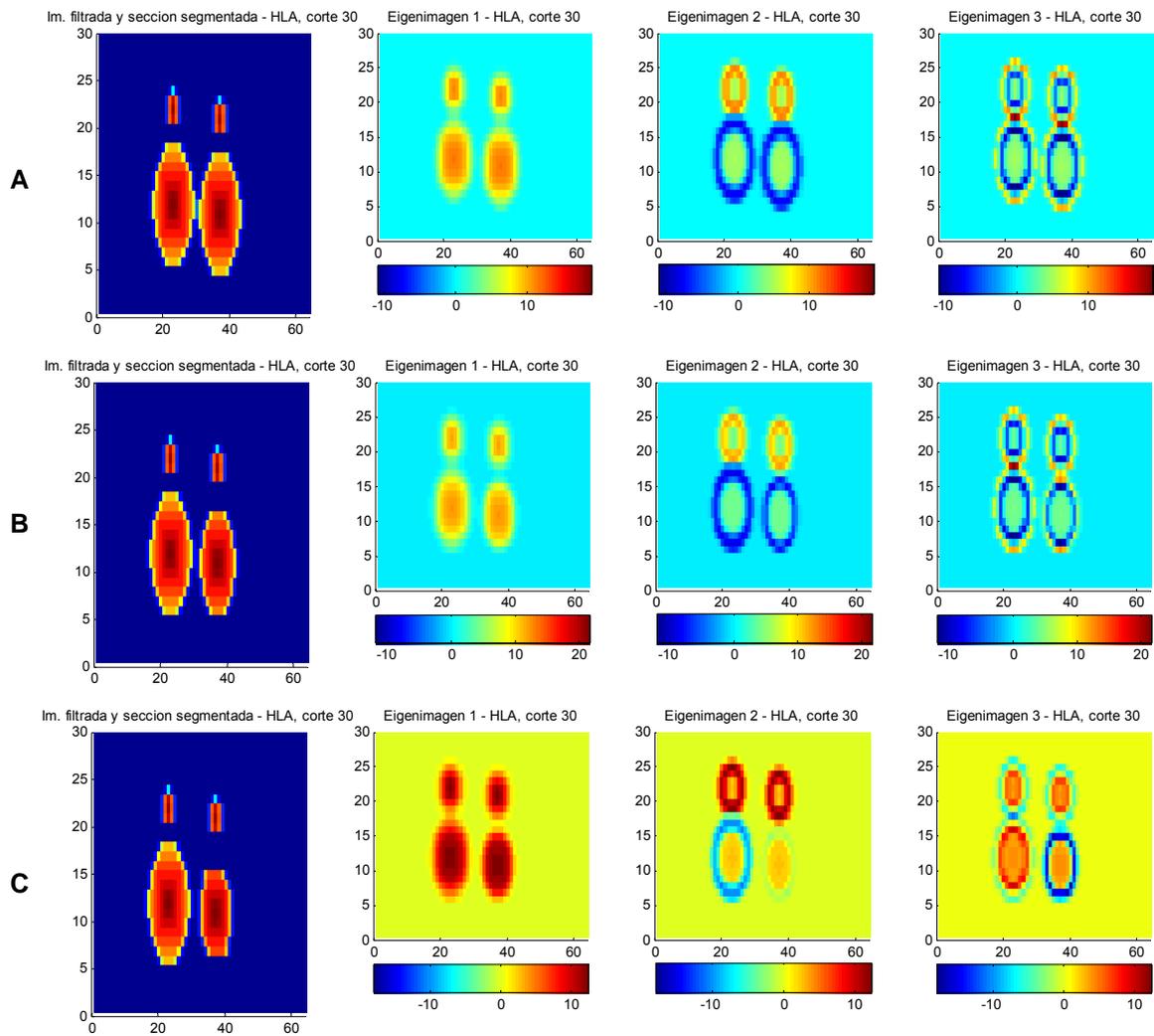


Figura 6.17 Imágenes de un corte del eje largo horizontal de los volúmenes simulados filtrados, junto con las tres primeras eigenimágenes del mismo corte (eigenimágenes 1, 2 y 3 de izquierda a derecha). A. simulación 1, B. simulación 2 y C. simulación 3.

Al reconstruir el volumen ventricular segmentado y colocar las regiones con intensidades máximas y mínimas de cada eigenimagen en la misma figura, podemos observar de forma más clara toda la información contenida en las eigenimágenes. En la figura 6.18 se ilustran los volúmenes de las tres primeras eigenimágenes de las tres simulaciones realizadas.

Igual que en la figura 6.17, en la figura 6.18 se observa que en la eigenimagen uno se tiene con intensidad máxima el comportamiento ventricular y auricular. En la eigenimagen dos se tiene con diferentes intensidades el comportamiento auricular y ventricular, no obstante en la simulación tres (figura 6.18 C.) se observa que el VI no presenta la misma intensidad mínima que el VD ni la máxima de las aurículas lo cual puede ser atribuible a que no se encuentra sincronizado con alguno de estos dos movimientos. En la eigenimagen tres el comportamiento

observado en las simulaciones 1 y 2 no abarca las cavidades completas como en las otras eigenimágenes, sin embargo en la simulación 3 se observa que el VI presenta valores mínimos en toda su parte exterior mientras que al interior del VD se tienen valores máximos.

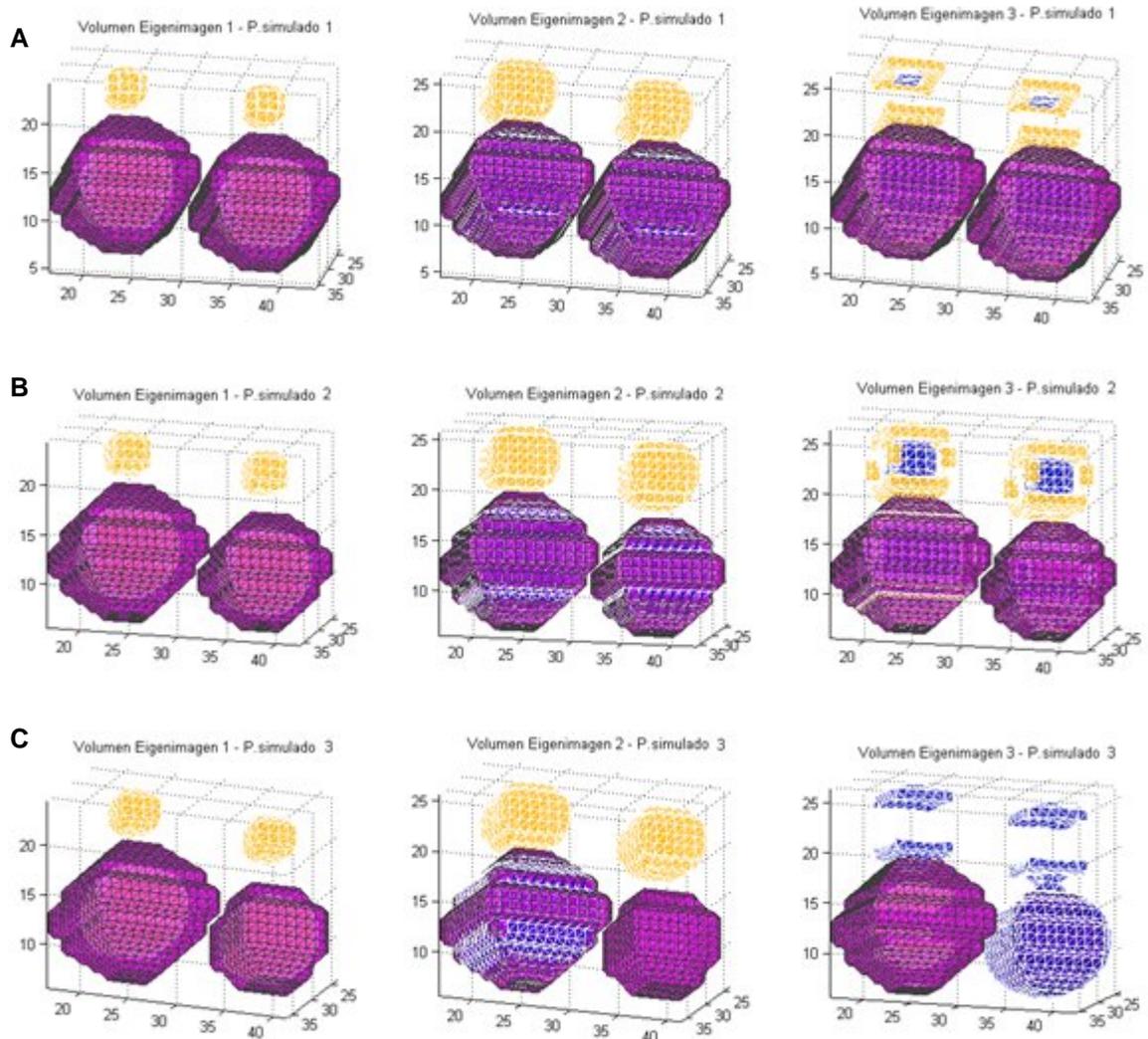


Figura 6.18 Volúmenes de las regiones ventriculares segmentados, junto con las intensidades máximas (regiones en amarillo) y mínimas (regiones en azul) de las tres primeras eigenimágenes (eigenimágenes 1, 2 y 3 de izquierda a derecha). A. simulación 1, B. simulación 2 y C. simulación 3.

Al examinar la dispersión de los tres primeros factores teniendo en cuenta la segmentación de los ventrículos realizada, se encuentra que los factores del VD y el VI de la simulación 1 son exactamente iguales (figuras 6.19 A), mientras que los de la simulación 2 se encuentran en el mismo cúmulo pero no son iguales (figuras 6.19 B). Los Factores de la simulación 3 muestran una dispersión en dos cúmulos

lo que indica las diferencias en la contracción del VI respecto al VD (figuras 6.19 D).

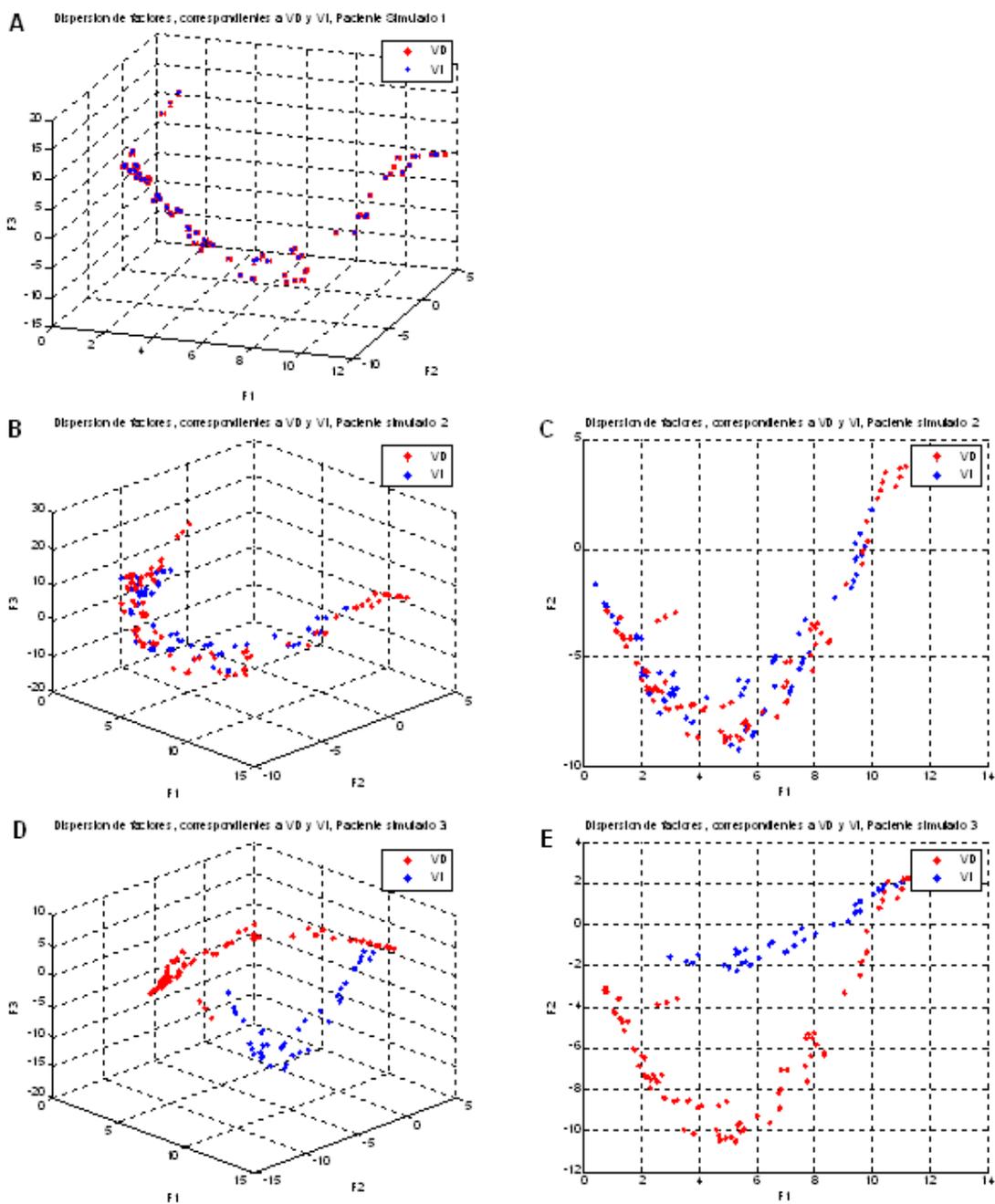


Figura 6.19 Diagrama de dispersión de los 3 factores más representativos (F_1 , F_2 y F_3) obtenidos de las tres simulaciones (VD en rojo, VI en azul). A. simulación 1, B. y C. simulación 2 y D. y E. simulación 3.

6.3.2 Imágenes Simuladas VRIE planar

Se trabajó con dos imágenes de VRIE planar simuladas en el trabajo de Jiménez et al. [1], una de un comportamiento normal (simulación 4) y otra con asincronía interventricular (simulación 5). La segmentación de las regiones ventriculares se realizó de forma manual.

La energía capturada por el primer factor en los dos casos es superior al 80% (83% en la simulación 4 y 88% en la simulación 5); sin embargo el punto óptimo entre conservación de energía y procesamiento se da empleando dos factores, con lo cual se conserva más del 90% de la energía (99.6% y 99.5%, para las simulaciones 4 y 5, respectivamente). Como se observa en la figura 6.20 la curva de conservación de energía es similar a las obtenidas en las simulaciones de estudios VRIE SPECT.

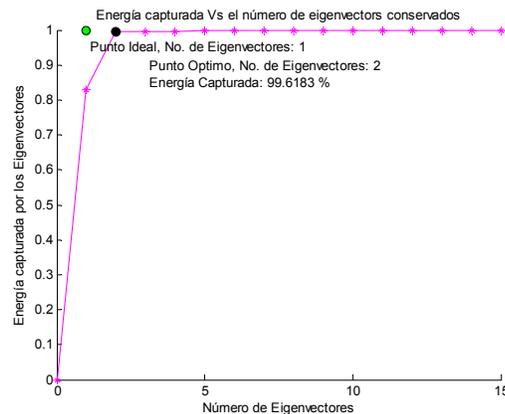


Figura 6.20 Energía capturada al retener el número de factores con los eigenvalores más grandes. Simulación 4, VRIE planar.

Las tres primeras eigenimágenes obtenidas en estas dos simulaciones se presentan en la figura 6.21. En la eigenimagen uno se observa con intensidad máxima las regiones ventriculares y auriculares. En la eigenimagen dos se distingue la asincronía normal de movimiento que existe entre las aurículas y los ventrículos al encontrar los ventrículos con intensidades máximas y las aurículas con intensidades mínimas. La eigenimagen tres de la simulación de contracción normal (figura 6.21 A) no presenta los valores máximos o mínimos espacialmente definidos, mientras que en la simulación de asincronía en la contracción (figura 6.21 B) se observan los valores máximos y mínimos distribuidos en la región ventricular, con los valores máximos en el VD y los mínimos en el VI.

La distribución de los tres primeros factores teniendo en cuenta la segmentación de los ventrículos realizada, muestra que en la contracción normal los factores del VD y el VI se encuentran en el mismo espacio, mientras que cuando hay evidencia de asincronía los factores muestran una distinción en el espacio lo que indica las diferencias en la contracción del VI respecto al VD (figura 6.22).

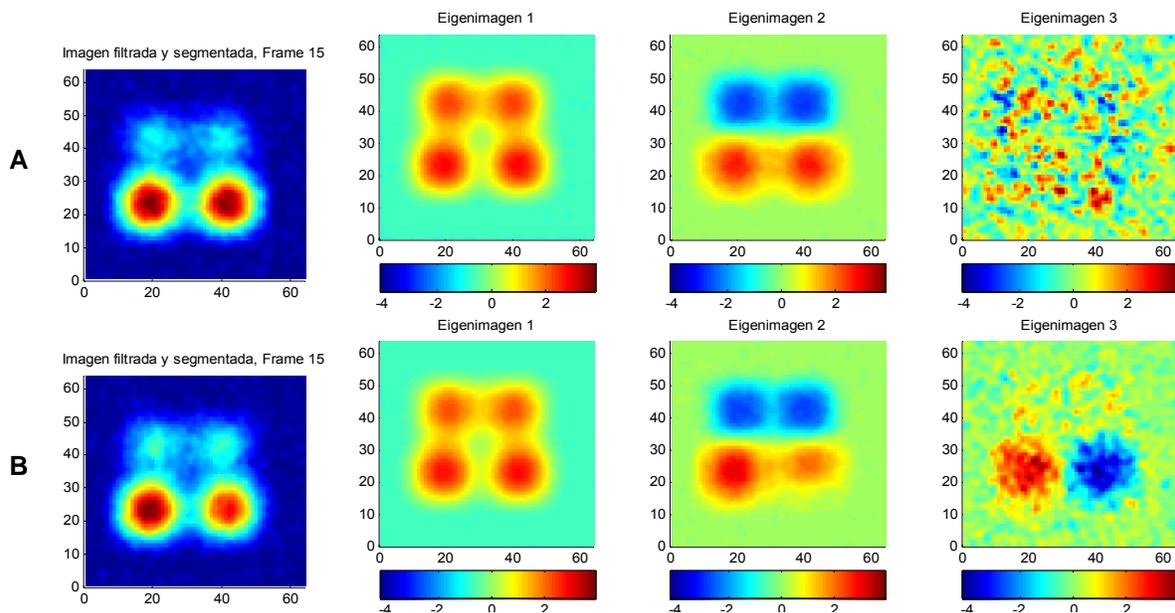


Figura 6.21 Imágenes de VRIE planar simuladas filtradas, junto con las tres primeras eigenimágenes correspondientes (eigenimagen 1, 2 y 3 de izquierda a derecha). A. simulación 4 y B. simulación 5.

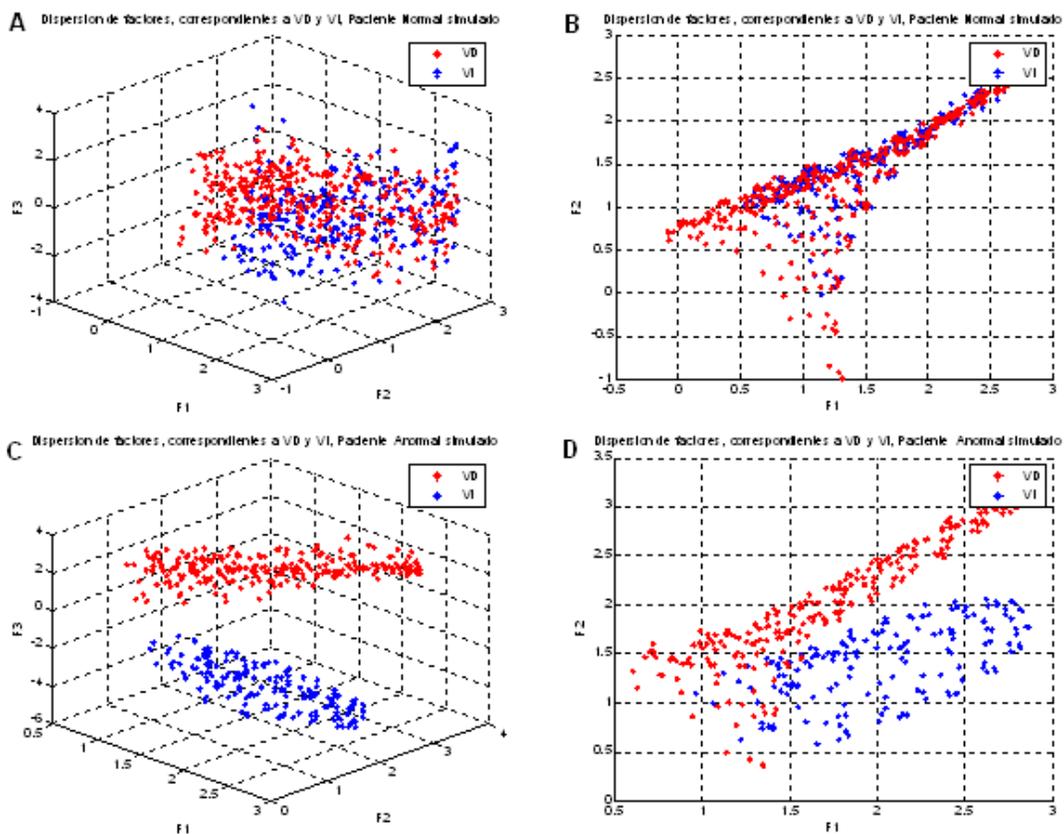


Figura 6.22 Diagrama de dispersión de los 3 factores más representativos (F1, F2 y F3) obtenidos de las dos simulaciones VRIE planar (VD en rojo, VI en azul). A. y B. simulación 4; C. y D. simulación 5.

6.3.3 Imágenes VRIE SPECT, poblaciones de sujetos control y con HAPP

Al analizar las imágenes VRIE SPECT de pacientes control y con HAPP con el AFED, se encuentra que la energía almacenada por el primer factor para los sujetos normales es de $9.77 \times 10^{-1} \pm 0.08 \times 10^{-1} \%$ y para los sujetos con HAPP es de $9.82 \times 10^{-1} \pm 0.06 \times 10^{-1} \%$, lo cual no representa diferencia entre las dos poblaciones. Adicionalmente, el punto óptimo entre conservación de energía y procesamiento, es de uno para todos los sujetos. Las curvas de conservación de energía para las dos poblaciones no muestran diferencias considerables, como se observa en la figura 6.23.

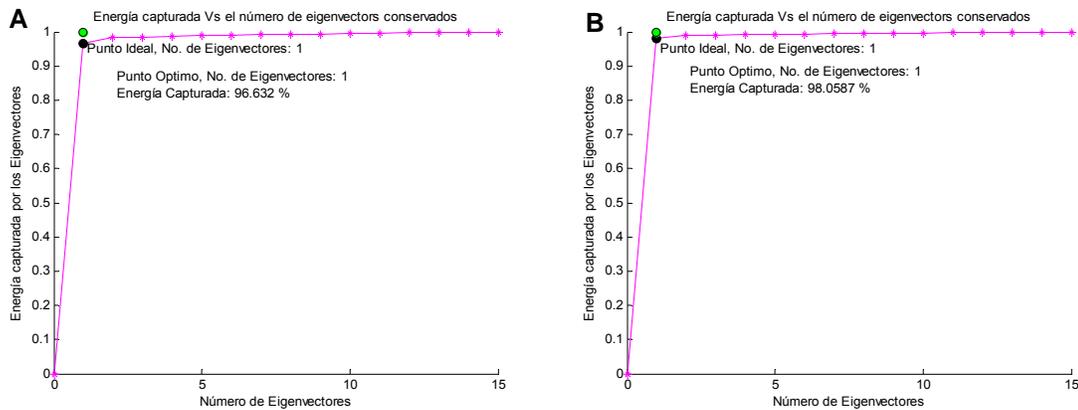


Figura 6.23 Energía capturada al retener el número de factores con los eigenvalores más grandes. A. Sujeto control y B. sujeto con HAPP.

Las eigenimágenes obtenidas en sujetos control y con HAPP (figura 6.24), viendo un corte del eje largo horizontal donde las dos regiones ventriculares se vean con mayor tamaño, muestran valores máximos para la región ventricular y auricular en la eigenimagen uno. En la eigenimagen dos se observa con valores mínimos los bordes exteriores del VI y la parte superior del VD, y con valores máximos la región auricular. En la eigenimagen tres para los sujetos control no se observa una concentración de intensidades máximas o mínimas espacialmente definidas, contrario a lo que se observa en el caso de los sujetos con HAPP donde todos presentan distribuciones inversas en las paredes septales de los ventrículos (en siete casos se presenta intensidad máxima en la pared septal del VD e intensidad mínima en la pared septal del VI y en los cinco casos restantes se tienen las intensidades de forma contraria).

Al reconstruir el volumen ventricular segmentado y colocar las regiones con intensidades máximas y mínimas de cada eigenimagen en el mismo volumen (figura 6.25), podemos observar de forma más clara toda la información contenida en cada factor. En la eigenimagen uno de las dos poblaciones de estudio, se observa con intensidad máxima las regiones ventriculares y auriculares, al igual

que en las eigenimagen uno de las simulaciones realizadas. La eigenimagen dos en las dos poblaciones de estudio, presenta con valor mínimo las paredes del VI, envolviendo toda la segmentación que se había realizado de éste y una parte de la pared exterior del VD, adicionalmente siempre se encuentran regiones con intensidad máxima en la eigenimagen, pero no siempre cubren una región determinada. En la eigenimagen tres de los sujetos control los valores máximos y mínimos no están espacialmente definidos, sin embargo en los sujetos con HAPP se encuentra que el comportamiento de éstos, observado en la figura 6.24 B, efectivamente cubre toda la pared septal de los dos ventrículos, aunque también se presentan marcadas otras regiones que no están espacialmente definidas.

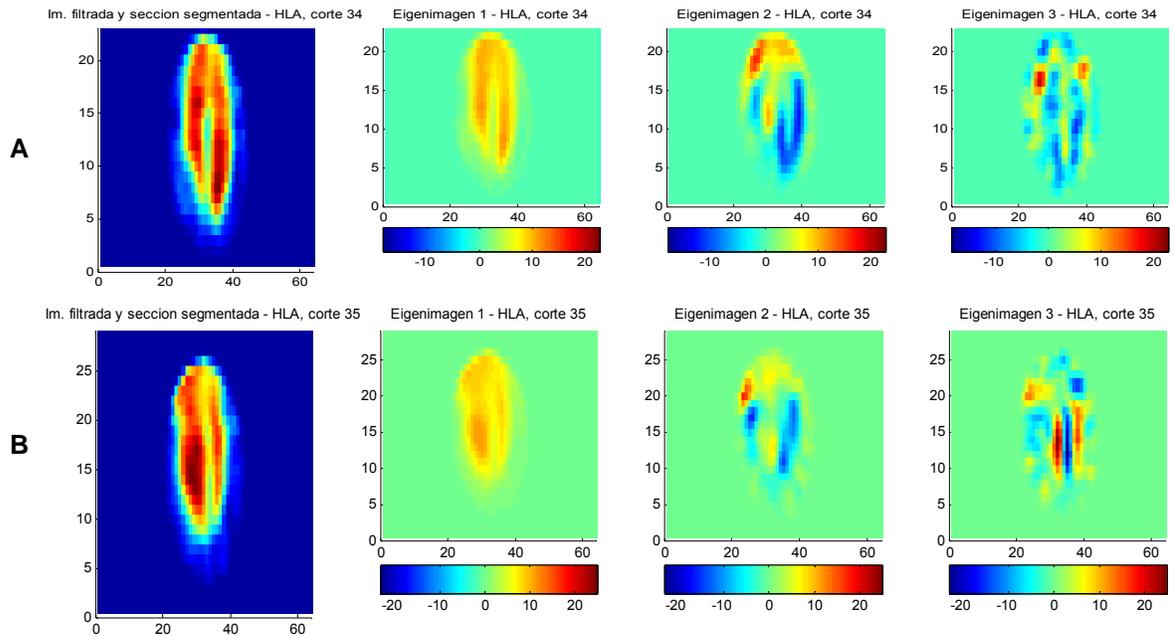


Figura 6.24 Imágenes de un corte del eje largo horizontal de los volúmenes filtrados, junto con las tres primeras eigenimágenes del mismo corte (eigenimágenes 1, 2 y 3 de izquierda a derecha). A. sujeto control y B. sujeto con HAPP.

Al examinar la dispersión de los tres primeros factores teniendo en cuenta la segmentación de los ventrículos realizada, se encuentra que los factores de los sujetos control se encuentran bastante mezclados (figura 6.26), mientras que en los sujetos con HAPP la dispersión tiende a separarse en dos cúmulos diferentes (figura 6.27 C y D); sin embargo, se puede observar que esta separación no es tan evidente como en el caso de los factores de la imagen VRIE SPECT simulada con asincronía interventricular. Así mismo se observa que los factores de los sujetos con HAPP que corresponden al VI presentan menos dispersión que los de los sujetos control (posiblemente debido al menor tamaño) y que los factores del VI de las dos poblaciones se encuentran en cúmulos más diferenciados.

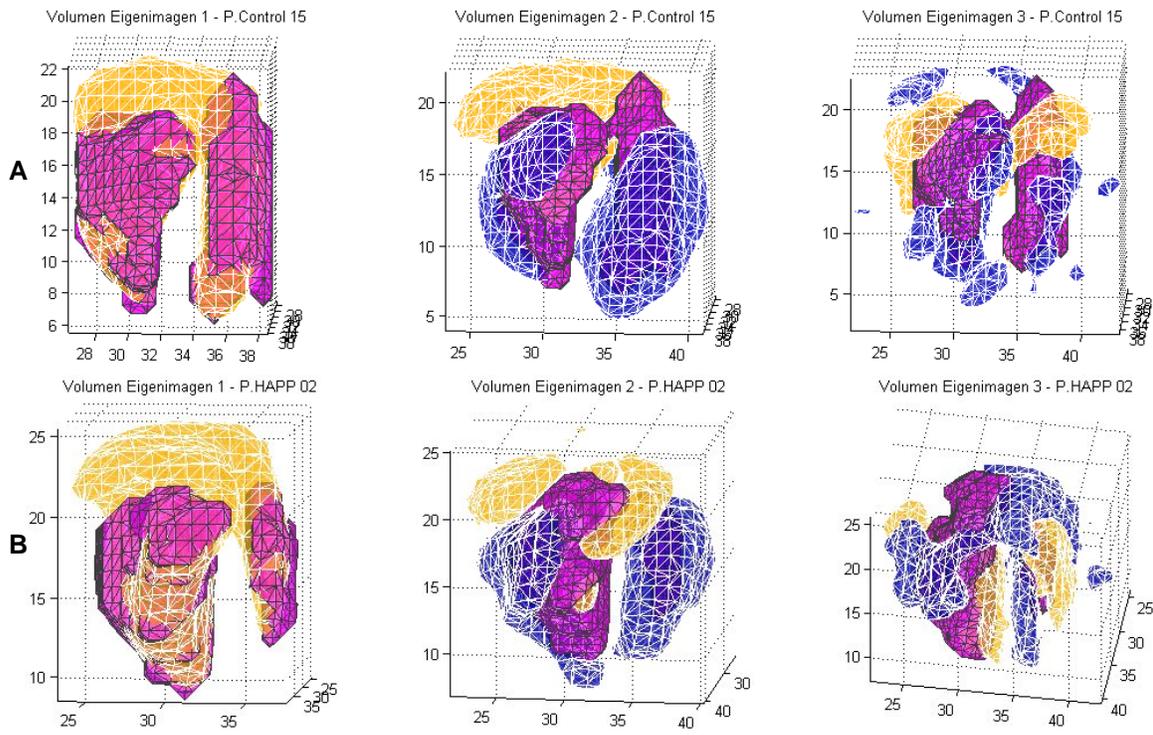


Figura 6.25 Volúmenes de las regiones ventriculares segmentados, junto con las intensidades máximas (regiones en amarillo) y mínimas (regiones en azul) de las tres primeras eigenimágenes (eigenimágenes 1, 2 y 3 de izquierda a derecha). **A.** sujeto control y **B.** sujeto con HAPP.

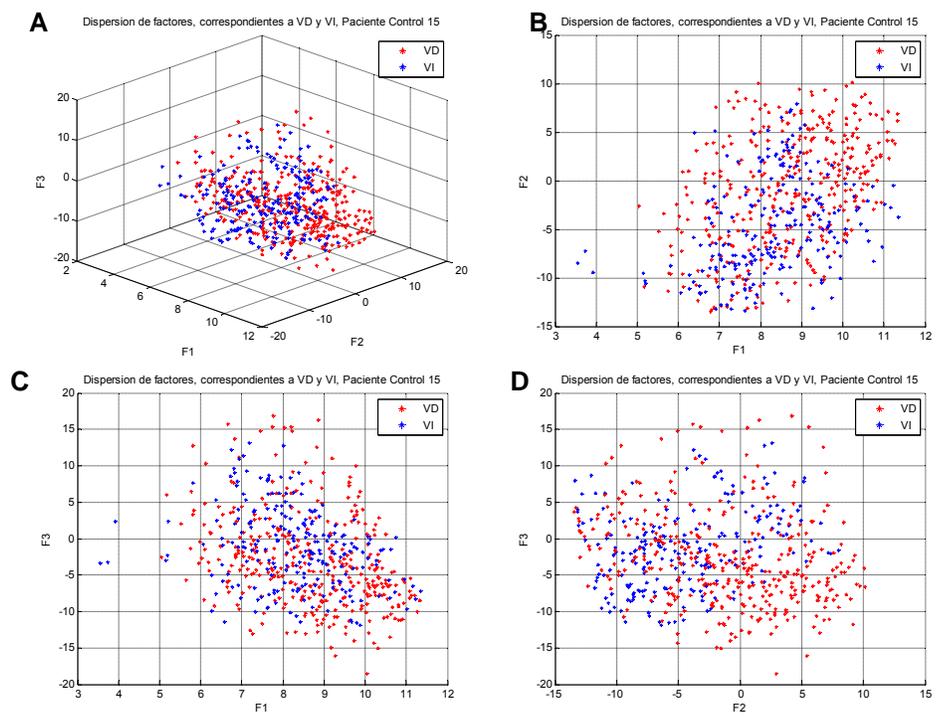


Figura 6.26 Diagramas de dispersión de los 3 factores más representativos (F1, F2 y F3) obtenidos para un sujeto control con VRIE SPECT (VD en rojo, VI en azul).

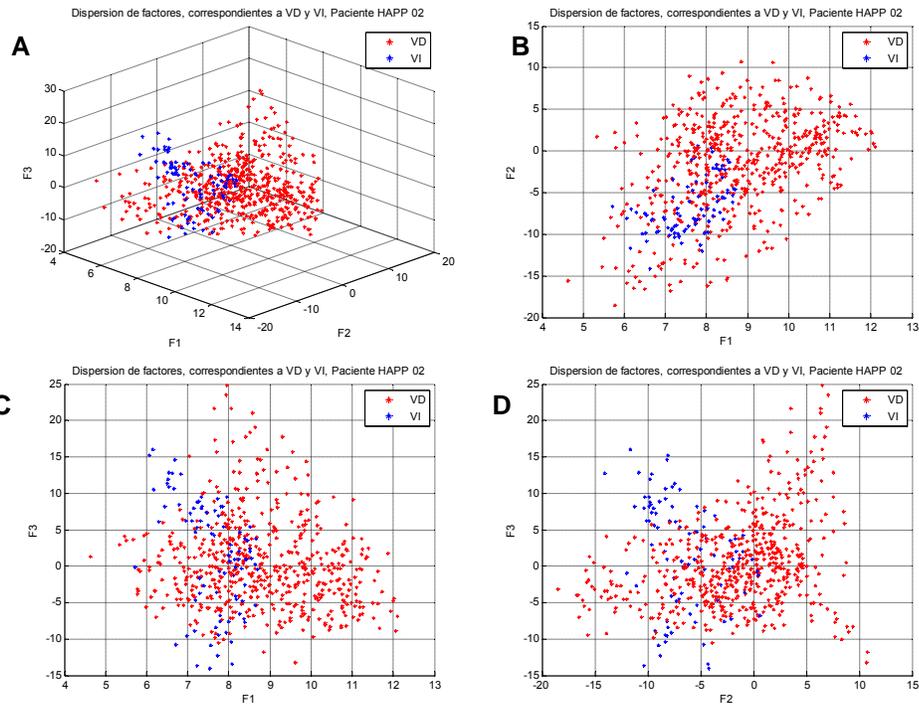


Figura 6.27 Diagramas de dispersión de los 3 factores más representativos (F1, F2 y F3) obtenidos para un sujeto con HAPP con VRIE SPECT (VD en rojo, VI en azul).

6.3.4 Imágenes VRIE planares, poblaciones de sujetos control y con HAPP

Al realizar el AFED en las imágenes de VRIE planares de las dos poblaciones de estudio, se encuentra que la energía almacenada por el primer factor varía de 0.98% a 0.99%, y que a su vez el punto óptimo entre conservación de energía y procesamiento, es de uno para todos los sujetos. Las curvas de conservación de energía son similares a las de las imágenes VRIE SPECT (figura 6.23).

Las eigenimágenes obtenidas en sujetos control y con HAPP (figura 6.28), muestran valores máximos para la región ventricular y auricular en la eigenimagen uno. Al igual que en las imágenes VRIE planares simuladas, la eigenimagen dos muestra con valores máximos la región auricular y con valores mínimos las regiones ventriculares, sin marcarlas por completo en su interior. La eigenimagen tres en los sujetos control no presenta una concentración de intensidades máximas o mínimas espacialmente definidas en la mayoría de los casos, que permita realizar una asociación a una región específica. En los sujetos con HAPP la eigenimagen tres presenta en todos los casos, distribuciones inversas en las paredes septales de los ventrículos (en siete casos se presenta intensidad máxima en la pared septal del VD e intensidad mínima en la pared septal del VI y al contrario en los cinco casos restantes), no obstante el comportamiento de los

máximos y mínimos no es el mismo obtenido en la eigenimagen tres de los estudios VRIE SPECT (hay casos con intensidad máxima en el VD de la eigenimagen tres de VRIE SPECT, que presentan intensidad mínima en el AFED de la VRIE planar, y viceversa).

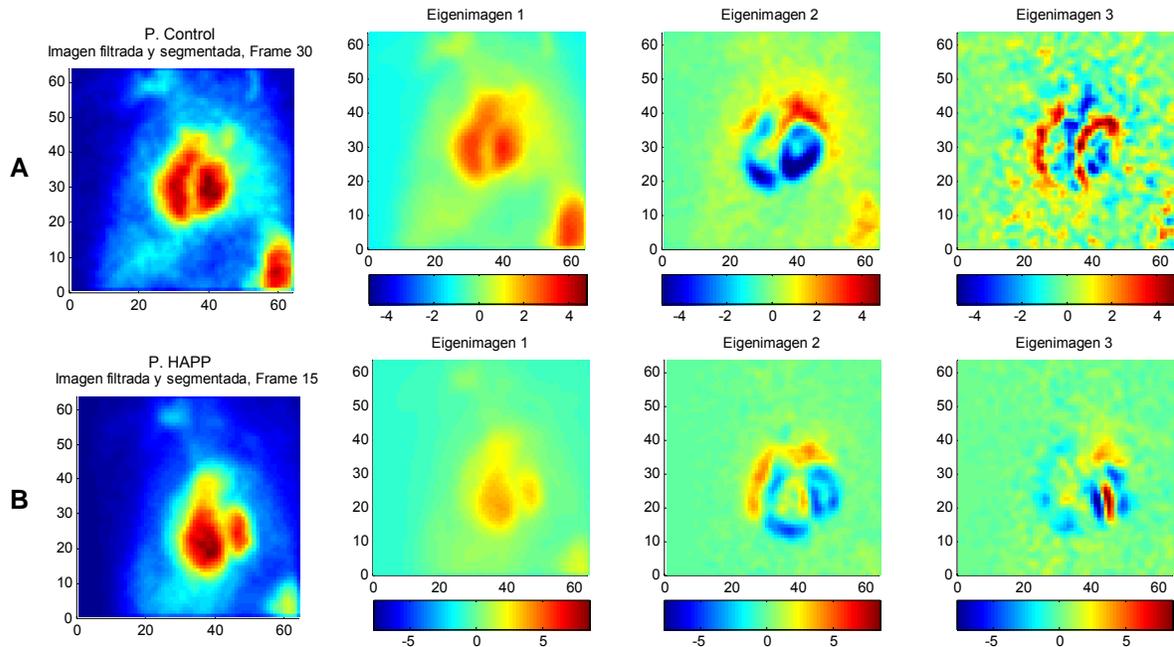


Figura 6.28 Imágenes de VRIE planar filtradas, junto con las tres primeras eigenimágenes correspondientes (eigenimagen 1, 2 y 3 de izquierda a derecha). A. sujeto control y B. sujeto con HAPP.

La dispersión de los tres primeros factores teniendo en cuenta la segmentación de los ventrículos realizada, evidencia que los factores de los sujetos control se encuentran prácticamente en un mismo cúmulo (figura 6.29), mientras que en los sujetos con HAPP la dispersión tiende a separarse en dos cúmulos (figura 6.30 C y D), sin ser tan evidente como en el caso de los factores de la imagen VRIE planar simulada con asincronía interventricular. La dispersión de los factores del VI tienen las mismas características que se dan con los factores del estudio VRIE SPECT.

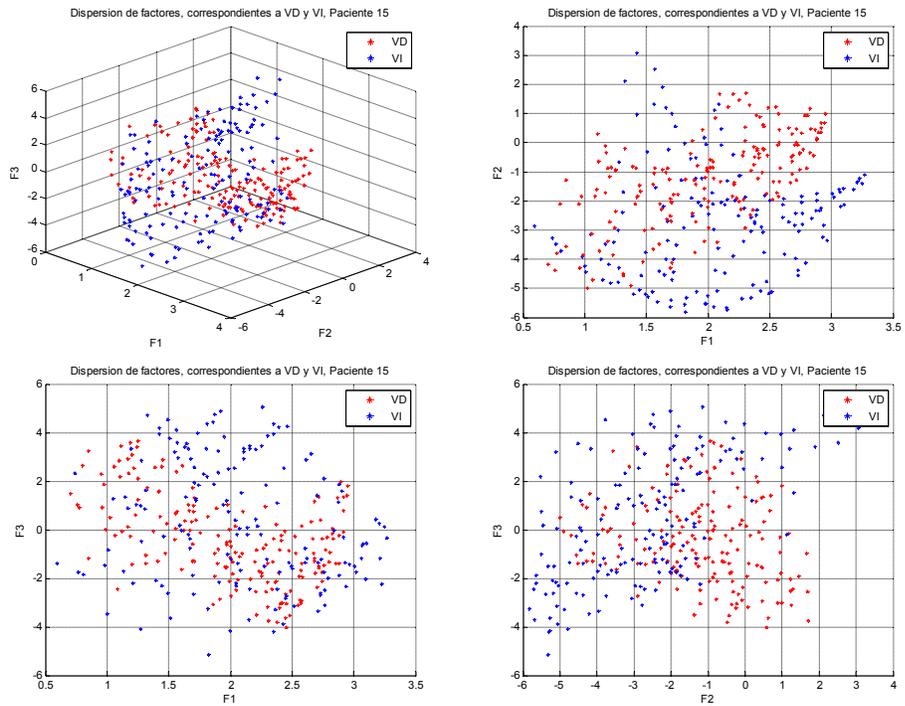


Figura 6.29 Diagramas de dispersión de los 3 factores más representativos (F_1 , F_2 y F_3) obtenidos para un sujeto control con VRIE planar (VD en rojo, VI en azul).

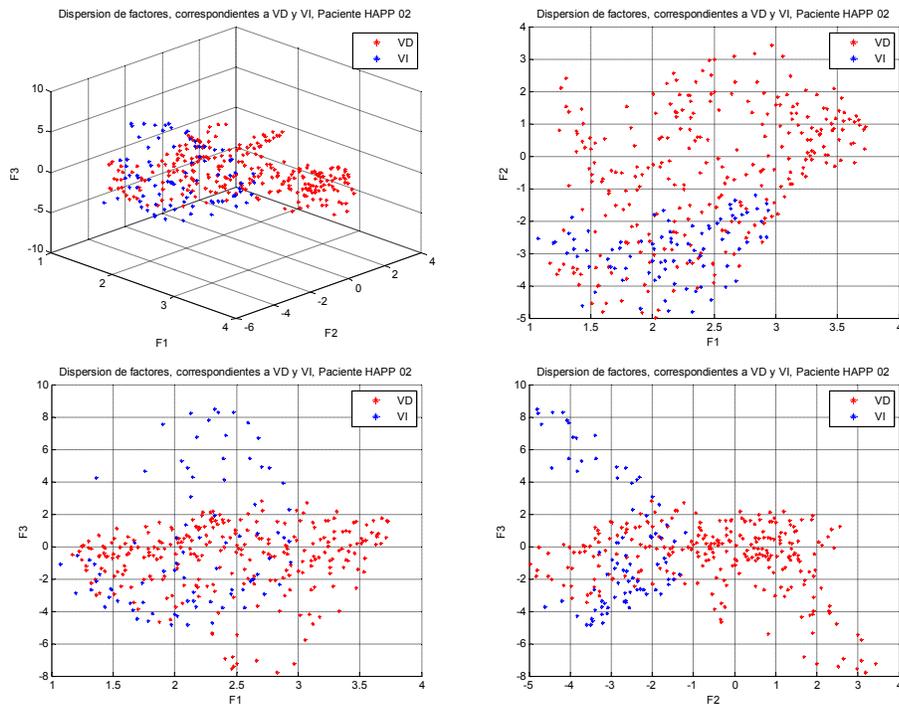


Figura 6.30 Diagramas de dispersión de los 3 factores más representativos (F_1 , F_2 y F_3) obtenidos para un sujeto con HAPP con VRIE planar (VD en rojo, VI en azul).

6.4 MODELO DE LA FUNCIÓN DE DISTRIBUCIÓN DE PROBABILIDAD DE LOS FACTORES MEDIANTE UNA MEZCLA DE FUNCIONES GAUSSIANAS

Con el fin de determinar un modelo óptimo para la función de distribución de probabilidad (fdp) de los tres factores más significativos de cada ventrículo, obtenidos en los estudios de VRIE SPECT, se calcularon los modelos de fdp para 5 grupos, con 9 sujetos control por grupo que equivalen al 56% de la población total (5 hombres y 4 mujeres, que equivalen al 56% y 57% de hombres y mujeres, respectivamente), seleccionados aleatoriamente de un total de 16 sujetos control (9 hombres y 7 mujeres). Los modelos para cada ventrículo fueron construidos mediante una mezcla de funciones gaussianas, donde el número de componentes de cada modelo es determinado considerando el máximo valor del criterio de información de Bayes (BIC, por sus siglas en inglés) [31,32], el cual indica que entre mayor sea el BIC existe mayor confianza para la elección del número de componentes en el modelo.

En las tablas 6.6 y 6.7 se observan las características obtenidas para cada modelo del VI y del VD, respectivamente. El Loglikelihood es igual al negativo del logaritmo del valor de verosimilitud. La forma emplea tres letras para codificar las características geométricas de las gaussianas empleadas: volumen, forma y orientación. E significa igual y V significa variable entre gaussianas empleadas; I se refiere a la matriz identidad especificando forma y orientación (es un caso especial de igualdad) [32].

CARACTERÍSTICAS DE LOS MODELOS PARA EL VI

Modelo	BIC	Loglikelihood	Forma	No. Componentes
1	-29034.9	-14454.0	VEV	2
2	-27954.8	-13899.2	VEI	4
3	-26057.5	-12907.0	VEV	4
4	-27763.5	-13781.3	VVI	4
5	-28586.6	-14192.5	VVI	4

Tabla 6.6 Características de los modelos que describen el patrón de contracción del VI por cada grupo, empleando los factores de VRIE SPECT.

CARACTERÍSTICAS DE LOS MODELOS PARA EL VD

Modelo	BIC	Loglikelihood	Forma	No. Componentes
1	-55851.4	-27840.6	VEI	4
2	-49034.8	-24369.7	EEE	8
3	-51408.6	-25579.9	VEI	6
4	-51401.6	-25508.5	EVI	8
5	-50783.4	-25259.4	VEV	4

Tabla 6.7 Características de los modelos que describen el patrón de contracción del VD por cada grupo, empleando los factores de VRIE SPECT.

El mayor BIC y Loglikelihood se presenta en el modelo 3 de los grupos del VI y en el modelo 2 de los grupos del VD. Con el fin de determinar cuál de los dos modelos de fdp se debe emplear en la evaluación del comportamiento de los dos ventrículos en un solo grupo, se construyeron los modelos de fdp 2 y 3 para los estudios de VRIE planares. En las tablas 6.8 y 6.9 se observan las características obtenidas para cada modelo del VI y del VD, respectivamente, en los estudios VRIE planares.

CARACTERÍSTICAS DE LOS MODELOS PARA EL VI

Modelo	BIC	Loglikelihood	Forma	No. Componentes
2	-11523.9	-5606.56	EEV	6
3	-10782.1	-5247.85	VEV	5

Tabla 6.8 Características de los modelos que describen el patrón de contracción del VI por cada grupo, empleando los factores de VRIE planar.

CARACTERÍSTICAS DE LOS MODELOS PARA EL VD

Modelo	BIC	Loglikelihood	Forma	No. Componentes
2	-18907.4	-9317.78	EVI	6
3	-17862.2	-8803.78	VVI	5

Tabla 6.9 Características de los modelos que describen el patrón de contracción del VD por cada grupo, empleando los factores de VRIE planar.

Los mayores BIC en los grupos construidos con los tres principales factores de VRIE planar, se dan en el modelo 3 para VD y VI, junto con los valores máximos de verosimilitud (Loglikelihood), por tanto este es el grupo que tiene mayor probabilidad de que los datos sean explicados por el modelo, ya que a la vez es el que mejor describe la fdp de los grupos de sujetos control. En consecuencia el modelo tres fue seleccionado para los dos tipos de estudios VRIE planar y VRIE SPECT.

6.4.1 Modelo de fdp para el VI – VRIE SPECT

Los parámetros de peso (π) y promedio (μ) que describen el modelo para el VI, se muestran en la tabla 6.10.

Función	Peso (π)	Promedio (μ)		
N1	0.2257	{8.2493	-4.1776	-5.3202}
N2	0.1699	{10.2956	-7.9103	0.2605}
N3	0.3314	{7.3184	-8.2924	3.7238}
N4	0.2730	{8.7692	-1.4851	1.4126}

Tabla 6.10 Parámetros de peso y promedio para el modelo 3 del VI que describe la fdp de los 3 factores más significativos de una población de sujetos control, empleando los factores de VRIE SPECT.

Las matrices de covarianza (Σ) para cada función gaussiana están definidas como:

$$\Sigma_{N1} = \begin{Bmatrix} 13.2008 & -8.8172 & 1.8256 \\ -8.8172 & 9.9194 & 6.4538 \\ 1.8256 & 6.4538 & 35.9659 \end{Bmatrix}$$

$$\Sigma_{N2} = \begin{Bmatrix} 2.4551 & -2.7263 & -3.4204 \\ -2.7263 & 23.8757 & -3.4615 \\ -3.4204 & -3.4615 & 43.4935 \end{Bmatrix}$$

$$\Sigma_{N3} = \begin{Bmatrix} 2.8652 & -4.6510 & 0.3120 \\ -4.6510 & 13.7002 & -0.2426 \\ 0.3120 & -0.2426 & 28.7081 \end{Bmatrix}$$

$$\Sigma_{N4} = \begin{Bmatrix} 1.1900 & -1.8640 & 1.1341 \\ -1.8640 & 8.6100 & 0.0831 \\ 1.1341 & 0.0831 & 16.7745 \end{Bmatrix}$$

La figura 6.31 muestra las curvas de nivel de las funciones gaussianas que describen el modelo, sobrepuestas a los 3 factores más significativos que describen la población de sujetos control. En dichas curvas de nivel se puede observar, mediante la codificación en color, la correspondencia que hace cada función gaussiana sobre los factores.

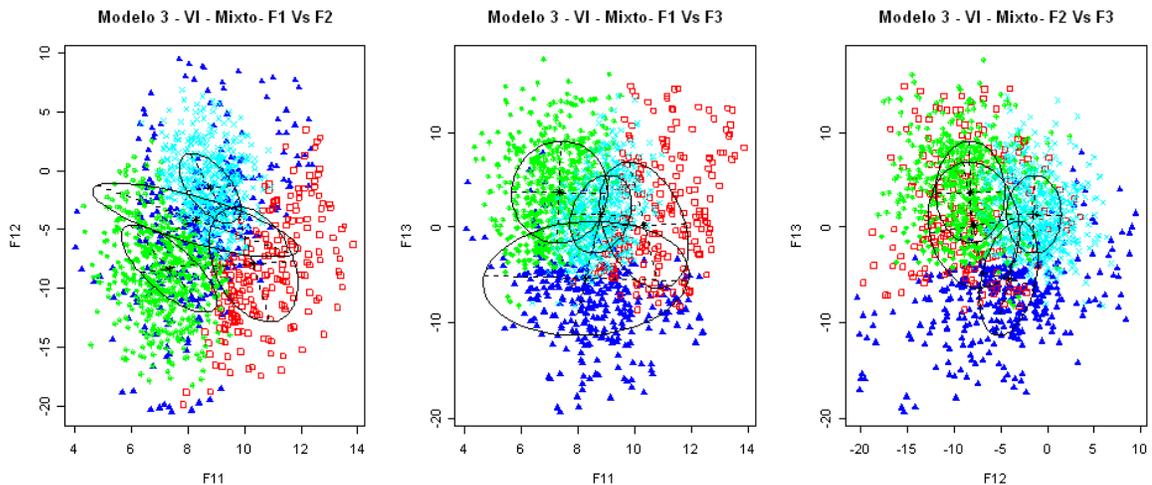


Figura 6.31 En negro se ilustran las curvas de nivel de las funciones gaussianas que describen el modelo del VI, sobrepuestas a los 3 factores más representativos que describen a la población de sujetos control. Los colores indican la correspondencia de la información hecha por cada función.

En la tabla 6.11 se reporta el valor de verosimilitud de los 3 factores más representativos para las poblaciones de estudio, dado el conjunto de parámetros que describen el modelo de contracción normal del VI.

En los datos obtenidos se observan diferencias estadísticamente significativas ($p \leq 0.05$) entre los pacientes control y los que padecen de HAPP. La comparación fue realizada mediante la prueba t-student para muestras independientes, con distribución normal.

	Índice de Verosimilitud - VI	
	Sujetos Control	Sujetos con HAPP
N	7	12
Media	1.1815	2.0826
Desv. Estándar	0.2144	0.7300
Test Independencia - T	p = 0.006	

Tabla 6.11 Índices de verosimilitud del VI, de los sujetos Control y con HAPP, en estudios de VRIE SPECT. Existe diferencia estadísticamente significativa entre las dos poblaciones ($p=0.006$).

Una diferencia estadísticamente significativa entre el valor de verosimilitud de los sujetos control (no empleados en la construcción del modelo) y los sujetos con HAPP, indica que es menor la probabilidad de que los datos de los sujetos con HAPP sean explicados por el modelo de contracción normal, e indica por tanto que los sujetos evaluados presentan anomalía en el patrón de contracción del VI.

En la figura 6.32 se encuentra representada la distribución de los índices de verosimilitud para las dos poblaciones, con el rango intercuartil y la mediana.

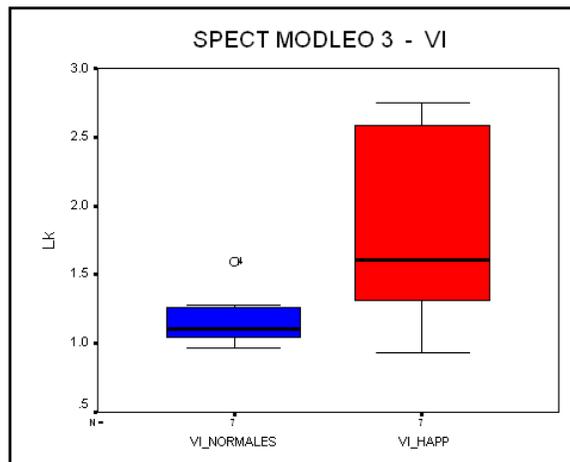


Figura 6.32 Distribución de los índices de verosimilitud del VI, en azul se encuentra el rango intercuartil de los sujetos control y en rojo el de los sujetos con HAPP.

6.4.2 Modelo de fdp para el VD – VRIE SPECT

Los parámetros del peso (π) y promedio (μ) que describen el modelo para el VD, se muestran en la tabla 6.12.

Función	Peso (π)	Promedio (μ)		
N1	0.2776	{8.1900	-5.2149	-2.1713}
N2	0.2661	{9.3731	2.6376	-2.0178}
N3	0.1480	{8.5943	4.4474	2.5613}
N4	0.0796	{11.1181	6.7102	5.6287}
N5	0.1920	{7.4335	-1.7785	-0.8607}
N6	0.0366	{11.7633	7.6925	-8.2781}

Tabla 6.12 Parámetros de peso y promedio para el modelo 3 del VD que describe la fdp de los 3 factores más significativos de una población de sujetos control, empleando los factores de VRIE SPECT.

Las matrices de covarianza (Σ) para cada función gaussiana fueron definidas como:

$$\Sigma_{N1} = \left\{ \begin{array}{ccc} 2.8119 & 0.0000 & 0.0000 \\ 0.0000 & 35.7722 & 0.0000 \\ 0.0000 & 0.0000 & 79.9583 \end{array} \right\}$$

$$\Sigma_{N2} = \left\{ \begin{array}{ccc} 0.7892 & 0.0000 & 0.0000 \\ 0.0000 & 10.0399 & 0.0000 \\ 0.0000 & 0.0000 & 22.4413 \end{array} \right\}$$

$$\Sigma_{N3} = \left\{ \begin{array}{ccc} 0.7659 & 0.0000 & 0.0000 \\ 0.0000 & 9.7436 & 0.0000 \\ 0.0000 & 0.0000 & 21.7791 \end{array} \right\}$$

$$\Sigma_{N4} = \left\{ \begin{array}{ccc} 1.6470 & 0.0000 & 0.0000 \\ 0.0000 & 20.9531 & 0.0000 \\ 0.0000 & 0.0000 & 46.8345 \end{array} \right\}$$

$$\Sigma_{N5} = \left\{ \begin{array}{ccc} 0.9371 & 0.0000 & 0.0000 \\ 0.0000 & 11.9216 & 0.0000 \\ 0.0000 & 0.0000 & 26.6473 \end{array} \right\}$$

$$\Sigma_{N6} = \left\{ \begin{array}{ccc} 1.6275 & 0.0000 & 0.0000 \\ 0.0000 & 20.7045 & 0.0000 \\ 0.0000 & 0.0000 & 46.2788 \end{array} \right\}$$

La figura 6.33 muestra las curvas de nivel de las funciones gaussianas que describen el modelo del VD, sobrepuestas a los 3 factores más significativos que describen la población de sujetos control.

En la tabla 6.13 se reporta el valor de verosimilitud de los 3 factores más representativos para las poblaciones de estudio, dado el conjunto de parámetros que describen el modelo de contracción normal del VD. En los datos obtenidos

se observan que no existe una diferencia estadísticamente significativa ($p \geq 0.05$) en el patrón de contracción del VD, entre los pacientes control y los que padecen de HAPP. Adicionalmente en la figura 6.34 se encuentra representada la distribución de los índices de verosimilitud del VD para las dos poblaciones, con el rango intercuartil y la mediana.

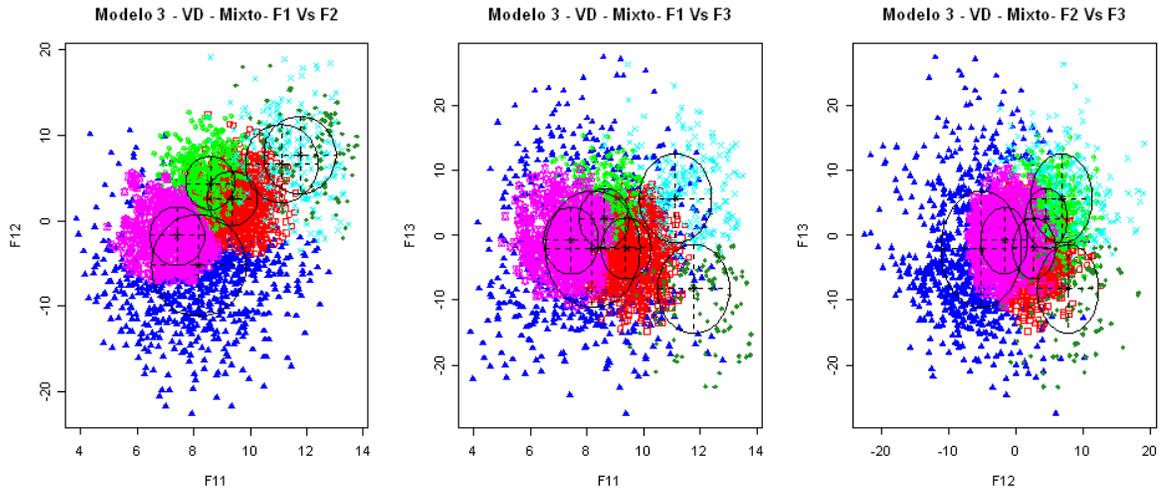


Figura 6.33 En negro se ilustran las curvas de nivel de las funciones gaussianas que describen el modelo para el VD, sobrepuestas a los 3 factores más representativos que describen a la población de sujetos control. Los colores indican la correspondencia de la información hecha por cada función.

		Índice de Verosimilitud - VD	
		Sujetos Control	Sujetos con HAPP
	N	7	12
	Media	0.9408	0.9775
	Desv. Estándar	0.0970	0.1547
	Test Independencia - T	$p = 0.581$	

Tabla 6.13 Índices de verosimilitud del VD, de los sujetos Control y con HAPP, en estudios de VRIE SPECT. No se encuentra diferencia estadísticamente significativa entre las dos poblaciones ($p=0.581$).

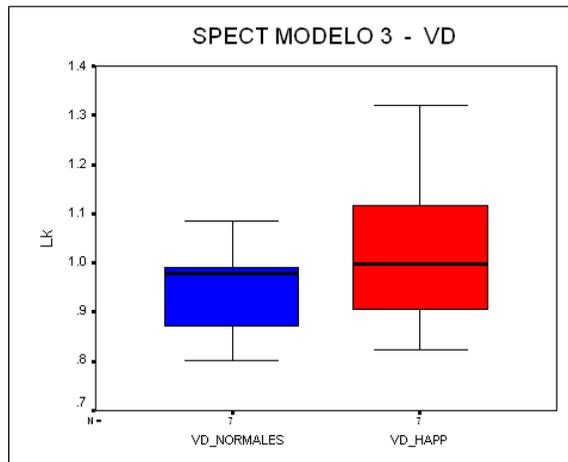


Figura 6.34 Distribución de los índices de verosimilitud del VD, en azul se encuentra el rango intercuartil de los sujetos control y en rojo el de los sujetos con HAPP.

6.4.3 Modelo de fdp para el VI – VRIE planar

Los parámetros del peso (π) y promedio (μ) que describen el modelo para el VI, se muestran en la tabla 6.14.

Función	Peso (π)	Promedio (μ)
N1	0.0853	{1.9705 -1.9737 3.1339}
N2	0.4737	{1.7326 -2.6120 0.2121}
N3	0.1771	{1.0569 -3.7079 0.7316}
N4	0.1284	{0.8347 -4.8884 -2.1629}
N5	0.1355	{2.7158 -2.9064 -1.0122}

Tabla 6.14 Parámetros de peso y promedio para el modelo 3 del VI que describe la fdp de los 3 factores más significativos de una población de sujetos control, empleando los factores de VRIE planar.

Las matrices de covarianza (Σ) para cada función gaussiana fueron definidas como:

$$\Sigma_{N1} = \begin{Bmatrix} 0.2069 & 0.2569 & 0.0098 \\ 0.2569 & 2.1958 & -1.6615 \\ 0.0098 & -1.6615 & 3.2734 \end{Bmatrix}$$

$$\Sigma_{N2} = \begin{Bmatrix} 0.5910 & 0.4972 & 0.1153 \\ 0.4972 & 0.7452 & 0.1358 \\ 0.1153 & 0.1358 & 4.9979 \end{Bmatrix}$$

$$\Sigma_{N3} = \begin{Bmatrix} 0.6740 & 0.4143 & 0.2713 \\ 0.4143 & 0.5147 & 0.7182 \\ 0.2713 & 0.7182 & 3.4960 \end{Bmatrix}$$

$$\Sigma_{N4} = \begin{Bmatrix} 0.0982 & -0.1288 & -0.1295 \\ -0.1288 & 0.5279 & 0.3866 \\ -0.1295 & 0.3866 & 1.7618 \end{Bmatrix}$$

$$\Sigma_{NS} = \begin{Bmatrix} 0.1774 & -0.1388 & -0.0477 \\ -0.1388 & 1.1134 & 0.2983 \\ -0.0477 & 0.2983 & 4.7465 \end{Bmatrix}$$

La figura 6.35 muestra las curvas de nivel de las funciones gaussianas que describen el modelo del VI, sobrepuestas a los 3 factores más significativos que describen la población de sujetos control. En la tabla 6.15 se reporta el valor de verosimilitud de los 3 factores más representativos para las poblaciones de estudio, dado el conjunto de parámetros que describen el modelo de contracción normal del VI. En los datos obtenidos se observan que existe diferencia estadísticamente significativa ($p \leq 0.05$) en el patrón de contracción del VI, entre los pacientes control y los que padecen de HAPP, lo que indica que es menor la probabilidad de que los datos de los sujetos con HAPP sean explicados por el modelo de contracción normal, e indica por tanto que los sujetos evaluados presentan anormalidad en el patrón de contracción del VI. En la figura 6.36 se encuentra representada la distribución de los índices de verosimilitud del VI para las dos poblaciones, con el rango intercuartil y la mediana.

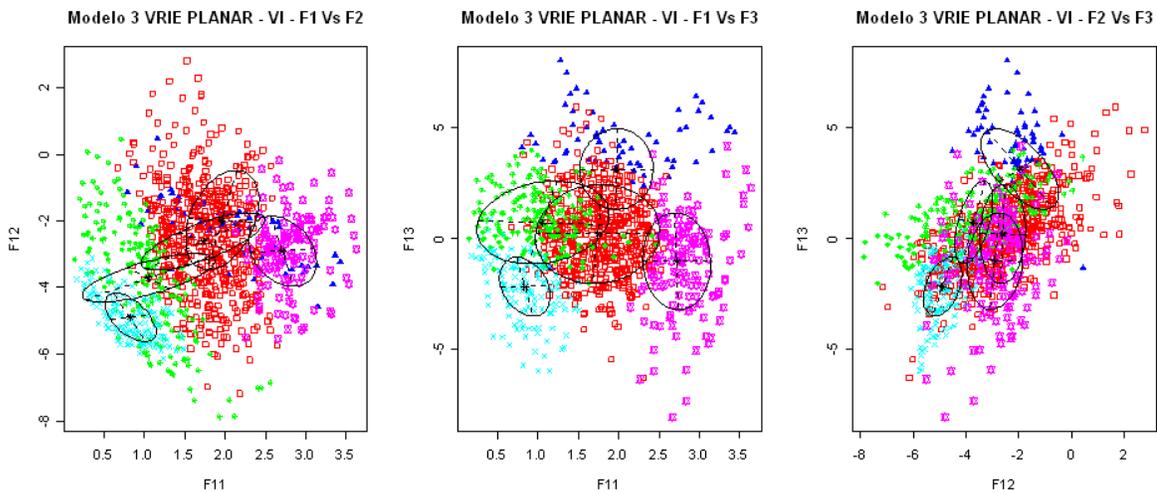


Figura 6.35 En negro se ilustran las curvas de nivel de las funciones gaussianas que describen el modelo para el VI, sobrepuestas a los 3 factores más representativos que describen a la población de sujetos control. Los colores indican la correspondencia de la información hecha por cada función.

	Índice de Verosimilitud - VI	
	Sujetos Control	Sujetos con HAPP
N	7	12
Media	1.5357	1.9468
Desv. Estándar	0.1660	0.5049
Test Independencia - T	$p = 0.021$	

Tabla 6.15 Índices de verosimilitud del VI, de los sujetos Control y con HAPP, en estudios de VRIE planar. Se encuentra que existe diferencia estadísticamente significativa entre las dos poblaciones ($p=0.021$).

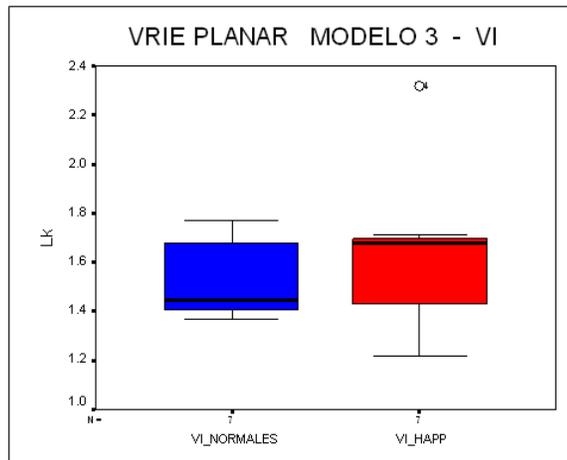


Figura 6.36 Distribución de los índices de verosimilitud del VI, en azul se encuentra el rango intercuartil de los sujetos control y en rojo el de los sujetos con HAPP.

6.4.4 Modelo de fdp para el VD – VRIE planar

Los parámetros del peso (π) y promedio (μ) que describen el modelo para el VD, se muestran en la tabla 6.16.

Función	Peso (π)	Promedio (μ)
N1	0.1385	{2.9110 0.4139 -0.3582}
N2	0.3135	{2.4239 -0.8762 0.2573}
N3	0.1726	{1.0833 -2.5344 0.8828}
N4	0.1300	{1.4190 0.6547 2.3133}
N5	0.2454	{1.6898 -1.6678 -0.4662}

Tabla 6.16 Parámetros de peso y promedio para el modelo 3 del VD que describe la fdp de los 3 factores más significativos de una población de sujetos control, empleando los factores de VRIE planar.

Las matrices de covarianza (Σ) para cada función gaussiana fueron definidas como:

$$\Sigma_{N1} = \begin{Bmatrix} 0.0962 & 0.0000 & 0.0000 \\ 0.0000 & 0.4818 & 0.0000 \\ 0.0000 & 0.0000 & 6.7528 \end{Bmatrix}$$

$$\Sigma_{N2} = \begin{Bmatrix} 0.1986 & 0.0000 & 0.0000 \\ 0.0000 & 1.6782 & 0.0000 \\ 0.0000 & 0.0000 & 2.9050 \end{Bmatrix}$$

$$\Sigma_{N3} = \begin{Bmatrix} 0.0667 & 0.0000 & 0.0000 \\ 0.0000 & 0.9417 & 0.0000 \\ 0.0000 & 0.0000 & 1.3474 \end{Bmatrix}$$

$$\Sigma_{N4} = \begin{Bmatrix} 0.2038 & 0.0000 & 0.0000 \\ 0.0000 & 3.3375 & 0.0000 \\ 0.0000 & 0.0000 & 2.2765 \end{Bmatrix}$$

$$\Sigma_{N5} = \begin{Bmatrix} 0.0645 & 0.0000 & 0.0000 \\ 0.0000 & 1.4366 & 0.0000 \\ 0.0000 & 0.0000 & 6.7470 \end{Bmatrix}$$

La figura 6.37 muestra las curvas de nivel de las funciones gaussianas que describen el modelo del VD, sobrepuestas a los 3 factores más significativos que describen la población de sujetos control. En la tabla 6.17 se reporta el valor de verosimilitud de los 3 factores más representativos para las poblaciones de estudio, dado el conjunto de parámetros que describen el modelo de contracción normal del VD. En los datos obtenidos se observan que no existe una diferencia estadísticamente significativa ($p \geq 0.05$) en el patrón de contracción del VD, entre los pacientes control y los que padecen de HAPP. Los datos del VD de los sujetos con HAPP pueden ser explicados por el modelo de contracción normal del mismo. Adicionalmente en la figura 6.38 se encuentra representada la distribución de los índices de verosimilitud del VD para las dos poblaciones, con el rango intercuartil y la mediana.

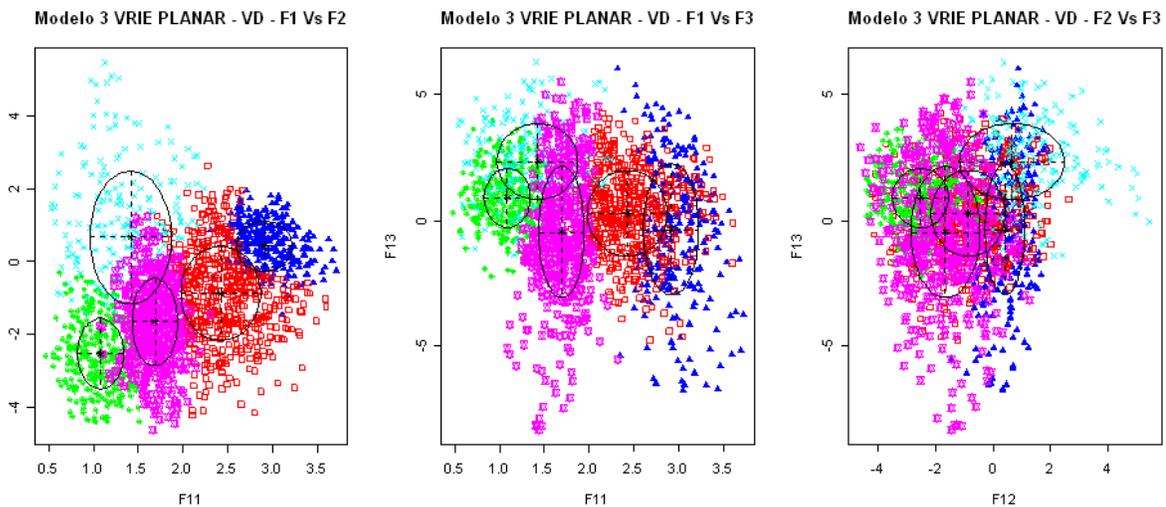


Figura 6.37 En negro se ilustran las curvas de nivel de las funciones gaussianas que describen el modelo para el VD, sobrepuestas a los 3 factores más representativos que describen a la población de sujetos control. Los colores indican la correspondencia de la información hecha por cada función.

	Índice de Verosimilitud - VD	
	Sujetos Control	Sujetos con HAPP
N	7	12
Media	1.1429	1.1853
Desv. Estándar	0.1768	0.1839
Test Independencia - T	$p = 0.629$	

Tabla 6.17 Índices de verosimilitud del VD, de los sujetos Control y con HAPP, en estudios de VRIE planar. Se encuentra que no existe diferencia estadísticamente significativa entre las dos poblaciones ($p=0.629$).

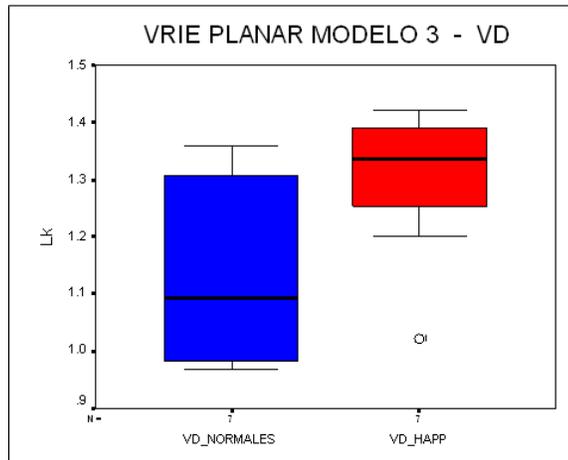


Figura 6.38 Distribución de los índices de verosimilitud del VD, en azul se encuentra el rango intercuartil de los sujetos control y en rojo el de los sujetos con HAPP.

7. DISCUSIÓN

La metodología implementada para la segmentación de las imágenes VRIE SPECT en el frame de diástole, facilita el trabajo con dichas imágenes que son de una dimensión mayor que las VRIE planares. El proceso consta de una etapa robusta de presegmentación con el algoritmo de corrimiento de media, cuyos parámetros no dependen del tipo de sujeto que se procese (normal o con HAPP) y que es automático y por ende independiente del usuario. Dentro de este procedimiento se tiene el filtrado por corrimiento de media, que reduce el ruido de moteado como se observa en la figura 6.1 B y D, donde las intensidades del interior de las cavidades ventriculares muestran mayor homogeneidad. Así mismo, se observa la preservación de los bordes, la cual es la mayor ventaja de este filtrado, lo que permite obtener mejores resultados en las siguientes etapas de segmentación. El empleo del mapa tridimensional de bordes, el mapa tridimensional de confianza, la presegmentación por corrimiento de media y la fusión de regiones (etiquetado, cerradura transitiva y podado), permite tener una segmentación inicial con distinción de la región ventricular en los sujetos control, como se ilustra en la figura 6.5 A, sin embargo en los sujetos con HAPP la distinción del VI no es clara debido al menor tamaño de esta estructura en los cardiopatas.

La segmentación final del frame de diástole lograda al aplicar el crecimiento de regiones 3D, en la imagen presegmentada por corrimiento de media, requiere de la selección de un vóxel raíz al interior de cada ventrículo (que determina la región semilla) y el establecimiento del umbral δ , para la fusión final de regiones. Éste es el único parámetro de toda la metodología implementada que depende del usuario, y que debe ser calibrado según la región segmentada que se obtenga, procurando que el volumen final no sea una infraestimación del volumen real, o una sobreestimación al abarcar la región auricular.

La evaluación realizada del volumen de diástole obtenido al compararlo con el volumen que calcula el software QBS, muestra que existe una correlación positiva, estadísticamente significativa para la segmentación del VD y el VI en sujetos control y del VD de los sujetos con HAPP, no obteniéndose el mismo resultado en la segmentación del VI de los sujetos con HAPP, posiblemente debido a la dilatación de paredes ventriculares que presentan los sujetos con la cardiopatía, que hace que el VI sea de menor volumen que el de los sujetos control. Los resultados del análisis Bland-Altman indican que los volúmenes diastólicos segmentados son menores que los reportados con el software QBS (diferencia media del orden de 50ml, con excepción de los volúmenes del VD de los sujetos con HAPP donde es de 100ml); no obstante la percepción que se tiene de la segmentación que realiza el software QBS, es que sobreestima las cavidades ventriculares al realizar la segmentación por ajuste de elipsoides, con lo cual no logra seguir el contorno real de la estructura; por lo cual es razonable que exista una diferencia media de este orden. Dadas estas condiciones resulta de suma

importancia la valoración de la segmentación realizada por los cardiólogos, que aunque presenta diferencia estadísticamente significativa en la valoración del VD (al compararlas con el test de McNemar, $p < 0.05$), encuentra que la segmentación del mismo es considerada adecuada en al menos el 57% de los casos estudiados; para el VI, donde sí existe consenso en la valoración de los especialistas ($p = 0.29$), se determinó que el volumen segmentado se encuentra infraestimado en al menos el 43% de los casos valorados. Para lograr un mejor acuerdo en la evaluación de los cardiólogos sería conveniente contar con la valoración de más expertos.

En la segmentación de todo el ciclo cardíaco es posible evaluar el volumen de sístole, al compararlo contra el reportado por el software QBS. Los resultados indican que existe correlación positiva y estadísticamente significativa en el VD y VI de los sujetos control y en el VD de los sujetos con HAPP, lo cual es de importancia en el estudio de la cardiopatía ya que los pacientes con HAPP presentan hipertrofia del VD. La segmentación del VI en el frame de sístole para los sujetos con HAPP, no se encuentra correlacionada con la del software QBS, lo cual es atribuible al tamaño menor del VI, en comparación con los sujetos control. Los resultados del análisis Bland-Altman indican que los volúmenes sistólicos segmentados son menores que los reportados con el software QBS, sin embargo la diferencia media es menor en todos los casos que la de los volúmenes diastólicos (la mínima es de 4.6ml y la máxima de 37.3ml).

Una ventaja adicional de la metodología de segmentación propuesta es el tiempo de procesamiento, que dura 30 segundos en promedio, en un computador con procesador Intel T2300 (1.66GHz), con 2GB de memoria RAM y ejecutándolo en Matlab 7.6 (R2008a), comparado con el tiempo de la segmentación completa por crecimiento de regiones (más de un minuto).

El análisis realizado considera únicamente la información que es representativa de la dinámica de contracción ventricular, la cual se encuentra representada en los 3 factores más significativos extraídos del AFED, con un porcentaje de contribución en los estudios VRIE SPECT de 99.37% y 99.42% para las poblaciones Control y con HAPP, respectivamente; y en los estudios de VRIE planares de 99.67% y 99.75%, respectivamente. Estos porcentajes de contribución concuerdan con los reportados por Jiménez [33] en imágenes de VRIE planares.

De la misma manera, las eigenimágenes obtenidas al procesar las imágenes VRIE planares concuerdan con las reportadas por Jiménez [33] y son comparables a las obtenidas con las imágenes VRIE SPECT. En los dos estudios e independientemente del patrón de contracción, la primera eigenimagen muestra el comportamiento auricular y ventricular, mientras que la eigenimagen dos muestra con intensidades mínimas y máximas el comportamiento ventricular y el auricular, respectivamente. La eigenimagen tres presenta diferencia entre los sujetos control y los sujetos con HAPP en los dos estudios y es dependiente del patrón de contracción; en la población control no se observa ninguna agrupación de intensidades que pueda ser atribuible a una región específica, mientras que en la

población con HAPP esta imagen refleja asincronías en la contracción, lo cual es observable de forma clara en los resultados de las imágenes simuladas (figuras 6.17 C y 6.18 C de VRIE SPECT; y figura 6.21 B de VRIE planar).

Una diferencia que existe entre las eigenimágenes 2 y 3 resultantes de los dos tipos de estudios, es que las intensidades máximas de las resultantes de VRIE planar abarcan toda la región ventricular y auricular, mientras que en las resultantes de VRIE SPECT se marcan sólo los bordes de las cavidades. Este desempeño es atribuible a la diferencia propia de los estudios en la adquisición de la imagen, en la VRIE planar la imagen resultante de cada frame contiene la proyección de toda la actividad cardíaca en tan sólo dos dimensiones, mientras que en las VRIE SPECT la actividad está distribuida en las tres dimensiones. Este comportamiento resulta más fácilmente perceptible en las imágenes simuladas (figuras 6.17 C y 6.18 C de VRIE SPECT y figura 6.21 de VRIE planar)

La eigenimagen tres de los dos tipos de estudio para los sujetos con HAPP muestra con intensidades máximas y mínimas la pared septal del VD y del VI, lo cual se correlaciona con las características clínicas de los pacientes, dado que todos han sido diagnosticados con movimiento septal paradójico. Sin embargo la intensidad máxima no se encuentra siempre en el mismo ventrículo para todos los sujetos con la cardiopatía, ni entre los dos tipos de estudios, lo cual puede estar indicando la región que tiene más fuerza en el movimiento o que inicia un poco antes, sin embargo este comportamiento de las intensidades máximas y mínimas es algo que se debe continuar estudiando conforme se adquieran más estudios de sujetos con HAPP.

El análisis de los diagramas de dispersión de los tres factores, para los dos estudios, indica que cuando existe un patrón de contracción anormal la información del tercer factor es necesaria para visualizar la separación entre las regiones ventriculares. Los factores de los sujetos control se encuentran en un mismo cúmulo (figuras 6.26 y 6.29), mientras que en los sujetos con HAPP la dispersión tiende a separarse en dos cúmulos diferentes (figura 6.27 y 6.30), encontrándose a la vez que los factores correspondientes al VI, de las dos poblaciones, se encuentran en cúmulos más diferenciados. Adicionalmente se observa el aumento en la cantidad y la dispersión de los puntos del VD de los sujetos con HAPP, que puede explicarse por la dilatación ventricular importante e hipertrofia del VD que caracteriza a la enfermedad. Estos hallazgos enfatizan que el análisis propuesto ofrece una herramienta alternativa para evaluar la dinámica de la contracción ventricular, y que además permite una correlación directa con el comportamiento fisiológico esperado para una determinada patología, en cualquiera de los dos tipos de estudio que se emplee.

La definición del modelo de fdp de los factores más representativos de una población de sujetos normales, permitió comparar los factores de los sujetos con HAPP, mediante el valor de verosimilitud. Debido a que dicho valor indica la probabilidad de que las poblaciones de estudio sean explicadas mediante el

modelo de contracción normal, los resultados muestran que en los sujetos con HAPP existe anormalidad en el patrón de contracción del VI, en los dos tipos de estudios realizados.

Los índices de verosimilitud del VI de los sujetos con HAPP (2.08 ± 0.73 con VRIE SPECT y 1.95 ± 0.50 con VRIE planar) presentan una alta dispersión que es explicable por la muestra heterogénea de pacientes evaluados, con diferente tiempo de evolución y gravedad.

8. CONCLUSIONES

La sincronía de contracción interventricular e intraventricular juega un papel importante en la función del corazón como bomba, ya que el deterioro de la homogeneidad en la contracción puede llevar a un mal pronóstico en la evolución clínica; mientras que una restauración de la misma ha probado tener beneficios clínicos en los pacientes con insuficiencia cardíaca [33,35]. No obstante, como lo comentan Botvinick et al. [5], existe conciencia de la falta de información objetiva y de métodos reproducibles para medir la sincronía mecánica que permitan optimizar los criterios de inclusión de los pacientes a las terapias de resincronización cardíaca (TRC) o el seguimiento a la evolución de la asincronía. Los nuevos métodos Doppler y las imágenes tridimensionales han sido considerados actualmente prometedores para la obtención de mejores métodos de evaluación de la disincronía [5], por lo cual este trabajo se postula como una contribución en esta línea.

Se considera que la metodología implementada para la segmentación de las cavidades ventriculares en volúmenes de VRIE SPECT, es adecuada y tiene bajo costo computacional al ser realizada toda en las tres dimensiones simultáneamente. La metodología consistió de una etapa robusta de presegmentación con el algoritmo de corrimiento de media, combinado con el crecimiento de regiones lo que permite segmentar cualquier imagen de este tipo sin importar la cardiopatía que se desee evaluar.

El estudio de los sujetos con HAPP, confirma que los diagramas de dispersión de los 3 factores más significativos se pueden emplear como una forma alterna para identificar la dinámica y homogeneidad en la contracción ventricular.

La dispersión mayor en los índices de verosimilitud de los sujetos con HAPP en comparación con los sujetos control y el conocimiento de que los sujetos analizados se encontraban con diferente tiempo de padecimiento y diagnóstico de la enfermedad, ayuda a confirmar, que el índice de verosimilitud sirve para el seguimiento, control y estratificación del pronóstico de sujetos con asincronías ventriculares o que se encuentren en terapia de resincronización cardíaca. No obstante es necesario continuar validando el índice de verosimilitud con la evolución clínica de las asincronías o en TRC.

La segmentación de los ventrículos en las imágenes VRIE SPECT resulta en algunos casos una infraestimación del volumen real, no obstante los resultados obtenidos son muy satisfactorios, si se tiene en cuenta que las imágenes de VRIE no están concebidas para suministrar información anatómica y a pesar de ello se logró correlacionar los resultados de la eigenimagen tres de los sujetos con HAPP, con la característica clínica de movimiento septal paradójico. La correlación de los

resultados del AFED con las características clínicas de los pacientes, será más fácil de realizar si se emplean imágenes de TC-SPECT.

Los resultados de la segmentación ventricular obtenidos con las imágenes VRIE SPECT están limitados por la baja resolución espacial de las mismas, lo cual podrá ser mejorado si se realiza la adquisición con una matriz de 128x128 píxeles, con lo que se obtendrá el volumen de los ventrículos con mayor resolución y por tanto será posible lograr una segmentación más adecuada para los sujetos que presenten cavidades de menor tamaño (como es el caso del VI en los sujetos con HAPP). Asimismo, se recomienda que para la adquisición de las imágenes se tenga habilitada la opción de seguimiento de la frecuencia cardíaca promedio o paro por cantidad de kilocuentas adquiridas, lo que conllevará a tener el mismo rango de intensidad en todos los frames para cada estudio y niveles más estandarizados entre estudios. Teniendo esta condición se lograría mayor automatización del algoritmo ya que se podría eliminar el umbral δ del crecimiento de regiones, que es dependiente del usuario en este momento.

Vale la pena recalcar que en los estudios de VRIE el correcto marcado de los eritrocitos y el respeto de los 30 minutos que deben transcurrir entre la marcación y la adquisición del estudio, son fundamentales para obtener una buena calidad de imágenes (con elevada relación señal-ruido y definición clara de las estructuras cardíacas).

9. REFERENCIAS

- [1] Jiménez L., Valdés R., Vallejo E., Medina V. Propuesta de un Índice de la Sincronía de Contracción Ventricular Mediante el Análisis de Factores de Estructuras Dinámicas. Memorias del IX Simposio de cirugía asistida por computadoras e imágenes Médicas 2008. México D.F, México.
- [2] Cavailloles F, Bazin JP, Pavel D, Olea E, Faraggi M, Frouin F and Di Paola R. Comparison between factor analysis of dynamic structures and Fourier analysis in detection of segmental wall motion abnormalities: a clinical evaluation. *Int J Card Imaging*. 1995;11:263-272.
- [3] Díaz C, Haro del Moral F.J. Técnicas de exploración en medicina nuclear: ciclo formativo, imagen para el diagnóstico. Elsevier España, 2004:9:150-169.
- [4] Ziessman H.A., O'Malley J.P., Thrall J.H. Los requisitos en Radiología: Medicina nuclear. Fundamentos. Elsevier España 2007:4:52-70, 14:450-506.
- [5] Botvinick EH, O'Connell JW, Badhwar N. Editorial comment: Imaging synchrony. *J Nucl Cardiol* 2009. doi: 10.1007/s12350-009-9119-4.
- [6] Pulido T, Vallejo E, Jimenez L, Characterization of the Fourier Phase Analysis (FPA) of Equilibrium Radionuclide Angiography in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension (PAH). Thematic Poster Session, American Thoracic Society International Conference 2005; San Diego Cal.
- [7] L. Jiménez-Ángeles, V. Medina, R. Valdés y G. Plancarte, *Principios básicos de adquisición, procesamiento y cuantificación de las imágenes SPECT y ECG gated SPECT*, Imagenología cardiovascular clínica. Publicaciones Permanyer, 2009, páginas: 23-41.
- [8] D. Arredondo, Medicina Nuclear, Uruguay, <http://www.monografias.com/trabajos5/menu/menu.shtml>. Noviembre 2009.
- [9] E. Scott, J.A. Solomon, Radiología, 2nd ed Elsevier España, 2006 Pages: 500-502
- [10] E. Vallejo, L. Jiménez-Ángeles y O. Ruiz, *Utilidad de la ventriculografía radioisotópica en equilibrio en la evaluación de la sincronía de la contracción ventricular*, Imagenología cardiovascular clínica. Publicaciones Permanyer, 2009, páginas: 189-195.

- [11] Blumgart HL, Yens OC. Velocity of blood flow: I. The method utilized. *J Clin Invest* 1926;4:1-13.
- [12] Strauss WH, Zaret BL, Hurley PJ, et al. A scintigraphic method for measuring left ventricular ejection fraction in man without cardiac catheterization. *Am J Cardiol* 1971;28:574-80.
- [13] UltraTag RBC. St Louis: Mallinckrodt Medical; 1992. [package insert]
- [14] R.J. Bunder, I. Haluszcynski, H. Langhammer, In vivo/in vitro labeling of red blood cells with Tc-99m, *Eur J Nucl Med* 8 (1983) 218–225.
- [15] A. Puente y L. Jiménez-Ángeles, *Estudio de la función ventricular con ventriculografía radioisotópica en equilibrio (VRIE)*, *Imagenología cardiovascular clínica*. Publicaciones Permanyer, 2009, páginas: 175-187.
- [16] D. Daou, *SPECT radionuclide angiography: it is time for a consensus statement*, *Eur J Nucl Med Mol Imaging* (2007) 34:1729–1734, doi: 10.1007/s00259-007-0496-0
- [17] Khul DE, Edwards RQ. Image separation radioisotope scanning. *Radiol.* 1963;80:653-62.
- [18] SD. Van Krieking, *Ventricular Function Analysis from Blood Pool Gated SPECT images*, *Journal of Nuclear Cardiology* 2001; 6(5):498-506.
- [19] Krieking SD, Beman D, Germano G. Automatic quantification of the left ventricular ejection fraction from gated blood pool SPECT. *J Nucl Cardiol* 199;6:498-506.
- [20] Germano G, Krieking SD, Beman D. Quantitative gated blood pool SPECT. En Germano G y Berman D, editores. *Clinical Gated Blood Pool SPECT*, Futura Publishing Company, New York; 1999;339-47
- [21] Pavel DG., Sychra J., Olea E., Kahn C., Virupannavar S., Zolnierczyk K., Shanes J., *Factor analysis: its place in the evaluation of ventricular wall motion abnormalities*, In: Bacharach SL (ed). *Information processing in medical imaging*. Washington: Martinus Nijhoff Publishers 1985:193-206.
- [22] Harel F., Finnerty V., Grégoire J., Thibault B., Khairy P. Comparison of left ventricular contraction homogeneity index using SPECT gated blood pool imaging and planar phase analysis. *Journal of Nuclear Cardiology* Volume 15, Number 1;80-85.

- [23] J. R. Jimenez-Alanis, V. Medina-Bañuelos, O. Yañez-Suarez, *Data-Driven Brain MRI Segmentation Supported on Edge Confidence and A Priori Tissue Information*, IEEE Transactions on Medical Imaging, Volume 25, Issue 1, January 2006. Pages: 74-83.
- [24] D. Comaniciu, P. Meer, *Mean Shift: A Robust Approach toward Feature Space Analysis*, IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence. Volume 24, Issue 5, May 2002. Pages: 603 – 619.
- [25] K. Fukunaga, *Introduction to Statistical Pattern Recognition*, 2nd ed. New York: Academic, 1990.
- [26] González N. *Segmentación Ecocardiográfica 3D utilizando el algoritmo de corrimiento de media y un modelo de superficie activa*. Tesis de Maestría, Universidad Autónoma Metropolitana – Iztapalapa, 2006.
- [27] Kresimir Delac, Mislav Grgic, Panos Liatsis, *Appearance-based Statistical Methods for Face Recognition*, 47th International Symposium ELMAR, 2005; 151:158. Zadar, Croatia
- [28] Jiménez-Ángeles L, Valdés-Cristerna R, Vallejo E, Medina-Bañuelos V, Bialostozky D. Factorial Analysis of Ventricular Contraction using Equilibrium Radionuclide Angiography. *Journal of Biomedical Signal Processing and Control*. 2009;4:149-161.
- [29] Metin Akay. *detection and estimation methods for biomedical signals*. Academic Press, 1996.
- [30] Dempster AP and Laird NM and Rubin DB. Maximum likelihood from incomplete data via the em algorithm. *Journal of the Royal Statistical Society*, B39:1–38, 1977.
- [31] Schmidlin P. Quantitative evaluation and imaging of function using pattern recognition methods. *Phys med Biol*, 24:385–395, 1979.
- [32] Fraley C and Raftery A. Model-based methods of classification: Using the mclust software in chemometrics. *Journal of Statistical Software*, 18:1–13, 2007.
- [33] L. Jiménez-Ángeles. *Análisis cuantitativo de la sincronía de contracción cardiaca con imágenes de ventriculografía radioisotópica en equilibrio*. Tesis de Doctorado, Universidad Autónoma Metropolitana – Iztapalapa, 2009.
- [34] Mann HB and Whitney DR. On a test of whether one of two random variables is stochastically larger than the other. *Annals of Mathematical Statistics*, 18:50–60, 1947.

[35] Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, and et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med*, 352:1539–1549, 2005.

[36] Catey Bunce. Correlation, Agreement, and Bland–Altman Analysis: Statistical Analysis of Method Comparison Studies. *American Journal of Ophthalmology*, Volume 148, Issue 1, July 2009, Pages 4-6