



UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE CIENCIAS
POSTGRADO EN FÍSICA MÉDICA



TRABAJO DE GRADO

**CUANTIFICACIÓN DE PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS UTILIZANDO
IMÁGENES DE RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR REALZADAS POR
CONTRASTE DINÁMICO EN PRÓSTATA MEDIANTE UNA VARIACIÓN DEL
MÉTODO DE PRONY.**

Lic. Jhonalbert Aponte
Tutor: Dr. Miguel Martin-Landrove

Caracas, noviembre de 2016



UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE CIENCIAS
COMISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

Comisión de
Estudios de
Postgrado



VEREDICTO

Quienes suscriben, miembros del jurado designado por el Consejo de la Facultad de Ciencias de la Universidad Central de Venezuela, para examinar el Trabajo de Grado presentado por: JHONALBERT APONTE ARCILA, Cédula de identidad N° 18029149, bajo el título "CUANTIFICACIÓN DE PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS UTILIZANDO IMÁGENES DE RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR REALIZADAS POR CONTRASTE DINÁMICO EN PRÓSTATA, MEDIANTE UNA VARIACIÓN DEL MÉTODO DE PRONY", a fin de cumplir con el requisito legal para optar al grado académico de **MAGISTER SCIENTIARUM, MENCIÓN FÍSICA MÉDICA**, dejan constancia de lo siguiente:

1.- Leído como fue dicho trabajo por cada uno de los miembros del jurado, se fijó el día 06 de MARZO de 2017 a las 3:00 P.M, para que el autor lo defendiera en forma pública, lo que éste hizo en Sala del Centro de Computación, mediante un resumen oral de su contenido, luego de lo cual **respondió satisfactoriamente** a las preguntas que le fueron formuladas por el jurado, todo ello conforme con lo dispuesto en el Reglamento de Estudios de Postgrado.

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

Para dar este veredicto, el jurado estimó que el trabajo examinado representa un aporte en el análisis cualitativo y cuantitativo de imágenes de resonancia magnética con contraste dinámico para lesiones cancerosas en próstata, mediante el desarrollo de un software que permite, de manera amigable, la evaluación de los parámetros presentes en los modelos utilizados.

En fe de lo cual se levanta la presente ACTA, a los 06 días del mes de Marzo del año 2017, conforme a lo dispuesto en el Reglamento de Estudios de Postgrado, actuó como Coordinador del jurado el **Dr. Miguel Martín Landrove (UCV)**.

Dr. Wuilian Torres
C.I. 3814120
FII

M.Sc. Iván Escalona
C.I. 2979202
UCV

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

ep. 06/03/2017

Página 1



Dedicatoria

*Nadie muere del todo mientras permanezca en el recuerdo de otros.
A mis abuelas Juliana y Herminia, y mi tío Noel*

Agradecimientos

Este trabajo no habría sido posible sin el apoyo y el estímulo de varias personas:

Principalmente, quisiera agradecer a mi tutor, el Prof. Miguel Martín-Landrove, por su orientación profesional, apoyo y por su tiempo. El prof. Miguel ha sido generosamente servicial al asesorarme en las diferentes etapas del trabajo, también por facilitarme el acceso a información relevante para alcanzar los objetivos de este trabajo.

Quisiera agradecer a la M.Sc. Ana Rosa Quintero, quien ha sido mi mentora en el mundo de la Física Médica, por sus consejos, enseñanzas y por la confianza depositada en mi a lo largo de mi formación profesional.

Debo agradecer a Rixy Plata, Nathaly Lajo y Álvaro Ruiz por su gran apoyo durante todo mi el recorrido en la maestría; al igual que al Prof. Franklyn Reggio no solo por sus enseñanzas sino también por su amistad.

Agradezco también a mis padres, hermanos y resto de familiares, por su estímulo, apoyo y por creer en mi.

Finalmente, agradezco al creador, el cual yo llamo Dios, por proveerme de todas las herramientas necesarias para escribir estas palabras y permitirme ser quien soy.

Índice general

Agradecimientos	3
1. Resumen	14
2. Introducción	16
3. Justificación	18
4. Marco Teórico	20
4.1. Bases física de la Resonancia Magnética Nuclear	20
4.1.1. Interacción del núcleo atómico con un campo magnético estático	20
4.1.2. Interacción de un núcleo atómico con una radiofrecuencia . . .	21
4.1.3. Inducción de una señal de resonancia magnética en una bobina	21
4.1.4. Procesos de Relajación T1 y T2	21
4.1.5. Tiempos de Relajación para materiales biológicos	22
4.1.6. Secuencia de pulsos	23
4.1.7. Decaimiento de libre inducción	23
4.1.8. Espin-Eco	24
4.2. Agentes de contraste	25
4.3. Resonancia magnética nuclear realizada por contraste dinámico	28
4.3.1. Fisiología del realce del contraste	28
4.3.2. Imágenes dinámicas de RMN	29
4.3.3. Técnicas de adquisición de las imágenes dinámicas	30
4.3.4. DCE-MRI en Cáncer de Próstata	31
4.4. Farmacocinética	34

4.4.1. Modelo de un compartimiento	36
4.4.2. Modelo abierto bicompartimental	37
4.4.3. Modelo de Brix	39
4.4.4. Modelo de Tofts	41
4.5. Método de los tres puntos temporales	43
4.6. Método de Prony Modificado	44
5. Objetivos	49
6. Metodología	50
6.1. Selección de Pacientes	50
6.2. Implementación del Software	50
6.2.1. Región de Interés	52
6.2.2. Registro Unimodal	53
6.2.3. Análisis Cualitativo	54
6.2.4. Análisis Cuantitativo	56
6.2.5. Análisis sobre Maniquí Virtual	56
6.2.6. Interfaz Gráfica de Usuario	57
7. Resultados	60
7.1. Análisis General sobre Maniquí Virtual	60
7.1.1. Resultados Cualitativos	60
7.1.2. Resultados Cuantitativos	61
7.1.3. Método de Prony vs. Ajuste por Mínimos Cuadrados	63
7.2. Resultados Cualitativos	64
7.3. Resultados Cuantitativos	71
7.4. Resultados Cualitativos-Cuantitativos	77
8. Discusiones	102
9. Conclusiones	106
Bibliografía	107

A. Manual de Usuario	110
A.1. Introducción	110
A.2. Funciones Básicas	111
B. Código Fuente Implementado	115

Índice de figuras

4.1. a) Intensidad de la concentración del agente de contraste en una RMN. b) Distribución del agente de contraste entre el espacio vascular y el espacio extravascular extracelular.[2]	30
4.2. La angiogénesis inicia con células tumorales cancerígenas que liberan molécula promotoras angiogénicas para la producción de nuevos vasos.[2]	33
4.3. Compartimientos implicados en la distribución del agente de contraste que se representa en la imagen como pequeñas estrellas. El espacio extracelular extravascular es aquel donde se encuentran las células, mientras que el espacio vascular es aquel por donde circula el flujo de sangre.	34
4.4. Ilustración esquemática del modelo de Brix	39
4.5. Ilustración esquemática del modelo de Tofts	41
4.6. Esquema del código de colores para interpretar la intensidad y tono del color de las imágenes evaluadas mediante 3tp para una serie [8]	44
6.1. Realización de la delimitación total de la próstata para su posterior análisis	53
6.2. Ejemplo (con valores no reales) del tipo de estructura en el que se organizan las imágenes para su posterior análisis	55
6.3. Mapa de colores de la gráfica k_{el} vs. k_{ep} corresponde a $0.003 \leq k_{ep} \leq 0,3$ y $2,6 \times 10^{-5} \leq k_{el} \leq 2,6 \times 10^{-3}$ para el modelo de Brix	56
6.4. Interfaz Gráfica de Usuario	58
7.1. Aplicación del método de los tres puntos en el maniquí Virtual	61
7.2. Selección de un vóxel para ser analizado	62

7.3. Ajuste realizado en región de interés obteniendo los parámetros ajustados $k_{ep} = 0,0381417min^{-1}$ y $k_{el} = 0,0541372min^{-1}$ para el maniquí virtual. ?? Gráfico Concentración vs. Bloque temporal, ?? ajuste de datos. La curva azul y los asteriscos rojos representan la data experimental y la data ajustada, respectivamente.	62
7.4. Distribución de parámetros k_{el} y k_{ep} para maniquí. 7.4a Realizado mediante método de Prony, 7.4b realizado mediante ajuste de mínimos cuadrados.	63
7.5. Graficas de k_{el} vs. k_{el} y k_{ep} vs. k_{ep} para las tres diferentes clasificaciones obtenidos mediante método de Prony vs. ajuste por mínimos cuadrados	64
7.6. Aplicación del método de los tres puntos. La imagen (b) muestra la superposición de la imagen clasificada con la imagen original para el paciente $N^{\circ}1$	65
7.7. Aplicación del método de los tres puntos. La imagen (b) muestra la superposición de la imagen clasificada con la imagen original para el paciente $N^{\circ}2$	65
7.8. Aplicación del método de los tres puntos. La imagen (b) muestra la superposición de la imagen clasificada con la imagen original para el paciente $N^{\circ}3$	66
7.9. Aplicación del método de los tres puntos. La imagen (b) muestra la superposición de la imagen clasificada con la imagen original para el paciente $N^{\circ}4$	67
7.10. Aplicación del método de los tres puntos. La imagen (b) muestra la superposición de la imagen clasificada con la imagen original para el paciente $N^{\circ}5$	67
7.11. Aplicación del método de los tres puntos. La imagen (b) muestra la superposición de la imagen clasificada con la imagen original para el paciente $N^{\circ}6$	68
7.12. Aplicación del método de los tres puntos. La imagen (b) muestra la superposición de la imagen clasificada con la imagen original para el paciente $N^{\circ}7$	69

7.13. Aplicación del método de los tres puntos. La imagen (b) muestra la superposición de la imagen clasificada con la imagen original para el paciente $N^{\circ}8$	69
7.14. Aplicación del método de los tres puntos. La imagen (b) muestra la superposición de la imagen clasificada con la imagen original para el paciente $N^{\circ}9$	70
7.15. Aplicación del método de los tres puntos. La imagen (b) muestra la superposición de la imagen clasificada con la imagen original para el paciente $N^{\circ}10$	71
7.16. Selección de un voxel para ser analizado	72
7.17. Ajuste realizado en región de interés obteniendo los parámetros ajustados $k_{ep} = 0,07028min^{-1}$ y $k_{el} = 0,5455min^{-1}$ para el paciente $N^{\circ}1$. 7.17a Gráfico Concentración Vs. Bloque temporal, 7.17b ajuste de datos. La curva azul y los asteriscos rojos representan la data experimental y la data ajustada, respectivamente.	72
7.18. Ajuste realizado en región de interés obteniendo los parámetros ajustados $k_{ep} = 0,039156min^{-1}$ y $k_{el} = 0,304767min^{-1}$ para el paciente $N^{\circ}2$. 7.18a Gráfico Concentración Vs. Bloque temporal, 7.18b ajuste de datos. La curva azul y los asteriscos rojos representan la data experimental y la data ajustada, respectivamente.	73
7.19. Ajuste realizado en región de interés obteniendo los parámetros ajustados $k_{ep} = 0,0177499min^{-1}$ y $k_{el} = 0,111683min^{-1}$ para el paciente $N^{\circ}3$. 7.19a Gráfico Concentración Vs. Bloque temporal, 7.19b ajuste de datos. La curva azul y los asteriscos rojos representan la data experimental y la data ajustada, respectivamente.	73
7.20. Ajuste realizado en región de interés obteniendo los parámetros ajustados $k_{ep} = 0,0684399min^{-1}$ y $k_{el} = 0,459786min^{-1}$ para el paciente $N^{\circ}4$. 7.20a Gráfico Concentración Vs. Bloque temporal, 7.20b ajuste de datos. La curva azul y los asteriscos rojos representan la data experimental y la data ajustada, respectivamente.	74

7.21. Ajuste realizado en región de interés obteniendo los parámetros ajustados $k_{ep} = 0,007893min^{-1}$ y $k_{el} = 0,0955586min^{-1}$ para el paciente N°5. 7.21a Gráfico Concentración Vs. Bloque temporal, 7.21b ajuste de datos. La curva azul y los asteriscos rojos representan la data experimental y la data ajustada, respectivamente.	74
7.22. Ajuste realizado en región de interés obteniendo los parámetros ajustados $k_{ep} = 0,09287min^{-1}$ y $k_{el} = 0,150185min^{-1}$ para el paciente N°6. 7.22a Gráfico Concentración Vs. Bloque temporal, 7.22b ajuste de datos. La curva azul y los asteriscos rojos representan la data experimental y la data ajustada, respectivamente.	75
7.23. Ajuste realizado en región de interés obteniendo los parámetros ajustados $k_{ep} = 0,076309min^{-1}$ y $k_{el} = 0,366001min^{-1}$ para el paciente N°7. 7.23a Gráfico Concentración Vs. Bloque temporal, 7.23b ajuste de datos. La curva azul y los asteriscos rojos representan la data experimental y la data ajustada, respectivamente.	75
7.24. Ajuste realizado en región de interés obteniendo los parámetros ajustados $k_{ep} = 0,039156min^{-1}$ y $k_{el} = 0,304767min^{-1}$ para el paciente N°8. 7.24a Gráfico Concentración Vs. Bloque temporal, 7.24b ajuste de datos. La curva azul y los asteriscos rojos representan la data experimental y la data ajustada, respectivamente.	76
7.25. Ajuste realizado en región de interés obteniendo los parámetros ajustados $k_{ep} = 0,0438183min^{-1}$ y $k_{el} = 0,110407min^{-1}$ para el paciente N°9. 7.25a Gráfico Concentración Vs. Bloque temporal, 7.25b ajuste de datos. La curva azul y los asteriscos rojos representan la data experimental y la data ajustada, respectivamente.	76
7.26. Ajuste realizado en región de interés obteniendo los parámetros ajustados $k_{ep} = 0,015626min^{-1}$ y $k_{el} = 0,376002min^{-1}$ para el paciente N°10. 7.26a Gráfico Concentración Vs. Bloque temporal, 7.26b ajuste de datos. La curva azul y los asteriscos rojos representan la data experimental y la data ajustada, respectivamente.	77
7.27. Distribución de parámetros k_{el} y k_{ep} para paciente N°1	78
7.28. Distribución de parámetros k_{el} y k_{ep} para paciente N°2	79

7.29. Distribución de parámetros k_{el} y k_{ep} para paciente $N^{\circ}3$	80
7.30. Distribución de parámetros k_{el} y k_{ep} para paciente $N^{\circ}4$	81
7.31. Distribución de parámetros k_{el} y k_{ep} para paciente $N^{\circ}5$	82
7.32. Distribución de parámetros k_{el} y k_{ep} para paciente $N^{\circ}6$	83
7.33. Distribución de parámetros k_{el} y k_{ep} para paciente $N^{\circ}7$	84
7.34. Distribución de parámetros k_{el} y k_{ep} para paciente $N^{\circ}8$	85
7.35. Distribución de parámetros k_{el} y k_{ep} para paciente $N^{\circ}9$	86
7.36. Distribución de parámetros k_{el} y k_{ep} para paciente $N^{\circ}10$	87
7.37. Histogramas de parámetros k_{el} y k_{ep} para las diferentes clases, para el paciente $N^{\circ}1$	88
7.38. Histogramas de parámetros k_{el} y k_{ep} para las diferentes clases, para el paciente $N^{\circ}2$	89
7.39. Histogramas de parámetros k_{el} y k_{ep} para las diferentes clases, para el paciente $N^{\circ}3$	90
7.40. Histogramas de parámetros k_{el} y k_{ep} para las diferentes clases, para el paciente $N^{\circ}4$	91
7.41. Histogramas de parámetros k_{el} y k_{ep} para las diferentes clases, para el paciente $N^{\circ}5$	92
7.42. Histogramas de parámetros k_{el} y k_{ep} para las diferentes clases, para el paciente $N^{\circ}6$	93
7.43. Histogramas de parámetros k_{el} y k_{ep} para las diferentes clases, para el paciente $N^{\circ}7$	94
7.44. Histogramas de parámetros k_{el} y k_{ep} para las diferentes clases, para el paciente $N^{\circ}8$	95
7.45. Histogramas de parámetros k_{el} y k_{ep} para las diferentes clases, para el paciente $N^{\circ}9$	96
7.46. Histogramas de parámetros k_{el} y k_{ep} para las diferentes clases, para el paciente $N^{\circ}10$	97
A.1. Interfaz Gráfica de Usuario desarrollada. Se muestra acompañado por números las funciones básicas del programa para ser explicado a con- tinuación.	111

A.2. Ventana para revisar el registro realizado. La imagen de la izquierda representa el volumen objetivo mientras que la imagen de la derecha representa el volumen en el que se realizaron las traslaciones y rotaciones	112
A.3. Se muestra en líneas punteadas el contorno realizado en el borde de la próstata	113
A.4. Grafica concentración vs. tiempo para una región seleccionada dentro del volumen a estudiar.	113

Índice de cuadros

6.1. Diagnóstico de pacientes analizados en el presente trabajo	51
6.2. parámetros de realización de los estudios de DCE-MRI utilizados en el presente trabajo	52
7.1. Valores medios, moda, desviación estandar y curtosis para los diferentes datos de k_{el} y k_{ep} clasificados como para el paciente $N^{\circ}1$	98
7.2. Valores medios, moda, desviación estandar y curtosis para los diferentes datos de k_{el} y k_{ep} clasificados como para el paciente $N^{\circ}2$	98
7.3. Valores medios, moda, desviación estandar y curtosis de las distribuciones de k_{el} y k_{ep} para las diferentes clases en el paciente $N^{\circ}3$	99
7.4. Valores medios, moda, desviación estandar y curtosis de las distribuciones de k_{el} y k_{ep} para las diferentes clases en el paciente $N^{\circ}4$	99
7.5. Valores medios, moda, desviación estandar y curtosis de las distribuciones de k_{el} y k_{ep} para las diferentes clases en el paciente $N^{\circ}5$	99
7.6. Valores medios, moda, desviación estandar y curtosis de las distribuciones de k_{el} y k_{ep} para las diferentes clases en el paciente $N^{\circ}6$	100
7.7. Valores medios, moda, desviación estandar y curtosis de las distribuciones de k_{el} y k_{ep} para las diferentes clases en el paciente $N^{\circ}7$	100
7.8. Valores medios, moda, desviación estandar y curtosis de las distribuciones de k_{el} y k_{ep} para las diferentes clases en el paciente $N^{\circ}8$	100
7.9. Valores medios, moda, desviación estandar y curtosis de las distribuciones de k_{el} y k_{ep} para las diferentes clases en el paciente $N^{\circ}9$	101
7.10. Valores medios, moda, desviación estandar y curtosis para los diferentes datos de k_{el} y k_{ep} clasificados como para el paciente $N^{\circ}10$	101

1

Resumen

La angiogénesis es imprescindible para diseminación del cáncer. Varios estudios en modelos transgénicos que reproducen las distintas etapas histológicas del tumor sugieren que la adquisición del fenotipo angiogénico ocurre tempranamente en la progresión del tumor. Aunque las células del tumor inducen la formación de los vasos sanguíneos en un proceso que se asemeja al angiogénesis normal, la estructura de los vasos del tumor es anormal. Encontrar regiones en algunos tejidos con similares patrones de perfusión provee de información relacionada con la angiogénesis. Este tipo de información puede ser obtenida mediante estudios de Resonancia Magnética Nuclear, debido a los avances en las secuencias y la mejora en los agentes de contraste; en el que realiza la perfusión de un agente de contraste en el paciente y se adquieren imágenes a medida que se suministra dicho contraste. Este estudio se conoce como Resonancia Magnética Nuclear Realizado por Contraste Dinámico (DCE-MRI, por sus siglas en Inglés).

Mediante DCE-MRI, los tumores pueden ser caracterizados en cuanto a su fisiología microvascular y estado de angiogénesis. El presente trabajo se enfoca en estudios de DCE-MRI para describir la fisiología microambiental de tumores por medio de la cuantificación de parámetros que este relacionados con las propiedades de su entorno.

Utilizando toda la data de estos estudios, se aplicó un modelo farmacocinético bicompartimental (modelo de Brix) para analizar las curvas de concentración-tiempo de un agente de contraste para estimar como es el realce y la eliminación de dicho

agente. También se hizo uso de un método de análisis cualitativo que caracteriza la heterogeneidad del tumor en términos de su permeabilidad, tan solo utilizando tres puntos temporales (método de los tres puntos temporales). El presente trabajo tiene la intención de cuantificar los estudios de DCE-MRI de Cáncer de Próstata utilizando en modelo de Brix y combinar esta información con el método de los tres puntos temporales para así obtener información relacionada con la microvascularidad de los tejidos y tener una herramienta que contribuya en el diagnóstico de cancer de próstata.

2

Introducción

Los estudios de Resonancia Magnética Nuclear Realizados por Contraste Dinámico (DCE -MRI, por sus siglas en inglés Nuclear Dynamic Contrast Enhanced Magnetic Resonance Imaging), permiten el análisis de los vasos sanguíneos generados, ya sea por inflamación o crecimiento neoplásico, entre otros [2]. Este tipo de estudios hace uso de agentes de contraste que atraviesan desde los vasos sanguíneos hasta el espacio extracelular extravascular del tejido y retornan a dichos vasos. El agente de contraste utilizado regularmente es gadolinio, ya que permite una disminución en los tiempos de relajación en los tejidos donde se deposita y por ende un aumento en el contraste en las imágenes [11]. En un estudio de DCE-MRI primero se realiza un barrido en la región a estudiar antes de la administración de contraste, luego se inyecta de manera intravenosa el gadolinio y se realizan una serie de barridos posteriores en la misma región. Al comparar los valores de tiempo de relajación T1 en cada voxel, es posible identificar vasos sanguíneos permeables y tejidos tumorales. A diferencia de la RMN convencional, que muestra imágenes estáticas, la DCE-MRI proporciona imágenes en movimiento representando la cinemática del agente de contraste en un tejido.

Los estudios de DCE-MRI por ser dinámicos ofrecen un volumen de información muy extensa que requiere ser interpretado por un radiólogo, siendo esta labor muy complicada por la enorme cantidad de data y la carga de trabajo de este especialista. Esto motiva al desarrollo de una herramienta computacional que pueda asistir al radiólogo al diagnóstico en estudios de DCE-MRI de manera más eficiente, con base

en el análisis cuantitativos de estos estudios.

La evolución temporal del agente de contraste puede ser estudiada por medio de modelos farmacocinéticos fisiológicos existentes, cuya finalidad es predecir la absorción, distribución, metabolismo y excreción de sustancias químicas o naturales en los humanos u otros organismos, pudiendo obtener algunos parámetros relacionados con las tasas de entrada, salida y transferencia del agente de contraste, y así poder cuantificar la dinámica vascular de algunos tejidos [1]. La cuantificación de estos modelos se logra por medio la resolución de ecuaciones diferenciales y de ajustes de estas funciones a las curvas de concentración en función del tiempo obtenidas.

Por otra parte, existe un método conocido como el método de los tres puntos temporales(3TP, del ingles 3-time-point), capaz de transformar las imágenes de DCE-MRI que se muestran en tonos de grises, en imágenes de colores reflejando la captación de contraste en los vasos tumorales, su distribución en el volumen intravascular del tumor y la remoción del agente de contraste. Este método requiere de la escogencia de tres puntos temporales específicos, uno antes y dos después de la inyección del agente de contraste.

En el presente trabajo se plantea la utilización de una variable del método de Prony para la determinación de algunas cantidades relacionadas con las velocidades de transferencia de las sustancias a través de los capilares en la próstata. La combinación de los resultados obtenidos mediante este método con el método de los tres puntos permite un resultado cuantitativo cualitativo.

El desarrollo de un software con esta capacidad, requiere de algunos retos técnicos incluyendo, ordenamiento del estudio de forma cronológica, corrección de los movimientos voluntarios e involuntarios en el paciente, segmentación del volumen de la próstata, clasificación de las curvas de concentración, y la cuantificación de los parámetros farmacocinéticos.

3

Justificación

A través de los estudios de DCE-MRI se puede obtener información funcional relacionada con la vascularidad de algunos tejidos. Las variaciones en la estructura microvascular y la fisiopatología dan lugar a patrones que proveen información sobre las características de la región sometida a estudio. Estos patrones pueden ser muy diferentes para tejidos sanos y con alguna patología, permitiendo ser una herramienta promisoría para el diagnóstico del cáncer y para el monitoreo de la respuesta de tumores a tratamientos entre otras cosas.

Actualmente se considera la resonancia magnética multiparamétrica (mpMRI) como un excelente estudio para la identificación de tumores prostáticos. Dentro de estos estudios se encuentra el sistema PI-RADS (por sus siglas en inglés, *Prostate Imaging Reporting and Data System*), siendo un estándar para el reporte y análisis de estudios de próstata, basado en la puntuación para cada lesión evaluada en diferentes secuencias de mpMRI, consistiendo de MRI ponderadas en T2, difusión por resonancia magnética, DCE-MRI y espectroscopía. A los estudios de DCE-MRI dentro de puntaje PI-RADS se le da poca importancia, probablemente por lo complejo que puede ser su análisis. Con una herramienta de asistencia al radiólogo por medio de cantidades que brinden información referente a un tejido o región podría mejorar el diagnóstico de los estudios de DCE-MRI, aumentar su utilidad clínica e impacto.

La tendencia actual en los estudios imagenológicos es la generación de biomarcadores, siendo estas características extraídas de las imágenes adquiridas, pueden medirse de forma objetiva y que se comporta como un indicador de un proceso

biológico normal, una enfermedad o una respuesta a una intervención terapéutica. Para el presente trabajo, los marcadores a determinar serían parámetros farmacocinéticos, que son cantidades relacionadas con la permeabilidad y perfusión de tejidos a través de los vasos sanguíneos. Estos parámetros serán obtenidos por medio de la data extraída de los estudios de DCE-MRI.

4

Marco Teórico

4.1. Bases física de la Resonancia Magnética Nuclear

La Resonancia Magnética Nuclear (RMN), es una técnica no invasiva que utiliza las señales provenientes de los núcleos de átomos de hidrógeno al alinearlos en un campo magnético constante para posteriormente perturbar dicho alineamiento con el fin de obtener información sobre alguna estructura o cuerpo a analizar.[10]

4.1.1. Interacción del núcleo atómico con un campo magnético estático

En la interpretación clásica del comportamiento del momento magnético nuclear usando núcleos de hidrógeno (un protón) como modelo, cada protón puede ser visto como un pequeño imán con un momento magnético. En una muestra de un material constituido por átomos de hidrógeno, los momentos magnéticos individuales de cada núcleo están orientados en direcciones aleatorias mientras no se le aplique un campo magnético externo intenso que los alinee en su dirección [26].

Adicional a esto, el momento magnético precesa alrededor del campo magnético externo. La frecuencia de precesión de un protón depende de su razón giromagnética y la intensidad del campo magnético externo. Esta relación se describe con la ecuación de Larmor [10].

4.1.2. Interacción de un núcleo atómico con una radiofrecuencia

Una propiedad de los cuerpos adicional a la rotación y precesión se conoce como nutación, siendo esta el resultado de fuerzas que rotan con la precesión del objeto. Cuando se aplica una fuerza a un objeto con momento angular, el objeto tiene a moverse en ángulo recto respecto a la fuerza, cambiando el estado de o ángulo de precesión. En la resonancia magnética de protones, la fuerza que causa la nutación es proveída por un campo magnético externo secundario que varía en el tiempo. Si se introduce en el sistema una señal con una frecuencia que coincide con la precesión de los protones en un campo magnético particular, se dice que esta en resonancia. Las frecuencias apropiadas para lograr este fenómeno se hallan en la porción de radio del espectro electromagnético.

4.1.3. Inducción de una señal de resonancia magnética en una bobina

Un campo magnético cambiante puede inducir una corriente en un aro de un cable conductor, principio conocido como la ley de Faraday o ley de inducción magnética. Aquellos protones que precesen tal que su campo magnético intercepte el plano de una bobina cercana, inducirán una corriente eléctrica en la mencionada bobina. Esta señal inducida aumenta con precesiones de momentos magnéticos en el plano perpendicular al plano de la bobina receptora. Este plano perpendicular a la bobina se conoce como plano transversal o plano “x-y” [10].

El número de momentos magnéticos precisando cerca de la bobina contribuyen con la intensidad de la señal de resonancia magnética.

4.1.4. Procesos de Relajación T1 y T2

Un proceso de relajación implica el regreso de los protones a una configuración original con el campo magnético externo cuando se extrae la señal de radiofrecuencia. Este proceso se conoce como relajación longitudinal o espin-red, caracterizado por una constante temporal T1. Al interactuar los protones con su alrededor se produce

un desprendimiento de energía llevándolos a una configuración donde su estado de energía sea el menor. Otro proceso de relajación está relacionado con la pérdida de sincronía de precesión entre los protones. Cuando se retira del sistema la señal de radiofrecuencia, los protones interactúan entre sí por medio de colisiones aleatorias llevando la fase del sistema a un estado aleatorio, esto produce la disminución de la magnetización ponderada debido a que algunos momentos magnéticos se cancelan con otros. Este proceso se llama relajación transversal o espín-espín y es caracterizada por la constante temporal T2.

Los procesos de relajación transversal y longitudinal ocurren al mismo tiempo. La relajación transversal es más corta que la longitudinal, ya que los momentos magnéticos se desfazan más rápido de lo que se mueven para alinearse con el campo magnético externo [10]. La relajación se caracteriza por un comportamiento exponencial.

La influencia de parámetros de relajación en la señal de Resonancia magnética es uno de los pilares en las diferencias de contraste en una imagen generada mediante resonancia magnética. El contraste está influenciado por las diferencias en los parámetros de relajación T1 y T2, y en la densidad nuclear de espín, $N(H)$ (número de espines por centímetro cúbico)[7].

4.1.5. Tiempos de Relajación para materiales biológicos

Los materiales biológicos pueden ser caracterizados en cierto grado por sus valores de T1 y T2. Una teoría importante del movimiento molecular en la relajación fue propuesta por Bloembergen y otros. Dicha teoría formula que las moléculas en los líquidos y los semisólidos tienen libertad para rotar. La tasa de rotación se conoce como la frecuencia rotacional y el inverso se conoce como tiempo de correlación. Las moléculas que rotan más lentamente tienen mayor probabilidad de interactuar con sus vecinos y la relajación ocurre más rápidamente y la constante de relajación es más pequeña. Las moléculas que rotan a la frecuencia de Larmor maximizan su tasa de interacción con el entorno. Así, un material con un tiempo de correlación que coincida con el inverso de la frecuencia de Larmor usado para la resonancia magnética tendrán un tiempo T1 pequeño. Los materiales que grandes tiempos de correlación tendrán un T1 grande. T1 depende de la frecuencia de Larmor y aumenta

con la intensidad del campo magnético, T2 es relativamente infectado por cambios en la frecuencia de resonancia y a su vez es independiente de la intensidad del campo magnético. Los movimientos térmicos son rápidos en líquidos puros como el agua, por lo tanto, el tiempo de correlación se encuentra usualmente por debajo del valor de resonancia, T1 es mayor en agua que en materiales viscosos. De igual forma, T1 en sólidos o proteínas anhidras es generalmente mayor debido a que el movimiento térmico es reducido y el tiempo de correlación es muy largo para interacciones de resonancia. Debido a la relación inversa entre T2 y el tiempo de correlación, los líquidos suelen tener T2s mayores y los sólidos menores[14].

4.1.6. Secuencia de pulsos

Las imágenes requieren la aplicación de pulsos de radiofrecuencias para una muestra tal que las señales coherentes pueden ser obtenidas por una bobina receptora muy cercana a la muestra. Estos pulsos son aplicados en secuencias específicas para producir señales de resonancia magnética que proporciona información acerca de la muestra. La función de estas radiofrecuencias es nutar el vector del paquete de magnetización a un cierto ángulo respecto del campo magnético externo[12].

4.1.7. Decaimiento de libre inducción

El decaimiento por libre inducción es la secuencia de pulsos más sencilla, donde la magnetización es nutada noventa grados para orientar el plano de precesión de tal manera que quede perpendicular a las bobinas receptoras, además de establecer la coherencia de fase en la muestra. Apenas se aplica el pulso de noventa grados, la señal es recibida por la bobina. Si se aplica otro pulso de decaimiento de libre inducción, la magnitud de la señal resultante depende de lo “relajado” que ha estado la muestra desde el último pulso.

Existen dos desventajas al usar estos pulsos. Principalmente, es difícil detectar la señal inmediatamente luego de transmitir el pulso de 90 grados, ya que el pulso de transmisión es ordenes de magnitud mayor que el pulso a recibir. Además, la antena receptora se satura con el pulso transmitido, por lo que hay que esperar cierto tiempo para que la antena pueda responder.

La segunda desventaja es que los tiempo de relajación T2 de un tejido de interés usualmente es enmascarado por otro fenómeno que tiene el mismo efecto en la señal. Las inhomogeneidades del campo magnético producen variación en la frecuencia de precesión dentro de la muestra. Estas variaciones son indistinguibles del verdadero decaimiento de T2[10].

4.1.8. Espin-Eco

La secuencia de pulsos de espin-eco comienza con un pulso de radiofrecuencia que nuta con la magnetización a algún ángulo. Luego de la aplicación del pulso, cada espin por individual está en fase.

Para remover el efecto de las inhomogeneidades, un pulso de refase de ciento ochenta grados puede ser aplicado un cierto tiempo T después del pulso inicial de radiofrecuencia. cuando el primer pulso inicial produce una nutación en el eje x, por ejemplo, el pulso de repase la produce en el eje y. El efecto del pulso de refase es producir es tomar los espines que precesan más rápido y llevarlos detrás de los espines para que roten a la tasa de precesión promedio. Lo mismo ocurre para espines que rotan más lentamente, solo que son llevados hacia adelante a la tasa de precesión media. Al hacer esto, se dice que los espines están en fase.

Si el desfase progresa por un tiempo T después del pulso de radiofrecuencia, se necesita un tiempo T luego de la aplicación del pulso de repase para que esta ocurra. Cuando ocurre la refase, la señal se hace más fuerte ya que se remueve el efecto por inhomogeneidades del campo magnético. El tiempo después de ocurrir el momento exacto de desfase luego del pulso inicial de radiofrecuencia se refiere como tiempo de eco, y es igual a 2T. La secuencia completa se repite en un tiempo TR luego del primer pulso de noventa grados.

La señal medida, S , en cada posición de un volumen de interés en una imagen de RMN para una secuencia de Espin-Eco convencional está descrita por:

$$S = \kappa \rho e^{-\frac{TE}{T_2}} [1 - e^{-\frac{TR}{T_1}}] \quad (4.1)$$

Siendo ρ la densidad protónica, TE es el tiempo de eco, TR es el tiempo de repetición de la secuencia, y κ una constante arbitraria.

4.2. Agentes de contraste

Algunos estudios de Resonancia Magnética utilizan agentes de contraste, el cual se administra dentro del torrente sanguíneo para identificar lesiones sospechosas que no son detectables en estudios convencionales. Tanto las lesiones malignas como algunas condiciones benignas, muestran un realce en el contraste luego de la inyección del agente de contraste, el cual está relacionado principalmente con la angiogénesis (crecimiento de nuevos vasos sanguíneos) alrededor del tejido maligno el cuál acelera la afluencia de sangre y por lo tanto el flujo del agente de contraste alrededor del tejido. Por otra parte, los nuevos vasos relacionados con la angiogénesis tienen un revestimiento endotelial con fugas, el cual aumenta el flujo de material de contraste en el compartimiento extracelular en la periferia del tumor[16]. Existen tres tipos de materiales con propiedades magnéticas: paramagnéticos, diamagnéticos y ferromagnéticos. Los agentes de contraste paramagnéticos contienen electrones desapareados. Ellos desarrollan sus propios campos magnéticos volteándose a una fracción de la frecuencia de Larmor. Una interacción entre los electrones desapareados y los núcleos precesantes aumenta la tasa de relajación de los protones vecinos, y la presencia de variaciones en el campo magnético producidas por el agente paramagnético aumenta en desfase. De esta forma, los tiempos de relajación T1 y T2 se ven disminuidos.

Los agentes de contraste paramagnéticos no son vistos en las imágenes directamente; es su presencia la que altera la imagen. Uno de los agentes paramagnéticos más utilizados es el gadolinio con ácido dietilentríamina pentaacético (Gd-DTPA) como agente quelante.

Los materiales ferromagnéticos desarrollan polarización magnética en la presencia de un campo magnético aplicado. El ferromagnetismo es un fenómeno en el que cientos de miles de átomos formados de varios electrones desapareados se agrupan en dominios. Como se requiere una gran cantidad de átomos agrupados para que ocurra el ferromagnetismo, no pueden existir agentes de contraste de este tipo como soluciones de iones metálicos. Están dados en forma de compuestos como óxidos de hierro. Estos agentes disminuyen selectivamente el tiempo de relajación T2 y causan una disminución de las señales de Resonancia magnética en pulsos de secuencias convencionales, es decir, los agentes de contraste ferromagnéticos proveen un contraste

negativo.

Los agentes diamagnéticos, todos los electrones se encuentran apareados, de esta forma, las interacciones con campos externos son minimizadas. Como aproximadamente 99% del tejido biológico es diamagnético, existe poco interés en el desarrollo de agentes de contraste de este tipo [10].

Agentes de contraste manufacturados típicamente para incluir un ión paramagnético como gadolinio, puede ser administrado en haras de mejorar el contraste en un estudio convencional. Además, el uso de un agente de contraste provee información funcional cuando se emplea como un trazador y su distribución en el cuerpo es evaluada frecuentemente haciendo uso de imágenes dinámicas [2]. En una señal de RM no se observa directamente el agente de contraste, sino el efecto que este produce indirectamente. El agente de contraste cataliza la relajación de los protones. Este proceso puede ser visto como un enlace químico transiente entre los protones del agua y el ión paramagnético. El grado de mejoramiento de la señal, la relaxitividad de los iones, puede ser relacionado con el número de enlaces que se forman y la escala de tiempo en el que este fenómeno ocurre. La concentración de los agentes de contraste puede ser predecida por la ecuación de Solomon-Bloembergen.

$$\frac{1}{T_1} = \frac{1}{T_{1_0}} + r_1[Gd] \quad (4.2)$$

$$\frac{1}{T_2} = \frac{1}{T_{2_0}} + r_2[Gd] \quad (4.3)$$

Donde r_1 y r_2 son las constantes de relaxitividad espín-red y espín-espín respectivamente, y T_{1_0} y T_{2_0} son las constantes de relaxitividad espín-red y espín-espín respectivamente en ausencia de material de contraste. Debido a que la concentración de los iones de Gd son directamente proporcional a $\frac{1}{T_1}$, una serie de mediciones de T_1 de un tejido con cierta una distribución de agente de contraste dentro de el, podría en principio ser utilizado para monitorear los cambios en la concentración de agentes de contraste.

La expresión relacionada con la intensidad e contraste 4.1, en un tejido en presencia de un medio de contraste (CM) queda de la siguiente forma:

$$S_{CM} = \kappa \rho e^{-\frac{TE}{T_2}} e^{-TEr_2 C_{CM}} [1 - e^{-\frac{TR}{T_{1_0}}} e^{-TRr_1 C_{CM}}] \quad (4.4)$$

Para garantizar una buena resolución temporal y una relación señal ruido aceptable, los parámetros TE y TR deben ser muy cortos, tal que $TRr_1[Gd] \ll 1$ y $TEr_2[Gd] \ll 1$. Al aproximar, se tiene que:

$$\begin{aligned} e^{-TRr_1[Gd]} &\approx 1 - TRr_1[Gd] \\ e^{-TEr_2[Gd]} &\approx 1 - TEr_2[Gd] \end{aligned}$$

La ecuación (4.4) se puede reescribir de la forma $S_C M = S(1 + F[Gd])$. Donde F es una función multidimensional que depende de TR , TE , $T1_0$, $T2_0$, r_1 y r_2

Existen diferencias substanciales en los tejidos humanos relacionados con las tasas de relajación $T1$ y $T2$, y la densidad protónica. Con ciertas características establecidas, por ejemplo, intensidad del campo, geometría de las bobinas receptoras, se puede escoger algunos parámetros como el tiempo de repetición, tiempo de eco, ángulo de giro, tal que maximice el contraste entre dos materiales. Debido a la naturaleza de las señales de RMN, donde la intensidad de la señal se ve alterada por varios parámetros, los valores absolutos de las señales medidas no son comparables. Es por eso que se relacionan las intensidades de las señales postcontraste con las intensidades precontraste para obtener la intensidad relativa.

$$S_r = \frac{S_{Gd} - S_0}{S_0} \quad (4.5)$$

Donde S_0 y S_{Gd} son las señales precontraste y postcontraste, respectivamente.

Combinando las ecuaciones (4.5) y (4.2), y sabiendo que $S = \kappa(1/e^{-\frac{TR}{T1}})$, obtenemos que la concentración del agente de contraste para un vóxel en un tiempo t se puede obtener como:

$$C(t) = \frac{-1}{TRr_1} \ln[1 + S_r(t)(1 - e^{-\frac{TR}{T1_0}})] \quad (4.6)$$

4.3. Resonancia magnética nuclear realizada por contraste dinámico

La técnica de adquisición imágenes de Resonancia Magnética Nuclear Realizadas o Mejoradas por Contraste Dinámico (DCE-MRI, por sus siglas en ingles Dynamic Contrast Enhancemt Nuclear Magnetic Resonance) utilizando un medio de contraste con poco peso moléculas se ha convertido en una herramienta clínica muy importante debido a que estudia la farmacocinética de un tejido que se sospecha como enfermo.

En las adquisición de DCE, se reúne un conjunto de imágenes ponderadas en T1 antes de la inyección de Gd, dicha adquisición ocurre varias veces luego de la inyección. La inyección del bolus de Gd puede ser lograda por medio de un inyector automático, permitiendo de esta forma administrar de forma deseada el flujo de contraste en intervalos de tiempo constantes para aumentar la calidad del estudio.[21]

A medida que el agente de contraste ingresa en la región de interés, los tiempos de relajación T1 y T2 son modificados de una forma proporcional a la acumulación del contraste. Una vez que el contraste sale del tejido, los tiempos de relajación vuelven a sus valores nativos. Si la intensidad de la señal a lo largo de toda la secuencia temporal puede ser medido, entonces se puede analizar la información por medio de algún modelo farmacocinético para obtener parámetros relacionados con la perfusión (introducción lenta y continuada de una sustancia en un organismo u órgano por vía intravenosa) y permeabilidad de los vasos, fracción de volumen tisular entre otras cosas[6].

4.3.1. Fisiología del realce del contraste

Diversos estudios de DCE han demostrado que los tumores malignos muestran niveles de realce de la señal mayores y más rápidos comparados con tejidos normales. Las características de la intensidad de la imagen reflejan rasgos de la microvascularidad del tumor que en general demostraran un incremento en la vascularidad y una permeabilidad endotelial proporcional al contraste suministrado [2]. El desarrollo de la neovascularización dentro de un tumor resulta de un proceso conocido como angiogénesis. En los tumores avasculares la nutrición celular depende de la difusión de nutrientes y materiales de desecho, esto coloca una severa limitación en el tamaño

que un tumor de este tipo puede lograr .

La morfología de la red neovascular en los tumores puede diferir significativamente de la observada en tejidos normales. La vasculatura del tumor suele ser muy heterogénea, y los capilares muy gruesos, irregulares constreñidos o dilatados, y distorsionados con torsión y curvas cerradas. Los vasos pueden ser agudos o colapsados transitoriamente, a menudo son poco diferenciado y frágiles. Las paredes de los capilares tienen numerosos aperturas, uniones interendoteliales ensanchadas, y una membrana basal discontinua o ausente. Estos defectos hacen de los capilares tumorales estructuras muy permeable.

Tales anomalías estructurales pueden aumentar la permeabilidad transcápilar. El grado de anomalía visto dentro del tumor o el lecho vascular parece depender de si la maduración estructural puede ocurrir a una velocidad suficiente para mantener en el paso con el proceso angiogénico.

Por lo tanto los tumores de crecimiento lento y relativamente benignos, como los meningiomas intracraneales tienden a mostrar una morfología vascular relativamente regular mientras que los tumores agresivos de rápido crecimiento como glioblastoma multiforme muestran algunas de la morfología vascular más desordenada vista en cualquier tejido.

Los mecanismos que subyacen a la señal mejorada vista en la RM dinámica incluyen las variaciones en el flujo sanguíneo regional, densidad de los vasos sanguíneos proporcional, las variaciones regionales en el hematocrito, la vascularización proporcional de vasos sanguíneos y las variaciones existentes en el área de la superficie de la permeabilidad de las membranas endoteliales, así como la diferencia de concentración que existe entre el plasma y espacio extracelular extravascular.

4.3.2. Imágenes dinámicas de RMN

La administración de contraste se realiza a través de la vena periférica. La técnica de inyección es de gran importancia, por lo que gran cantidad de centros utilizan sistemas de inyección automáticos para asegurar la reproducibilidad. Los protocolos de administración de contraste varían dependiendo de la técnica a utilizar. Usualmente se administra 0.1mmol/Kg de gadolinio a una tasa de 4ml/s. Es importante que el bolus de contraste sea coherente en el paso a través del cuerpo. Luego es necesario

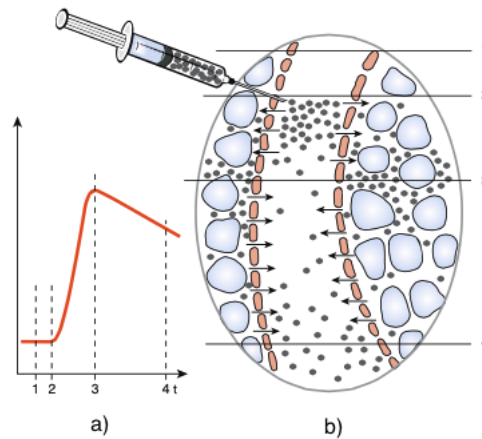


Figura 4.1: **a)** Intensidad de la concentración del agente de contraste en una RMN. **b)** Distribución del agente de contraste entre el espacio vascular y el espacio extravascular extracelular.[2]

suministrar una inyección de solución salina a la misma tasa que el bolus de contraste para drenar las venas. Típicamente entre 20 y 30 ml [2].

Antes de iniciar la secuencia de imágenes es importante realizar un barrido de localización donde se incluya el órgano a estudiar y algunos vasos sanguíneos para poder medir los cambios en la concentración del plasma a lo largo del tiempo, comúnmente referido como la función de entrada vascular o arterial. Esta función es utilizada para representar los cambios de contraste en los vasos sanguíneos dentro del tumor y permiten el cálculo de los gradientes de concentración de contraste entre la sangre y el espacio extravascular extracelular del tumor. La figura 4.1 muestra como la transferencia del agente de contraste ocurre a medida que avanza el tiempo.

Para la realización de un análisis semicuantitativo de las curvas de mejoramiento de contraste, solo se requiere de la serie de imágenes dinámicas. Ahora, si se desea realizar un análisis basado modelo farmacocinético es necesario calcular la concentración de contraste en cada imagen en la serie dinámica.

4.3.3. Técnicas de adquisición de las imágenes dinámicas

Existen dos formas de adquisición de la información obtenida por medio de los estudios dinámicos mejorados por contraste. Un método basado en la relaxitividad utiliza adquisiciones ponderadas en T1 mientras que una técnica basada en la sus-

ceptibilidad utiliza secuencias en T2.

La Resonancia magnética mejoradas por la susceptibilidad del contraste dinámico utiliza agentes de contraste que actúan cambiando el entorno magnético local alrededor de la molécula de contraste. Este efecto se extiende cierta distancia, en el orden de milímetros, dependiendo de la sensibilidad de la secuencia de adquisición de imagen utilizada. El efecto de esta secuencia será más sensitivo a pequeñas cantidades de contraste que son distribuidas a través de un gran volumen tisular. Cuando las moléculas de contraste se reúnen en un gran vaso se puede apreciar el efecto de amplificación únicamente en la periferia de dicho vaso. Este tipo de técnica es de utilidad para estudiar el flujo de sangre cerebral debido a que esta pasa a través del cerebro entre los capilares de la materia gris y blanca, siendo áreas de bajo volumen de sangre.

La Resonancia magnética mejoradas por la relaxitividad del contraste dinámico utiliza imágenes ponderadas en T1 para detectar los efectos de relaxitividad de los agentes de contraste durante la recolecta de la data dinámica. Los mecanismos de relaxitividad de contraste son fuertemente localizados en molécula de contraste, de esta forma, el efecto es visto sólo en la vecindad inmediata del contraste.

4.3.4. DCE-MRI en Cáncer de Próstata

El cáncer de próstata es el segundo cáncer más común en hombres alrededor del mundo. Dos terceras partes de los casos de próstata son diagnosticados en las regiones más desarrolladas del mundo. La incidencia varía en un amplio rango entre diferentes países probablemente como resultado de una diferencia en el número de hombres examinados. El cáncer de próstata se divide en cáncer de próstata clínicamente insignificante y significativo, dependiendo de su probabilidad de afectar la vida de un paciente. El cribado del cáncer de próstata se basa en el examen rectal digital y el análisis del antígeno prostático específico (PSA por sus siglas en ingles) en el suero sanguíneo. El PSA es muy sensible pero no específico para el cáncer de próstata ya que existen patologías benignas que pueden elevar los niveles de PSA. Las biopsias de próstata se evalúan histológicamente por la puntuación de Gleason, un factor pronóstico del cáncer de próstata, que proporciona información sobre la agresividad del tumor. Un problema con el estandar actual es que valores de PSA

elevados inevitablemente conducen a biopsias de próstata aleatorias, que podrían luego conllevar al descubrimiento de tumores incidentales o fallar a determinar lesiones significativas. La RM se convirtió en el método de elección para la detección y estadificación del cáncer de próstata en conjunto con el PSA para localizar biopsias e identificar aquellos tumores más propensos a causar la muerte si no son tratados. En su intento por estandarizar y puntuar los estudios de RM en próstata, la Sociedad Europea de Radiología Urogenital publicó un sistema de reporte y adquisición de data llamado PI-RADS (por sus siglas en inglés, *Prostate Imaging Reporting and Data System*), donde se realizan diversos estudios de RM multipropósito, como RM ponderada en T2, difusión por RM, DCE-MRI y espectroscopía.

Estudios de DCE-MRI permiten determinar características de la vascularidad del tumor de forma no invasiva, por medio de la concentración del agente de contraste, adquisición y modelaje de la data dinámica y correlación patofisiológica del estudio. El éxito del DCE-MRI depende de la habilidad de demostrar diferencias cuantitativas del comportamiento del medio de contraste en una variedad de tejidos[2].

Angiogénesis del Cancer de Próstata

La hipoxia del tumor parece ser la mejor explicación para la inducción de angiogenesis en cáncer de próstata. La hipoxia induce un factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF, por Vascular Endothelial Growth Factor), un estímulo reconocido de neoangiogenesis en tumores y un potente factor de permeabilidad en tejidos. Los andrógenos parecen regular la expresión del VEGF en células de cáncer de próstata y fibroblastos de próstata. El VEGF es necesario para la homeostasis vascular en la glándula prostática y mantiene una alta fracción de vasos sanguíneos no maduros en el cáncer de próstata.[19]

El cáncer de próstata muestra un realce más temprano y más pronunciado que el tejido que lo rodea en estudios de DCE-MRI. Este patrón de realce se piensa que se debe a la angiogenesis del tumor, siendo esto un factor dependiente de la habilidad de estimular la vecindad para la formación de vasos sanguíneos que pueden crecer dentro del tumor y proveerlo de oxígeno y nutrientes (figura 4.2). Tumores más agresivos tiene la capacidad de tener un mayor factor VEGF, como resultado aumenta el número de vasos sanguíneos con una permeabilidad mayor que los vasos sanguíneos

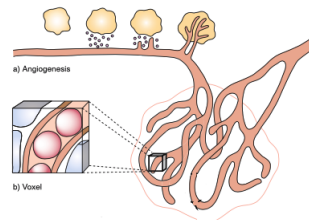


Figura 4.2: La angiogénesis inicia con células tumorales cancerígenas que liberan molécula promotoras angiogénicas para la producción de nuevos vasos.[2]

normales debido a su debil integridad. En general, los vasos sanguíneos tumorales son más permeables, más heterogéneos en tamaño y más desorganizados.

DCE -MRI de Próstata ponderado en T1

Aunque las imágenes de RMN ponderadas en T2 tienen un amplio uso para la detección y localización del cáncer de próstata antes de algún tipo de tratamiento, esta modalidad es limitada por su sensibilidad y permeabilidad insatisfactoria. Esto dio paso a la introducción de DCE MRI.

Cuando un bolus de agente de contraste paramagnético de bajo peso molecular atraviesa una red capilar, se asume que está inicialmente confinado dentro del espacio vascular. El agente de contraste subsecuentemente atraviesa al espacio extravascular extracelular a una tasa determinada por la permeabilidad de los microvasos sanguíneos, el área superficial y el flujo de sangre (figura 4.3). El medio de contraste intravascular y concentrado produce inhomogeneidades del campo magnético que realza la glándula central más que la periferia de la próstata, ambos de manera homogénea. El cáncer de próstata también se realza bajo la administración de un medio de contraste. Luego de un periodo de entre varios minutos a horas, el agente de contraste regresa al espacio vascular donde luego es eliminado. La secuencia realzada en T1 es utilizada para detectar la presencia de medio de contraste en el espacio extracelular extravascular, su volumen y también para estimar las velocidades de transferencia de mencionado agente.[24]

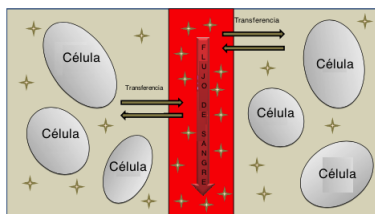


Figura 4.3: Compartimientos implicados en la distribución del agente de contraste que se representa en la imagen como pequeñas estrellas. El espacio extracelular extravascular es aquel donde se encuentran las células, mientras que el espacio vascular es aquel por donde circula el flujo de sangre.

4.4. Farmacocinética

El término farmacocinética fue acuñado por F. H. Dost, quien lo define como la ciencia del análisis cuantitativo entre el organismo y el medicamento[25]. Su objetivo consiste en estudiar la evolución temporal de las concentraciones y las cantidades de medicamento en los fluidos biológicos, tejidos y excrementos, así como su respuesta farmacológica, y construir modelos adecuados para interpretar los datos obtenidos. Según el autor, para que se pueda hablar de Farmacocinética, se precisa la aplicación de matemáticas y modelo a los datos obtenidos en los estudios de absorción, distribución, metabolismo y excreción de los medicamentos[25].

Para los procesos de absorción de drogas, la distribución y su posterior eliminación, existe una tasa que gobierna cada uno de los procesos. De acuerdo con la ley de acción de las masas, la rata de la reacción química o proceso cinético es proporcional al producto de la concentración molar de los reactantes, cada uno elevado a una potencia igual al número de moléculas de las sustancias sometidas a reacción.

$$k_0 = \frac{dC}{dt}, \quad (4.7)$$

Por lo que

$$C_t = C_0 - k \quad (4.8)$$

Para las reacciones de primer orden:

$$K_1 C_0 e^{-kt} = \frac{dC}{dt} \quad (4.9)$$

Para las reacciones de segundo orden:

$$[K(A)(B)] = \frac{dC}{dt} \quad (4.10)$$

Los procesos farmacocinéticos en su mayoría son de primer orden, aunque también existen de orden cero para algunos procesos como los de absorción. El primer orden sería para los mecanismos de transporte pasivo y orden cero para el transporte mediado por un portador. Debe ser mencionado que la cinética de la droga luego de la distribución es caracterizada por una tasa constante de primer orden. Un compartimiento en farmacocinética es una entidad que puede ser descrita por un volumen definido y una concentración de droga contenida en ese volumen el cual puede ser:

- **Compartimiento central:** incluye a la sangre y órganos altamente perfundidos y tejidos tales como corazón, cerebro, pulmones, hígado y riñones; donde la droga administrada se equilibra rápidamente.
- **Compartimiento periférico :** Este compartimiento incluye aquellos órganos que son no tan bien perfundidos tal como músculo adiposo y esquelético, y por eso la droga administrada será equilibrada más lentamente en estos órganos. La duración del efecto de la droga en el tejido blanco usualmente podría ser afectada por la redistribución de un compartimiento a otro.
- **Compartimientos especiales:** El acceso de la droga a algunas partes del cuerpo tal como el fluido cerebroespinal y el sistema nervioso central es controlada por la estructura de los capilares. También, algunas drogas tienen un acceso relativamente pobre al fluido pericardial, secreciones bronquiales y fluidos en el oído medio, haciendo el tratamiento de infecciones en esas regiones difíciles.

Un modelo Farmacocinético es un modelo creado para simular la tasa de procesos farmacocinéticos con pequeños detalles fisiológicos. Durante el desarrollo y la formulación de una forma de dosificación farmacéutica y sistemas de entrega de dosis, debe establecerse una interrelación entre estos elementos para asegurar aplicaciones clínicas de estas formas de dosificación en el cuidado del paciente.

Para la administración intramuscular y rutas subcutáneas de administración, la absorción no tiene complicaciones y existe menos variabilidad en los procesos de

absorción y por lo tanto la biodisponibilidad es óptima. Las drogas que son administradas por medio de una vía intravenosa e intraarterial no implica un proceso de absorción. El análisis de la cinética de la droga en el organismo puede ser compartimental o no compartimental. Con el compartimental se describe la distribución y eliminación de la droga y la concentración en el plasma y órganos altamente perfundidos asumiendo que los cambios en la concentración de la droga en el plasma son equivalentes con la concentración del tejido y los procesos de eliminación es lograda a través del compartimiento central. El análisis no compartimental es utilizado para identificar ciertos parámetros farmacocinéticos sin decidir en un modelo compartimental en particular.

Los modelos a estudiar a continuación sólo se aplican con la administración de una dosis única de una droga.

4.4.1. Modelo de un compartimiento

En este modelo la droga ingresa en el torrente sanguíneo, luego es seguido por la distribución de esta a través del sistema circulatorio en todos los tejidos en el organismo. La concentración del fármaco en varios órganos o los procesos de distribución de esta depende del flujo de sangre en el tejido, peso molecular de la droga, afinidad de enlace de la droga con ciertos tejidos.

La mayoría de las drogas son eliminadas a través del hígado o riñones siguiendo el metabolismo de la droga. El primer parámetro farmacocinético que se asoma en este modelo es el volumen de distribución aparente, V_D , el cual es el volumen en el que la droga se distribuye dentro del cuerpo. mientras que la constante relacionada con la tasa de eliminación, k , es el segundo parámetro farmacocinético en este modelo, el cual gobierna la rata en el cual la concentración de la droga en el cuerpo decae en el tiempo[15].

Este modelo no muestra información acerca de los niveles de droga actuales en el cuerpo. Sin embargo, el modelo asume que cualquier cambio en los niveles del fármaco resultan en un cambio relativo en los niveles de este.

En los procesos de eliminación de la droga, que son de procesos de ratas de primer orden (dependientes de la concentración de la droga presente) y tiene unidades de inverso de tiempo. La total eliminación de la droga madre de el compartimiento es

efectuada por el metabolismo y la excreción. Entonces, esta constante representa la suma de los dos procesos.

El volumen de distribución que debe ser considerado para estimar la cantidad de fármaco en el cuerpo a partir de la concentración de fármaco hallada en el compartimiento de muestra está referido como volumen de distribución. Este volumen no representa un espacio físico en el organismo pero es un espacio de dilución, que representa la distribución de la droga administrada entre el plasma y el resto del cuerpo.

El despeje de la droga es un termino que describe el proceso de eliminación sin identificar el mecanismo del proceso. Se refiere al volumen del fluido del plasma que es liberado de el fármaco por unidad de tiempo. también se puede considerar como la fracción de droga V_D que es excretada por los riñones por unidad de tiempo.

$$\frac{dD_B}{dt} = -kD_B, \quad (4.11)$$

$$\text{donde } D_B = V_D C_P \quad (4.12)$$

$$\frac{dD_B}{dt} = -kV_D C_P \quad (4.13)$$

$$\frac{\frac{dD_B}{dt}}{C_P} = -kV_D = - \text{despeje} \quad (4.14)$$

C_P comprende la concentración del agente de contraste en el espacio plasmático. Se observó que los niveles de plasma en el tiempo seguido de una inyección rápida no decaen linealmente como en un proceso lineal de primer orden. Esto se atribuye a varias tasas en diferentes grupos tisulares. Con esto, se desarrollo un modelo multi-compartimental para explicar y predecir la concentración de la droga en el plasma y el tejido.

4.4.2. Modelo abierto bicompartimental

El modelo bicompartimental es empleado cuando se administra la droga por el bolo intravenoso. Los compartimientos se denominan centrales y periféricos. El compartimiento central es aquel en el que se coloca la droga y del que se toman las muestras para análisis [1].

Los niveles de plasma de la droga en el tiempo para un fármaco que sigue un modelo bicompartimental muestran que la concentración cae de manera biexponencial como la suma de dos procesos de primer orden (distribución y eliminación). Esto es atribuido a la distribución de la droga entre el compartimiento central y el periférico. En un tiempo $t = 0$, no hay droga en ningún compartimiento y por lo tanto se muestra empieza la fase de distribución, donde existe una caída rápida desde el compartimiento central al periférico. Una vez se alcanza el máximo de concentración y se establece un equilibrio, la tasa de droga que entra en el tejido se iguala con la tasa que sale de él. Para la mayoría de estos modelos, la eliminación ocurre a través del compartimiento central. Si k_{12} y k_{21} salida de la droga en el compartimiento periférico, entonces el cambio en la concentración de la droga en el tejido puede ser calculado siguiendo la siguiente ecuación:

$$\frac{dC_1}{dt} = k_{12}C_p - k_{21}C_t \quad (4.15)$$

$$\frac{dC_1}{dt} = k_{12} \frac{D_p}{V_p} - k_{21} \frac{D_t}{V_t} \quad (4.16)$$

Donde D_p y V_p representa la cantidad y volumen de droga que se encuentra en el compartimiento central respectivamente y D_t y V_t representa la cantidad y volumen de droga que se encuentra en el compartimiento periférico respectivamente.

La expresión matemática que mejor describe la cantidad de bolus en los dos compartimientos es

$$C_p = Ae^{-at} + Be^{-bt} \quad (4.17)$$

Las constantes a y b representan las constantes de rata para las dos fases, distribución y eliminación, respectivamente. A y B son constantes.

El compartimiento central está constituido por el líquido intravascular y el líquido extracelular de los tejidos altamente irrigados. El plasma pertenece al compartimiento central. El compartimiento periférico es el que no tiene comunicación con el exterior e intercambia droga con el central y está representado fundamentalmente por el líquido intracelular.

En un primer momento, la droga está en el compartimiento central. De inmediato,

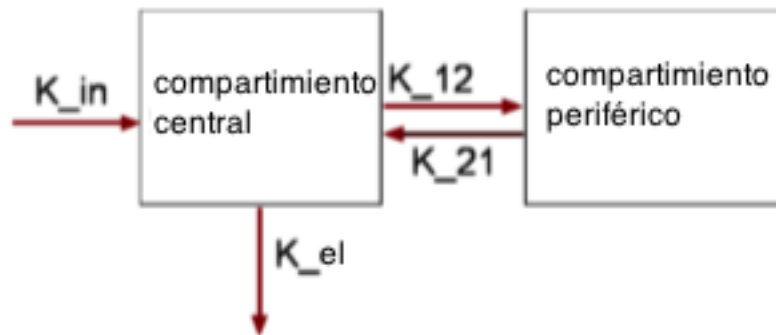


Figura 4.4: Ilustración esquemática del modelo de Brix

esta sale de este compartimiento por dos procesos diferentes: Pasa al compartimiento periférico con una constante de velocidad k_{12} , sale al exterior con una constante de velocidad k_e . En el sentido inverso no hay paso de droga, ya que no hay. Con el paso del tiempo, los niveles bajan en el compartimiento central y suben en el periférico, con lo que va aumentando la cantidad de droga que vuelve al compartimiento central con una constante de velocidad k_{21} , mientras disminuye la que sale. De esta manera, la eliminación se va enlenteciendo hasta llegar a un punto en que la cantidad de droga que sale y regresa al compartimiento central es la misma. Al principio, predomina la cantidad de droga hacia el compartimiento periférico, mientras que al final predomina la salida de droga fuera del sistema[15].

4.4.3. Modelo de Brix

En este modelo se considera el espacio extracelular como un compartimiento periférico y el espacio plasmático representa el compartimiento central (figura 4.4). La función de entrada arterial se define como una función que decae exponencialmente. La ecuación de las masas para este modelo viene dado por las siguientes ecuaciones diferenciales[3].

$$\frac{dM_1}{dt} = K_{in} - (k_{12} + k_{el})M_1 + k_{21}M_2 \quad (4.18)$$

$$\frac{dM_2}{dt} = k_{12}M_1 - k_{21}M_2 \quad (4.19)$$

Donde M_1 y M_2 son las cantidades de agente de contraste en los compartimientos central y periférico respectivamente. Los parámetros k_{12} y k_{21} son constantes de primer orden que describen la transferencia del agente de contraste entre ambos compartimientos. Se encuentran relacionadas por la ecuación $k_{12}v_p = k_{21}v_e$ siendo v_p el volumen del espacio plasmático y v_e el volumen de espacio extracelular. El parámetro k_{el} es la constante de primer orden de eliminación del agente de contraste. El parámetro K_{in} es una constante de orden cero igual a la tasa de infusión del agente de contraste.

Las ecuaciones anteriores se simplifican asumiendo que v_e es pequeño y por lo tanto $k_{12}M_1$, y $k_{21}M_2$ puede ser despreciado. Utilizando $C_p = M_1/v_p$ y $C_e = M_2/v_e$, se obtiene:

$$\frac{dC_p}{dt} = \frac{K_{in}}{v_p} - k_{el}C_p \quad (4.20)$$

$$\frac{dC_e}{dt} = k_{12}\frac{v_p}{v_e}C_p - k_{21}C_e \quad (4.21)$$

Un sistema desacoplado cuyas soluciones con condiciones iniciales $C_p(0) = 0$ y $C_e(0) = 0$ son:

$$C_p(t) = \frac{K_{in}}{v_p k_{el}} (e^{k_{el}t} - 1) e^{-k_{el}t} \quad (4.22)$$

$$C_e(t) = \frac{K_{in} k_{12}}{v_e} [v (e^{k_{el}t} - 1) e^{-k_{el}t} - u (e^{k_{21}t} - 1) e^{-k_{21}t}] \quad (4.23)$$

Con $u = [k_{21}(k_{21} - k_{el})]^{-1}$ y $v = [k_{el}(k_{21} - k_{el})]^{-1}$

Durante la infusión del agente de contraste ($0 \leq t \leq \tau$), tenemos $t' = t$. Luego de la infusión, $t' = \tau$, donde τ es la duración de la infusión.

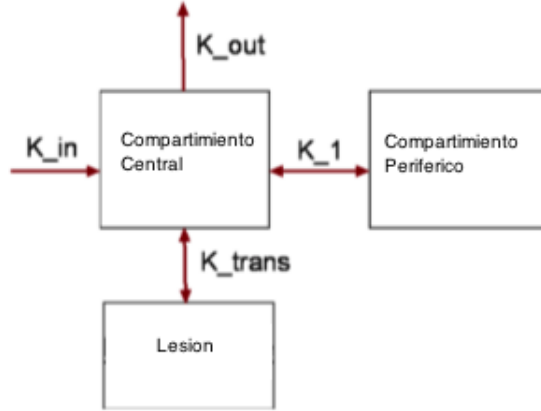


Figura 4.5: Ilustración esquemática del modelo de Tofts

Debido a que $TR \cdot r_1 \cdot C(t) \ll 1$ la ecuación (4.6) puede ser simplificado en:

$$S_r(t) = FC(t) \quad (4.24)$$

Donde F es un factor que depende de TR , $T1_0$ y r_1 . Combinando las ecuaciones anteriores se obtiene:

$$\frac{S_r - S_0}{S_0} = A[v(e^{k_{el}t'} - 1)e^{-k_{el}t} - u(e^{k_{21}t'} - 1)e^{-k_{21}t}] \quad (4.25)$$

Donde A es una constante que depende de TR , $T1_0$, r_1 , k_{12} , y v_e .

4.4.4. Modelo de Tofts

Este modelo consiste de tres compartimientos, volumen plasmático, espacio extracelular y la lesión (figura 4.5). Se asume que después de la inyección de bol'us el trazador se mezcla rápidamente dentro del plasma homogéneamente[20]. El flujo del agente de contraste desde el volumen plasmático al espacio extracelular e hígado es descrito por medio de la siguiente ecuación:

$$-v_p \frac{dC_p}{dt} = K_1(C_p - C_e) + k_{el}C_p \quad (4.26)$$

Donde K_1 es la constante relacionada con el flujo hacia el espacio extracelular

y $k_e l$ es la tasa constante de eliminación hacia el hígado. El flujo hacia el espacio extracelular es descrito como:

$$v_e \frac{dC_e}{dt} = K_1(C_p - C_e) \quad (4.27)$$

Se obtiene como solución de la ecuación anterior a la siguiente:

$$C_p(t) = D(a_1 e^{-m_1 t} + a_2 e^{-m_2 t}) \quad (4.28)$$

Donde a_1 y a_2 son las amplitudes de las componentes y m_1 y m_2 son las tasas constantes. El flujo del contraste de plasma hacia el tercer compartimento, el espacio de fuga de la lesión es:

$$v_{le} \frac{dC_{le}(t)}{dt} = k_{trans}(C_p(t) - C_{le}(t)) \quad (4.29)$$

Con v_{le} como el volumen espacio de fuga y K_{trans} el coeficiente de transferencia entre el espacio plasmático y el espacio de fuga. La solución general es:

$$C_{le}(t) = C_p(1 - e^{-k_{trans}/v_{le}}) \quad (4.30)$$

La concentración en la lesión C_t , puede ser descrita por una función exponencial triple de la siguiente forma:

$$C_t(t) = D \left(\sum_{i=1}^3 b_i e^{-m_i t} \right) \quad (4.31)$$

con $b_1 = k_{trans} a_1 / (m_3 - m_1)$, $b_2 = k_{trans} a_2 / (m_3 - m_2)$, $b_3 = -(b_1 + b_2)$ y $m_3 = k_{trans} / v_{le}$

En este modelo, k_{trans} es el mismo en ambas direcciones, desde el compartimento central hacia el espacio de fuga y viceversa. Luego, una modificación del modelo más similar al modelo de Brix, siendo k_{trans} la constante de flujo hacia el espacio de fuga y k_{ep} la constante en dirección opuesta, la ecuación (4.5) se puede reescribir así:

$$v_{le} \frac{dC_{le}(t)}{dt} = k_{trans}(C_p(t) - k_{ep} C_{le}(t)) \quad (4.32)$$

y la concentración media en el tejido C_t

$$C_t(t) = Dk_{trans} \sum_i^2 a_i \frac{e^{-(k_{ep}/v_{le})t} - e^{-m_i t}}{m_i - (K_{ep}/v_{le})} + v_p D \sum_{i=1}^2 a_i e^{-m_i t} \quad (4.33)$$

Los modelos descritos anteriormente tienen una dependencia con las tasas de transporte y transferencia del fármaco a través de los diferentes compartimentos, estando estas tasas relacionadas con la vascularidad, perfusión y permeabilidad en la región.

4.5. Método de los tres puntos temporales

Es un método basado en la utilización de imágenes con una alta resolución espacial, como son las DCE-MRI, con el fin de estimar con precisión la perfusión de los tejidos. Este método analiza las imágenes con tres puntos temporales escogidos utilizando cierto criterio, un punto precontraste y dos puntos post contraste[5]. La tasa de mejoramiento definida por las diferencias de intensidad en los dos primeros puntos se codifica con intensidades de colores, mientras que los cambios en intensidad entre el segundo y tercer punto se codifica por tonos de colores (rojo, verde y azul), como se muestra en la figura (4.6) [8]. Este método provee un medio para la identificación y clasificación de lesiones, debido a que discrimina las regiones según la eliminación del agente de contraste en eliminación rápida, meseta y no eliminación usando tonos rojo, verde y azul, respectivamente. Además, muestra un patrón de mejoramiento de la señal al aplicarlo en todos los vóxeles de un estudio, dicho patrón podría ser muy diferente para pacientes sanos y pacientes con alguna patología, ya que una eliminación rápida del agente de contraste está relacionada con angiogénesis. La escogencia de los puntos juega un papel importante en el análisis cualitativo de las imágenes.

Los vóxeles con un incremento en la señal de al menos 10 % son coloreados de azul, aquellos vóxeles cuyo incremento en la señal cambia menos de 10 % son coloreados de verde, y aquellos vóxeles con un decremento en la señal mayor a 10 % son coloreados en rojo. Se requiere de un mapa de calibración para asegurar la consistencia entre las imágenes[11].

Con el método de los tres puntos, las imagen de Resonancia Magnética pueden

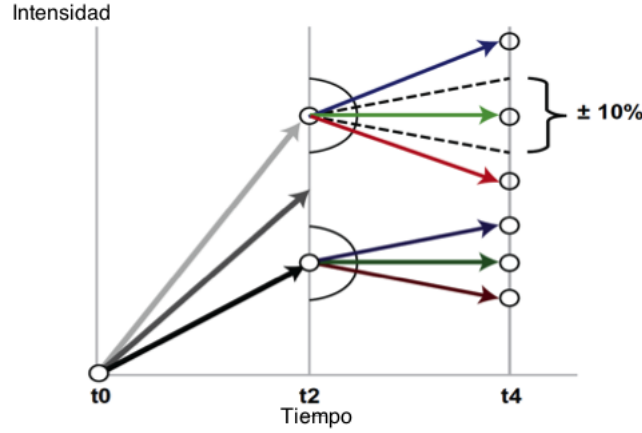


Figura 4.6: Esquema del código de colores para interpretar la intensidad y tono del color de las imágenes evaluadas mediante 3tp para una serie [8]

visualizarse en tres diferentes tonos de colores e intensidades, relacionados con la permeabilidad de los capilares y el volumen extracelular. El patrón de colores que se produce para un estudio permite mejorar el diagnóstico de patologías como el cáncer de forma cualitativa.

4.6. Método de Prony Modificado

El análisis de Prony es una técnica viable para modelar la suma lineal de exponenciales complejas amortiguadas para señales que son uniformemente muestreadas[17]. Dicha técnica fue desarrollada por Gaspard Riche de Prony, para explicar la expansión de diferentes gases.

Sea $f(t)$ una que consiste de N muestras igualmente espaciadas. El método de Prony ajusta una función $\hat{f}(t)$ a la función $f(t)$ observada

$$\hat{f}(t) = \sum_{i=1}^N A_i e^{\delta_i t} \cos(2\pi f_i t + \psi_i) \quad (4.34)$$

Utilizando la identidad de Euler, $\hat{f}(t)$ puede ser expresada de la siguiente forma:

$$\hat{f}(t) = \sum_{i=1}^N \frac{1}{2} A_i e^{\pm j\delta_i t} e^{\lambda_i t} \quad (4.35)$$

Donde $\lambda_i = (\sigma_i \pm jw_i)$ son los autovalores del sistema. σ_i son las componentes de atenuación. ψ_i son las componentes de fase. f_i son las componentes de frecuencia. A_i son las componentes de amplitud. A_i son las componentes de amplitud de la serie. $j = \sqrt{-1}$.

Existe un método casi analítico siendo una variante del método de Prony. Esta variante transforma el sistema de ecuaciones exponenciales por un sistema de ecuaciones polinomiales[13]. Si consideramos un sistema de dos exponenciales, tal como el modelo de Brix, este puede ser escrito como:

$$\begin{aligned} P_1 &= b + C_1X_1 + C_2X_2 \\ P_2 &= b + C_1X_1^2 + C_2X_2^2 \\ &\vdots \\ P_n &= b + C_1X_1^n + C_2X_2^n \end{aligned}$$

donde $X_i = e^{-kt}$, N es el número máximo de compartimientos que hay en el vóxel a evaluar, b es un parámetro para corregir la intensidad de píxel. Varias transformaciones reducen el sistema no lineal a un sistema algebraico lineal

$$p_i - p_{i+1} \equiv q_i \quad (4.36)$$

Se define

$$u_i = C_i(1 - X_i) \quad (4.37)$$

$$\begin{aligned} q_1 &= u_1X_1 + u_2X_2 \\ q_2 &= u_1X_1^2 + u_2X_2^2 \\ &\vdots \\ q_n &= u_1X_1^n + u_2X_2^n \end{aligned}$$

Luego, se define

$$\nu_i = u_i(X_i - X_1) \quad (4.38)$$

obteniendo

$$\begin{aligned} q_2 &= q_1 X_1 + \nu_2 X_2 \\ q_3 &= q_2 X_1 + \nu_2 X_2^2 \\ &\vdots \\ q_n &= q_{n-1} X_1^n + u_2 X_2^{n-1} \end{aligned}$$

Ahora, para eliminar ν_2

$$q_i + 1 - q_i X_2 \quad (4.39)$$

$$w_3 = \nu_3(X_3 - X_2) \quad (4.40)$$

Obteniendo

$$\begin{aligned} q_3 &= q_2(X_1 + X_2) - q_1 X_1 X_2 \\ q_4 &= q_3(X_1 + X_2) - q_2 X_1 X_2 \\ &\vdots \\ q_n &= q_{n-1}(X_1 + X_2) - q_{n-2} X_1 X_2 \end{aligned}$$

Finalmente se obtiene

$$\vec{Q} = M\vec{Z} \quad (4.41)$$

$$\vec{Q} = \begin{bmatrix} q_4 \\ q_5 \\ q_6 \end{bmatrix} \quad (4.42)$$

$$M = \begin{bmatrix} q_3 & -q_2 \\ q_4 & -q_3 \\ q_5 & -q_4 \end{bmatrix} \quad (4.43)$$

M es la matriz de Toeplitz modificada

$$\vec{Z} = \begin{bmatrix} X_1 + X_2 \\ X_1 X_2 \end{bmatrix} \quad (4.44)$$

Las soluciones del conjunto Z pueden ser obtenidas de la ecuación cúbica:

$$X^2 - Z_1^* X + Z_2^* = 0 \quad (4.45)$$

Si aplicamos este método a una data que puede ser modelada basada en los estudios realizados Brix, podemos determinar los exponentes y coeficientes de dicho modelo de la siguiente forma:

Se puede reescribir la ecuación de Brix de la siguiente forma:

$$p_i = (A_1 - A_2) - A_1 X_1^i + A_2 X_2^i, \quad 0 \leq i \leq n, 0 \leq t \leq \tau \quad (4.46)$$

$$p_i = B_1 X_1^i + B_2 X_2^i, \quad \tau \leq i \leq m, \tau \leq t \quad (4.47)$$

donde

$$X_1 = e^{-k_{el}\delta t} \quad (4.48)$$

$$X_2 = e^{-k_{ep}\delta t} \quad (4.49)$$

$$A_1 = F \frac{K_{in} k_{trans}}{v_e} [k_{el}(k_{ep} - k_{el})]^{-1} \quad (4.50)$$

$$A_2 = F \frac{K_{in} k_{trans}}{v_e} [k_{ep}(k_{ep} - k_{el})]^{-1} \quad (4.51)$$

$$B_1 = F \frac{K_{in} k_{trans}}{v_e} (e^{k_{el}\tau} - 1) [k_{el}(k_{ep} - k_{el})]^{-1} \quad (4.52)$$

$$B_2 = F \frac{K_{in} k_{trans}}{v_e} (e^{k_{ep}\tau} - 1) [k_{ep}(k_{ep} - k_{el})]^{-1} \quad (4.53)$$

Para la ecuación de segundo grado (4.45) se debe cumplir que $0 < X < 1$. Los coeficientes A_1 y A_2 se determinan a partir del sistema:

$$p_i = (1 - X_1^i)A_1 - (1 - X_2^i)A_2, 0 \leq i \leq n, \quad (4.54)$$

Con $A_1 > 0$ y $A_2 > 0$ Los coeficientes A_1 , A_2, B_1 y B_2 pueden determinarse a partir de las ecuaciones (4.52) y (4.53) una vez hallan sido determinados X_1 y X_2 .

5

Objetivos

El objetivo principal de este trabajo es cuantificar parámetros farmacocinéticos relacionados con la microvascularidad y permeabilidad de los tejidos en estudios de DCE MRI de cáncer de próstata.

Como objetivos específicos para alcanzar el objetivo principal se pretende realizar lo siguiente:

- Desarrollar una software computacional en el entorno MATLAB, con una interfaz gráfica de usuario, dotada de diversas herramientas donde ocurra el análisis y cuantificación de los estudios de DCE-MRI.
- Registrar las imágenes para corregir los movimientos ocurridos en el volumen de interés durante el tiempo de adquisición del estudio.
- Clasificar la información en diversos grupos con farmacocinética semejante. Esto mediante la creación de un algoritmo de basado en el método de los tres puntos temporales.
- Determinar los parámetros farmacocinéticos de los diferentes grupos mediante un método conocido como el método de Prony modificado.
- Validar el método de determinación de parámetros mediante la creación de un maniquí virtual que permita verificar si los parámetros determinados corresponden con los parámetros introducidos al maniquí.

6

Metodología

6.1. Selección de Pacientes

Los estudios de DCE-MRI fueron obtenidos de la colección diagnóstico de próstata, del *The Cancer Imaging Archive* (TCIA), del *National Cancer Institute* (INC). Se utilizó la data de 10 pacientes diagnosticados con cáncer de próstata, adquiridos en un resonador magnético de 1.5 T, marca Phillips utilizando una bobina endo-rectal. Fue administrado 0.1 mmol/kg de peso corporal de Gadolinio-DTPA (ácido pentético). En la tabla 6.1 se muestra el diagnóstico de cada paciente, obtenido de la metadata clínica registrada por el TCIA.

6.2. Implementación del Software

El software utilizado fue desarrollado en MATLAB ®(abreviatura de Matrix Laboratory), ya que dentro de sus presentaciones básicas se hallan la manipulación de matrices, la representación de datos, funciones, la implementación de algoritmos y la creación de interfaces gráficas de usuario (GUI, del inglés Graphic User Interface). Además, MATLAB cuenta con funciones disponibles dentro del paquete de procesamiento de imágenes que permiten la lectura de imágenes DICOM.

La primera parte del algoritmo diseñado está relacionado con el ordenamiento del estudio basado en la etiqueta del encabezado DICOM llamada *InstanceNumber*, el cual es un valor que identifica a cada corte. De esta forma se ordenan las imágenes

Cuadro 6.1: Diagnóstico de pacientes analizados en el presente trabajo

Paciente	Diagnóstico
1	Masa de 1.5 cm en la glándula paramedia central anterior, tercio medio de la próstata. Se sospecha el comienzo de la extensión extraprostática más allá de la banda fibromuscular.
2	Tumor bilateral en la zona periférica posterior izquierda y derecha cuya máxima extensión aproximada es de 4.0 x 2.0 cm.
3	Cáncer de próstata bilateral. Tumor infiltrativo lindando la capsula en la zona periférica del tercio medio derecho e izquierdo de la próstata. Posible infiltración capsular.
4	Enfermedad extraprostática sugestiva en el ápex, esfínter interno izquierdo, banda fibromuscular en el ápex, y tercio medio donde el tumor linda con la fascia de Denovilliers.
5	Cáncer de Próstata bilateral, con alta sospecha de extensión extracapsular en la región derecha y posible comienzo de extensión extraprostática en la región izquierda.
6	Cáncer de próstata de lado izquierdo en el tercio medio y base de la próstata, con nódulo dominante de 11 x 9 x 9 mm en la zona periférica posterior lateral derecha.
7	Cáncer de próstata de lado derecho con nódulo dominante de 1.5 x 0.9 cm en el tercio medio y tercio apical de la próstata en la zona periférica lateral posterior.
8	Tumor de 1.5 cm en la zona periférica posterior lateral, con nódulo dominante en el tercio medio de la base, con infiltración capsular. Sin manifestación de masa tumoral más allá de la cápsula.
9	Tumor bilateral, predominantemente en las zona periférica posterior, derecha en el tercio medio y tercio apical de la próstata.
10	Masa de 2 cm en la zonas posterior derecha, del tercio medio de la próstata, con extensión al tercio superior e inferior, con probable infiltración capsular en proximidad al músculo puborectal (a nivel del tercio medio), sin manifestación de extensión extracapsular.

Cuadro 6.2: parámetros de realización de los estudios de DCE-MRI utilizados en el presente trabajo

Paciente	Volumen de datos (imágenes)	Secuencias	Tiempo de Adquisición (ms)	Resolución Espacial	Tamaño de Pixel (mm)	Espesor de corte (mm)	TR (ms)	TE (ms)
1	256	8	105420.9	288 x 288	0.556 x 0.556	6	7.63	3.79
2	256	8	112307.7	288 x 288	0.556 x 0.556	6	7.61	3.77
3	240	8	165852.3	288 x 288	0.556 x 0.556	6	7.63	3.78
4	196	7	154018.2	288 x 288	0.556 x 0.556	6	7.63	3.78
5	240	8	155102.6	288 x 288	0.556 x 0.556	6	7.68	3.77
6	256	8	105202.3	288 x 288	0.556 x 0.556	6	7.611	3.76
7	256	8	120657.4	288 x 288	0.556 x 0.556	6	7.624	3.78
8	238	7	173455.3	288 x 288	0.556 x 0.556	6	7.619	3.77
9	272	8	100427.6	288 x 288	0.556 x 0.556	6	7.603	3.77
10	288	8	110248.4	288 x 288	0.556 x 0.556	6	7.377	3.64

en bloques temporales para su fácil interpretación y análisis.

Las imágenes analizadas fueron exportadas en formato DICOM , cuyos datos de adquisición pueden observarse en la tabla 6.2

6.2.1. Región de Interés

Con la intención de optimizar el tiempo de cálculo del software en la diferentes rutinas, se empleó un algoritmo que permitiese seleccionar un región donde se determinarían los exponentes farmacocinéticos. Estas regiones fueron creadas a partir de la generación de mascararas obtenidas mediante la delimitación por medio del cursor, de áreas donde se halle la región de interes para cada una de las rebanadas de uno de los bloques. En la figura 6.1 se ejemplifica como funciona la escogencia de la región de interés para un corte: la figura 6.1a representa el corte a delimitar, la figura 6.1b muestra una linea punteada la región de interés del corte, y finalmente la figura 6.1c muestra unicamente la región de interés, eliminando lo que se encuentra fuera de ella. Finalmente se obtiene un volumen de ínteres para cada bloque asociando la región delimitada en cada corte para cada uno de los bloques. La determinación de los parámetros farmacocinéticos fue realizada únicamente con los vóxeles ubicados dentro de la región de interés.

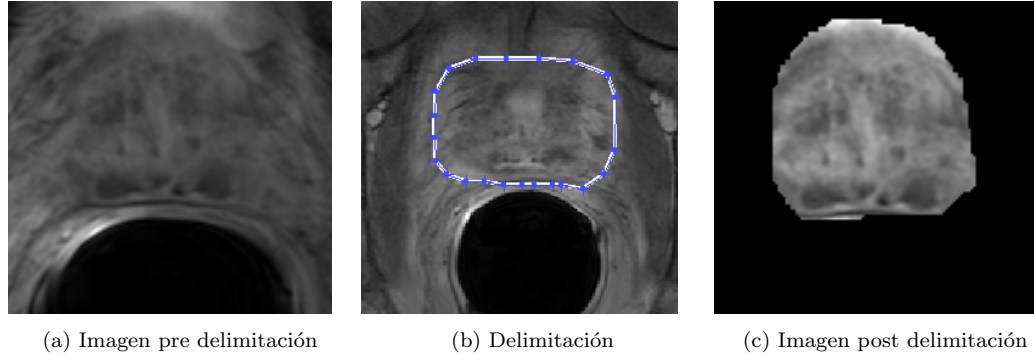


Figura 6.1: Realización de la delimitación total de la próstata para su posterior análisis

Las imágenes fueron adquiridas para cada paciente con una secuencia ponderada en T1 en el plano axial, diversas rebanadas correspondientes a la región pélvica donde se detalle la próstata en su totalidad. El barrido mencionado fue repetido en varios intervalos temporales, entre siete y 8 intervalos, igualmente espaciados; esta condición es necesaria para la utilización del método de Prony modificado.

6.2.2. Registro Unimodal

Los estudios de DCE-MRI habitualmente demoran varios minutos debido a que es necesario adquirir imágenes de un cierto volumen consecutivas veces. En el tiempo transcurrido entre un barrido y otro pueden ocurrir movimientos tanto voluntarios como involuntarios que puedan alterar el análisis del estudio en cuestión. Para evitar este inconveniente y minimizar las variaciones, se realizaron correcciones del movimiento por medio de un algoritmo de registro rígido tridimensional de imágenes, en este caso, unimodal [23]. Cuando los estudios a ser registrados corresponden a la misma modalidad, la intensidad de la imagen en puntos de correspondencia entre un par de imágenes debería ser similar. Una medida de similitud es la suma del cuadrado de la diferencia de intensidades entre las imágenes a ser registradas, suma que debe ser minimizada durante el registro. Matemáticamente se define de la siguiente forma:

$$SSD = \frac{1}{N} \sum_{X_A \in \omega_{A,B}^T} |A(X_A) - B^T(X_A)|^2 \quad (6.1)$$

Donde A la función de intensidad de la imagen fija, B^T representa la imagen B transformada bajo la transformación T . El proceso de registro implica la transformación espacial T que mapea X_B a X_A sobre el dominio de interés. $\omega_{A,B}^T$ es el dominio superpuesto de A y B . Las transformaciones geométricas redimensionan, rotan y recortan entre otras transformaciones afines. La función transformación se consigue mediante un algoritmo de optimización iterativo de descenso más rápido.

Un valor óptimo de similitud sería cero, y ajustes pobres resultan en valores de similitud grandes.

En el presente trabajo se utilizó como imagen A a aquellas correspondientes al primer bloque temporal del estudio de DCE-MRI, siendo este previo a la inyección de contraste. Van a haber tantos registros como bloques temporales existan, siendo B la imagen correspondiente a cada bloque temporal.

6.2.3. Análisis Cualitativo

Luego de haber delimitado la región de interés y corregido el movimiento del paciente se procedió a aplicar un algoritmo basado en el método de los tres puntos. Para ello, se debe determinar el tiempo de inyección total del agente de contraste por medio de la graficación de la intensidad de la señal en función del tiempo para un punto de la imagen, preferiblemente una arteria adyacente al volumen de interés. Se fijó t_1 como el tiempo en el que ocurre el pico de la curva (tiempo de infusión), mientras que t_0 se tomó como el tiempo justo antes del primer ascenso de la curva (proyección de contraste), y t_2 se definió tres intervalos de tiempo después de t_1 . Al determinar las intensidades para estos tres tiempos en todos los cortes que engloban la región de interés se procedió a clasificar cada vóxel en los tres diferentes tonos y las intensidades correspondientes. La figura 6.3 es una representación de como es la escogencia de los tres tiempos en un corte de DCE-MRI visto de forma matricial. El algoritmo es el siguiente:

- Si $C(t_2)/C(t_1) \geq +10\%$, el tono del vóxel será azul.
- Si $C(t_2)/C(t_1) \leq -10\%$, el tono del vóxel será rojo.
- De cualquier otra forma, el tono del vóxel será verde.

Donde $C(t_i)$ representa la concentración del agente de contraste en el tiempo i .

Se calculó para cada voxel la concentración del agente de contraste, ya que los modelos farmacocinéticos están relacionados con concentraciones y no con intensidades de la imagen. El cálculo fue realizado por medio de la siguiente aproximación:

$$C(t, x, y, z) = \frac{I(t, x, y, z) - I(0, x, y, z)}{I(0, x, y, z)}, \quad (6.2)$$

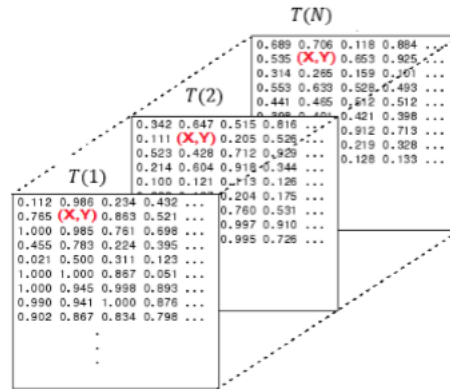


Figura 6.2: Ejemplo (con valores no reales) del tipo de estructura en el que se organizan las imágenes para su posterior análisis

donde $C(t, x, y, z)$ es la concentración de contraste en el tiempo t en el voxel cuyas coordenadas son (x, y, z) , y $I(t, x, y, z)$ es el valor de la intensidad para la misma posición y tiempo.

Se realizó dicho análisis cualitativo de todos los píxeles con el fin de asignarles una coloración para luego determinar los parámetros farmacocinéticos, donde finalmente cada par $k_{el}-k_{ep}$ estará clasificado en un tono de color.

Se obtuvo las curvas de concentración en función del tiempo del agente de contraste, que fueron posteriormente utilizadas para la determinación de los parámetros farmacocinéticos. Se procedió a ajustar las curvas obtenidas al modelo de Brix utilizando el método de Prony modificado. Para hallar los coeficientes farmacocinéticos del método de Brix (k_{el} y k_{ep}), se hizo uso del segmento posterior al tiempo de infusión de la gráfica contraste vs. tiempo ($t \geq \tau$), también conocido como *wash-out*.

6.2.4. Análisis Cuantitativo

Habiendo obtenido las curvas de concentración en función del tiempo, se realizó el análisis cuantitativo del conjunto de imágenes para hallar los parámetros farmacocinéticos (k_{el} y k_{ep}) utilizando un ajuste de la data experimental al modelo de Brix por medio del método de Prony modificado. Se hizo uso del segmento *wash-out* para el ajuste de los puntos.

Como parte de una clasificación de los resultados cuantitativos, se utilizó la clasificación obtenida por el método de los tres puntos para obtener un mapa de colores de los parámetros farmacocinéticos como el observado en la figura 6.3 donde se observa como se le asigna un tono de color a cada dupla k_{el} - k_{ep} , exhibiendo su relación el tono de color asignado.

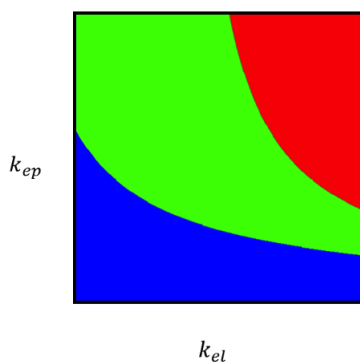


Figura 6.3: Mapa de colores de la gráfica k_{el} vs. k_{ep} corresponde a $0.003 \leq k_{ep} \leq 0,3$ y $2,6 \times 10^{-5} \leq k_{el} \leq 2,6 \times 10^{-3}$ para el modelo de Brix

6.2.5. Análisis sobre Maniquí Virtual

Como parte de un proceso de validación del método de Prony para la determinación de los parámetros farmacocinéticos se creó un maniquí virtual el cual consta de una imagen cuya resolución es de 21 x 21 píxeles, donde se creó una maya con combinaciones de k_{el} y k_{ep} con valores mínimos y máximos para k_{el} de 0.0026 y 0.026, respectivamente, y valores mínimos y máximos para k_{ep} de 0.03 y 0.3, respectivamente. Utilizando un tiempo de infusión(τ) de 20 se aplicó el modelo de Brix para cada 50 unidades de tiempo, obteniendo un maniquí con una resolución final de 21 x 21 x 50 píxeles.

Al maniquí desarrollado se le aplicó el método de los tres puntos en cada uno de los píxeles con la intención de clasificarlos en los tres tonos de colores según el par $k_{el} - k_{ep}$ en cada píxel.

Luego, se seleccionó una posición aleatoria dentro del maniquí para inspeccionar el ajuste que realizaba el método de Prony modificado y la coincidencia entre los parámetros obtenidos y los que se hallaban dentro del maniquí para esa posición.

Se realizó el análisis cuantitativo cualitativo del maniquí con el método de Prony modificado y se comparó con un ajuste no lineal por mínimos cuadrados basado en el algoritmo de Levenberg–Marquardt, utilizando el *Curve Fitting Toolbox* de MATLAB. Para comparar el método de Prony con el ajuste no lineal se graficó k_{ep} vs. k_{el} para cada método para luego analizar la semejanza en el patrón obtenido. También se gráfico k_{ep} vs. k_{ep} y k_{el} vs. k_{el} para cada una de las clases, donde el eje de las abscisas pertenece a los parámetros obtenidos mediante el método de Prony modificado, mientras que el eje de las ordenadas pertenece a los parámetros obtenidos mediante el ajuste no lineal.

De esta forma se pudo validar el método de Prony modificado con el ajuste no lineal por mínimos cuadrados ya que este método ha sido utilizado para la resolución de problemas de este tipo.

6.2.6. Interfaz Gráfica de Usuario

Fueron creados varios *scripts* en Matlab para implementar cada uno de los procesos descritos anteriormente. Para facilitar la realización de cada uno de los procesos se decidió agrupar todos los *scripts* en una interfaz gráfica de usuario (GUI, por sus siglas en inglés Graphic User Interface), que a su vez proporcione el análisis de las imágenes en un entorno visual sencillo para su manipulación.

La interfaz gráfica de usuario está compuesta de una ventana donde el usuario tiene la capacidad de cargar el estudio, inspeccionar todas las imágenes axiales, seleccionar una región de interés y analizar los resultados. En la figura (6.4) se puede detallar la GUI. En esta ventana se encuentran diversos botones que permiten realizar cuatro diferentes tipos de análisis: método de los tres puntos, método de Prony modificado, análisis de de curvas de realce en regiones determinadas e histogramas de los exponentes farmacocinéticos. Adicional a esto, se puede registrar las imágenes,

por medio de un registro automático tridimensional, inspeccionar visualmente una imagen el mapa de los diferentes k_{ep} y k_{el} .

En el apéndice A se encuentra el manual de usuario de software desarrollado.

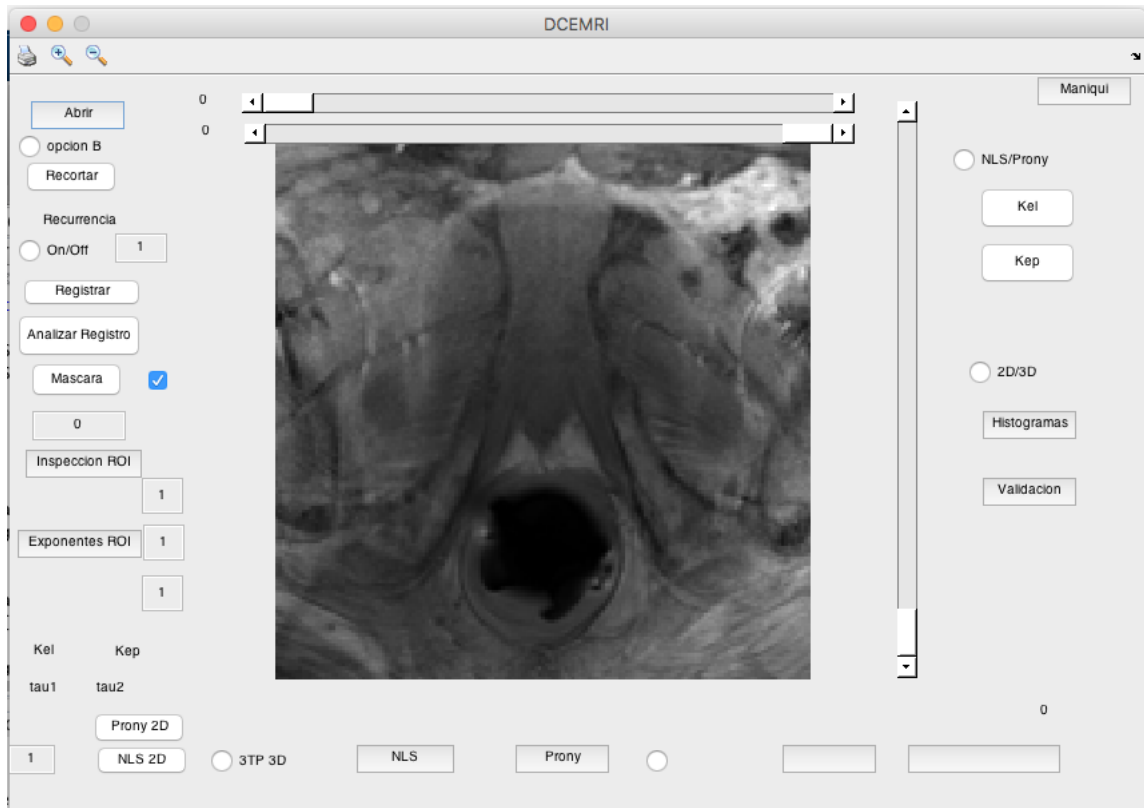


Figura 6.4: Interfaz Gráfica de Usuario

Para la determinación de los parámetros farmacocinéticos, el orden a seguir es el siguiente:

- Cargar el estudio, ubicando la carpeta donde se encuentran las imágenes a ser analizadas. La GUI se encarga de organizar las imágenes por bloque.
- Registrar las imágenes, esto para disminuir movimientos fisiológicos e involuntarios en el paciente.
- Definir región de Interés, donde será aplicado todos los análisis. Es aconsejable seleccionar todo el contorno de la prostata del paciente a analizar.

- Inspeccionar clasificación realizada mediante el método de los tres puntos
- Realizar análisis cualitativo mediante el método de Prony modificado para la determinación de los parámetros farmacocinéticos.

7

Resultados

7.1. Análisis General sobre Maniquí Virtual

Al aplicar toda la metodología sobre el maniquí virtual para comprobar la veracidad del método de Prony y compararlo con un método de ajuste de mínimos cuadrados por el algoritmo de Levenberg-Marquardt, se obtuvo lo siguiente:

7.1.1. Resultados Cualitativos

La figura 7.1 muestra como ocurre la clasificación de todos los vóxeles contenidos en el maniquí en los tres diferentes colores. La figura 7.1a muestra como se ve el maniquí previo a la clasificación, mientras que la figura 7.1b exhibe como terminó siendo clasificado cada vóxel. Se observa como la región meseta o clasificada como verde es una frontera muy delgada entre las regiones de eliminación y de realice persistente, clasificadas como rojo y azul, respectivamente.

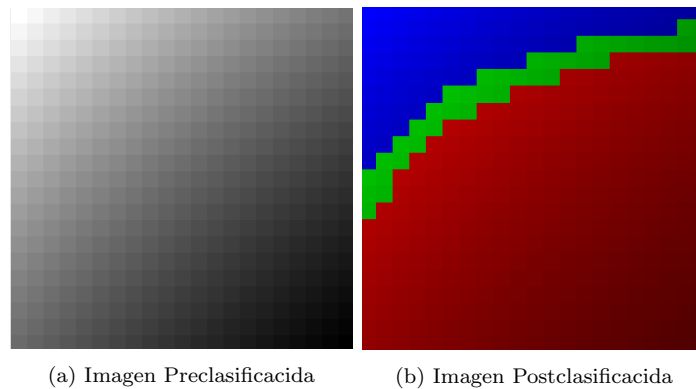


Figura 7.1: Aplicación del método de los tres puntos en el maniquí Virtual

7.1.2. Resultados Cuantitativos

Existen dos formas de realizar análisis cuantitativos: seleccionando un vóxel dentro de la imagen para obtener las curvas de concentración Vs. tiempo (figuras 7.3a y 7.3b), seleccionando una región de interés (como se ve en la figura 7.16), y mediante la gráfica de los parámetros k_{el} y k_{ep} clasificados en los tres tonos de colores (rojo, verde y azul), figura 7.1.2.

La figuras 7.4a y 7.4b muestran la gráfica k_{el} y k_{ep} para todos los vóxeles en el maniquí, determinado mediante el método de Prony modificado y ajuste no lineal, respectivamente. Al comparar ambas gráficas se observa el mismo patrón de colores y una correspondencia entre los parámetros obtenidos con ambos métodos. Una ventaja que presenta el método de Prony modificado por el hecho de ser un método analítico frente al ajuste no lineal es el tiempo que demora en ejecutar en analizar un estudio. El método de Prony tardó 6 segundos en realizar un corte en el maniquí mientras que al ajuste no lineal realizar la misma acción le tomó 19 segundos.

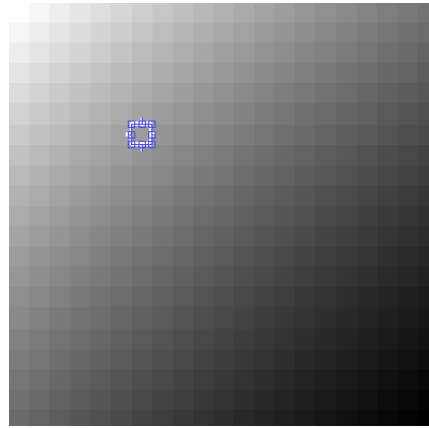


Figura 7.2: Selección de un vóxel para ser analizado

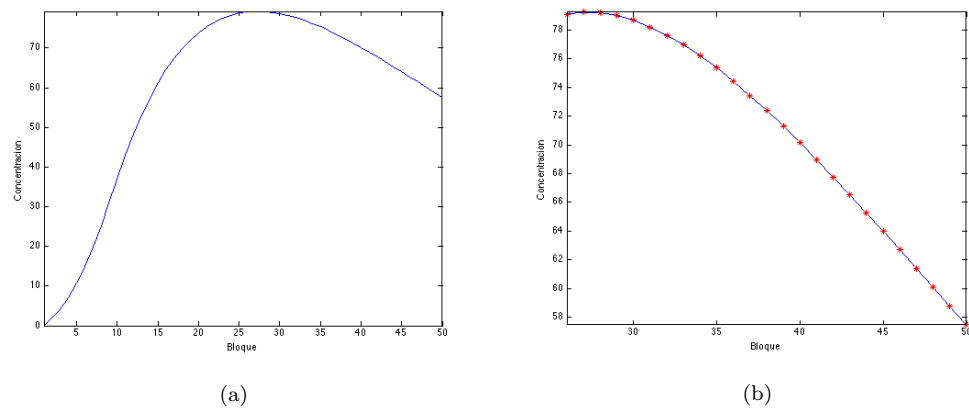


Figura 7.3: Ajuste realizado en región de interés obteniendo los parámetros ajustados $k_{ep} = 0,0381417min^{-1}$ y $k_{el} = 0,0541372min^{-1}$ para el maniquí virtual. ?? Gráfico Concentración vs. Bloque temporal, ?? ajuste de datos. La curva azul y los asteriscos rojos representan la data experimental y la data ajustada, respectivamente.

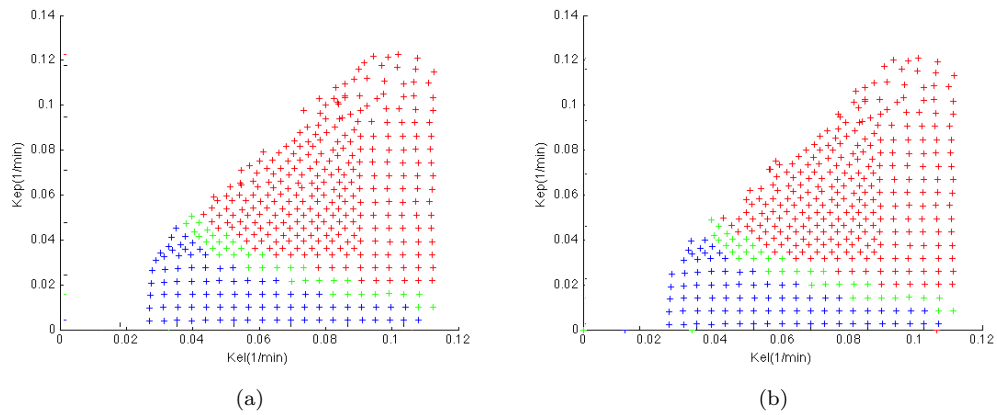


Figura 7.4: Distribución de parámetros k_{el} y k_{ep} para maniquí. 7.4a Realizado mediante método de Prony, 7.4b realizado mediante ajuste de mínimos cuadrados.

7.1.3. Método de Prony vs. Ajuste por Mínimos Cuadrados

Al comparar los parámetros k_{el} y k_{ep} obtenidos con el método de Prony modificado y el ajuste de mínimos cuadrados mediante gráficas del mismo parámetro para la misma clase se obtuvo lo siguiente (Figura 7.5). Se puede observar en todas las imágenes de la figura 7.5 que los puntos graficados atraviesan la recta de la función identidad, lo que quiere decir que el parámetro obtenido con el método de Prony es exactamente igual que el parámetro obtenido con el ajuste no lineal.

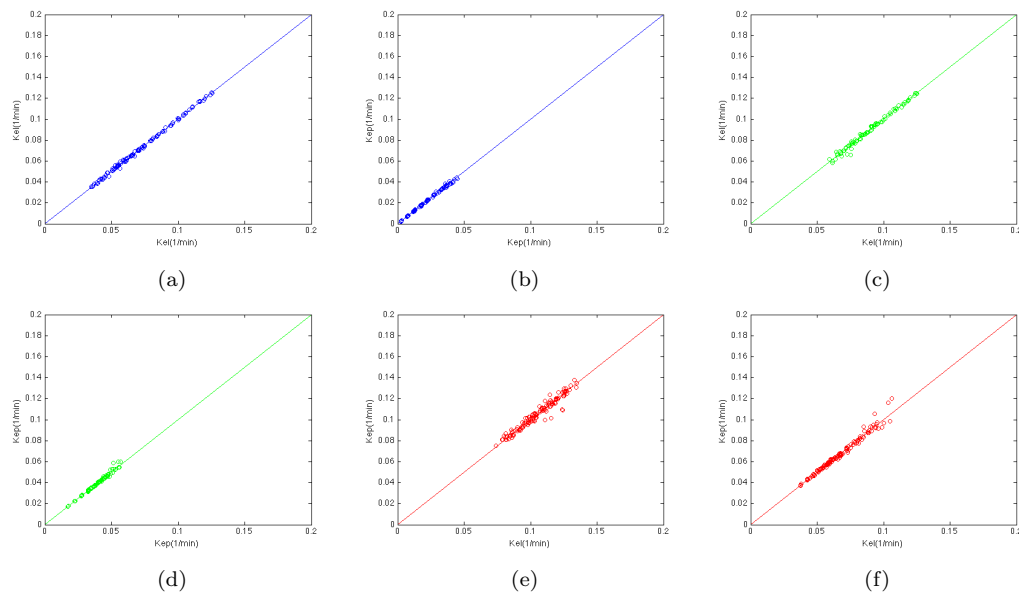


Figura 7.5: Graficas de k_{el} vs. k_{el} y k_{ep} vs. k_{ep} para las tres diferentes clasificaciones obtenidos mediante método de Prony vs. ajuste por mínimos cuadrados

7.2. Resultados Cualitativos

A continuación, se muestran los resultados obtenidos luego de la aplicación del método de los tres puntos en los diferentes pacientes analizados. Las próstatas fueron segmentadas manualmente en todos los cortes del primer bloque, y sólo los puntos dentro de la región de interés fueron evaluados. Para todos los pacientes analizados se puede observar una transición gradual de los tonos de colores, es decir, del rojo al verde y del verde al azul.

El paciente $N^{\circ}1$ presenta según su diagnóstico una masa de 1.5 cm en la glándula paramedia central anterior, tercio medio de la próstata. Se sospecha el comienzo de la extensión extraprostática más allá de la banda fibromuscular. En la figura 7.6b se muestra una región clasificada como cancerígena en la región anterior central, coincidiendo con el diagnóstico realizado al paciente.

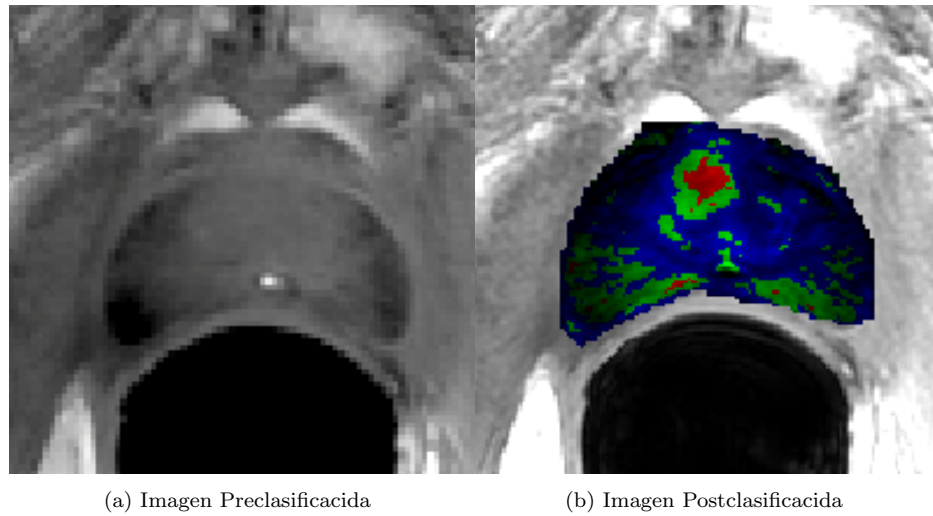


Figura 7.6: Aplicación del método de los tres puntos. La imagen (b) muestra la superposición de la imagen clasificada con la imagen original para el paciente $N^{\circ}1$

El paciente $N^{\circ}2$ presenta según diagnóstico un tumor bilateral en la zona periférica posterior izquierda y derecha cuya máxima extensión aproximada es de 4.0 x 2.0 cm. En la figura 7.7b se evidencia una región en la zona posterior de la próstata clasificada como tumoral al igual que la región derecha.

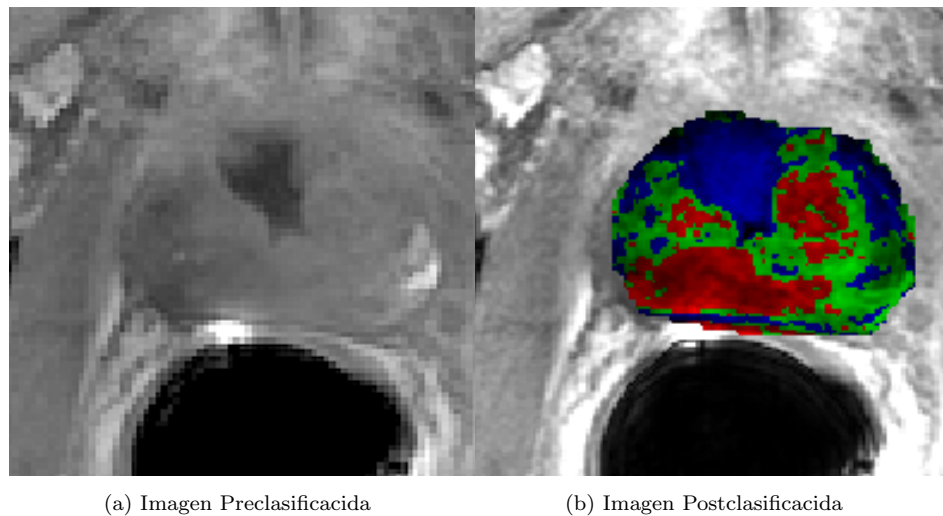


Figura 7.7: Aplicación del método de los tres puntos. La imagen (b) muestra la superposición de la imagen clasificada con la imagen original para el paciente $N^{\circ}2$

El paciente $N^{\circ}3$ presenta cáncer de próstata bilateral. Tumor infiltrativo lindando la cápsula en la zona periférica del tercio medio derecho e izquierdo de la próstata

con posible infiltración capsular. Se evidencia en la figura 7.8b lesiones bilaterales pero tamaño pequeño, aunque la zona clasificada como verde, que corresponde a una región de incertidumbre ocupa gran parte de la próstata.

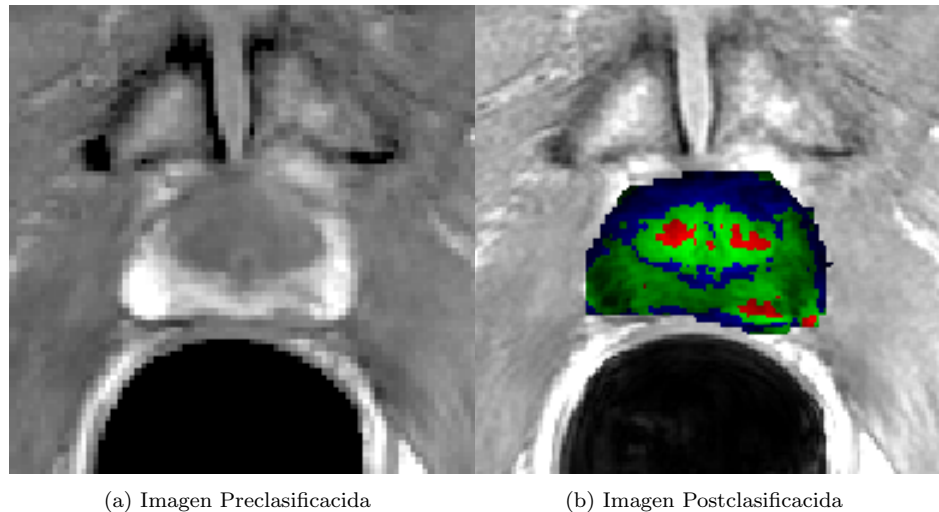


Figura 7.8: Aplicación del método de los tres puntos. La imagen (b) muestra la superposición de la imagen clasificada con la imagen original para el paciente N°3

El paciente N°4 presenta enfermedad extraprostática sugestiva en el ápex, esfínter interno izquierdo, banda fibromuscular en el ápex, y tercio medio donde el tumor linda con la fascia de Denovilliers. La figura 7.9b muestra inhomogeneidades en la región clasificada como tumoral alrededor de todo el corte.

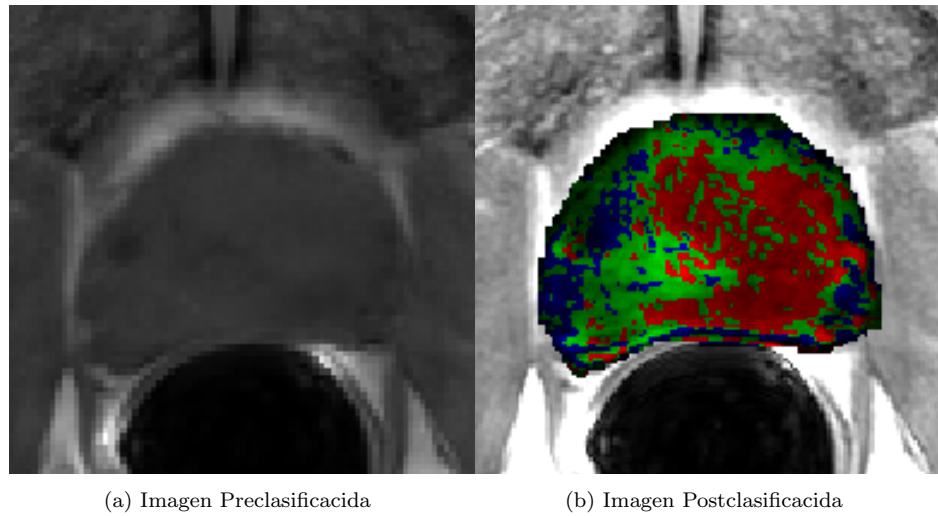


Figura 7.9: Aplicación del método de los tres puntos. La imagen (b) muestra la superposición de la imagen clasificada con la imagen original para el paciente N°4

El paciente N°5 consta con un diagnóstico que reporta lo siguiente: Cáncer de Próstata bilateral, con alta sospecha de extensión extracapsular en la región derecha y posible comienzo de extensión extraprostática en la región izquierda. En la figura 7.10b se observa lesión tumoral bilateral donde el mayor tamaño de la lesión se halla del lado izquierdo.

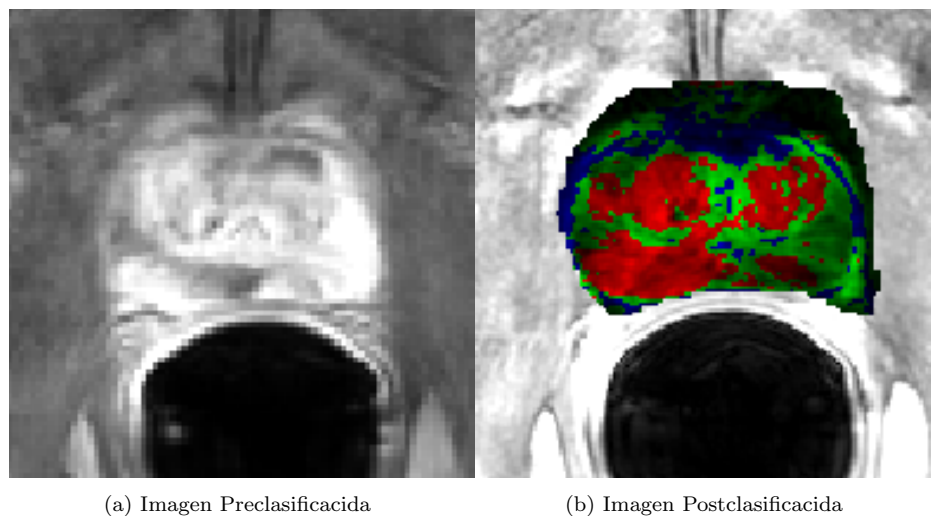


Figura 7.10: Aplicación del método de los tres puntos. La imagen (b) muestra la superposición de la imagen clasificada con la imagen original para el paciente N°5

El paciente N°6 indica según su diagnóstico cáncer de próstata de lado izquierdo

en el tercio medio y base de la próstata, con nódulo dominante de 11 x 9 x 9 mm en la zona periférica posterior lateral derecha. En la figura 7.11b se observan lesiones en todo el volumen de la próstata al igual que en la periferia de la misma.

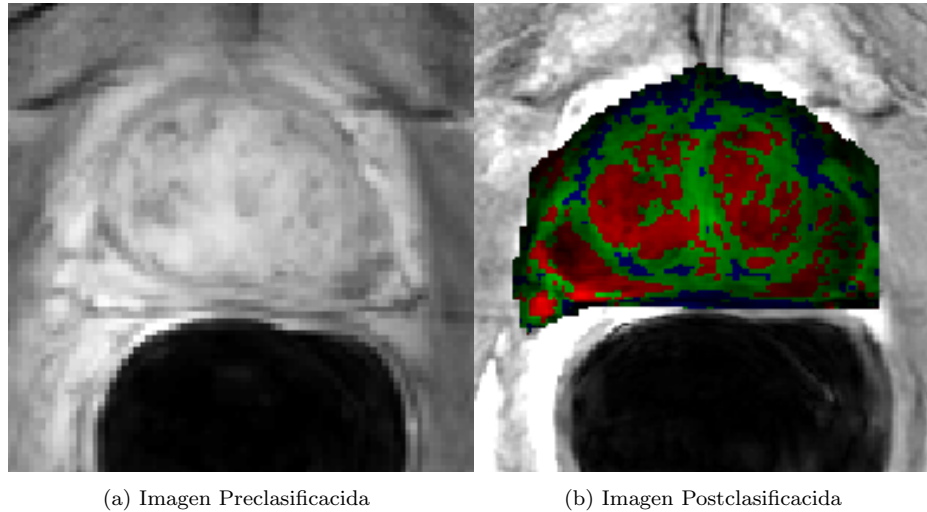


Figura 7.11: Aplicación del método de los tres puntos. La imagen (b) muestra la superposición de la imagen clasificada con la imagen original para el paciente N°6

El paciente N°6 presenta según el diagnóstico cáncer de próstata de lado derecho con nódulo dominante de 1.5 x 0.9 cm en el tercio medio y tercio apical de la próstata en la zona periférica lateral posterior. En la figura 7.12b se observan pequeñas lesiones alrededor de la próstata, especialmente en la región central.

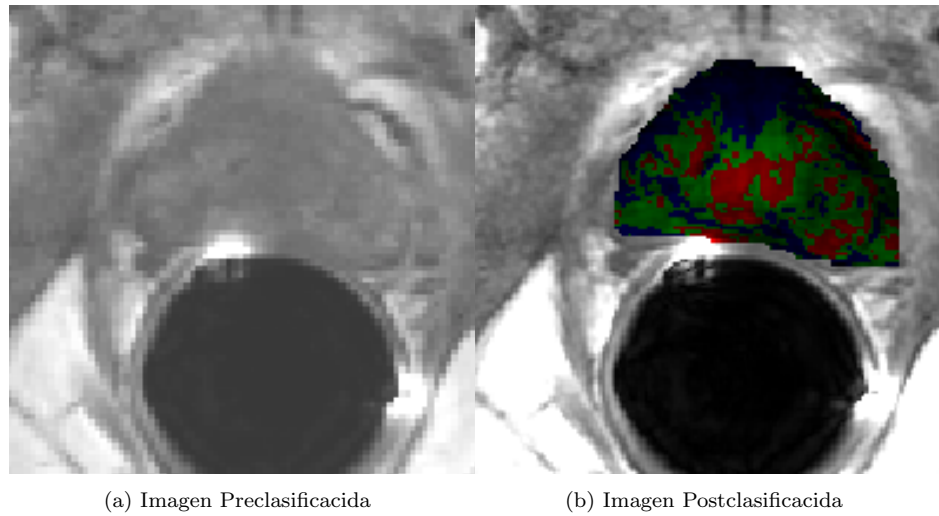


Figura 7.12: Aplicación del método de los tres puntos. La imagen (b) muestra la superposición de la imagen clasificada con la imagen original para el paciente N°7

El paciente N°8 presenta según el diagnóstico tumor de 1.5 cm en la zona periférica posterior lateral, con nódulo dominante en el tercio medio de la base, con infiltración capsular. Sin manifestación de masa tumoral más allá de la cápsula. La figura 7.13b se observan diferentes nódulos, donde el mayor se encuentra en la zona posterior derecha.

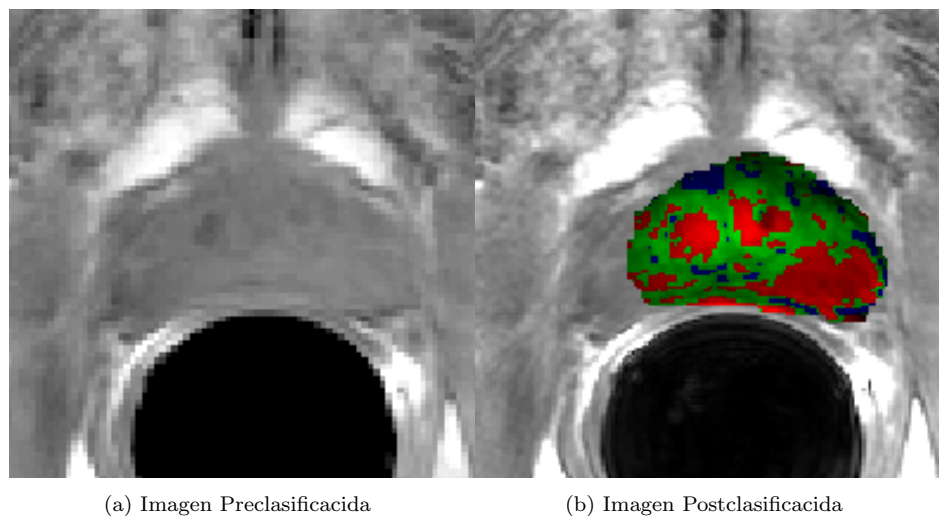


Figura 7.13: Aplicación del método de los tres puntos. La imagen (b) muestra la superposición de la imagen clasificada con la imagen original para el paciente N°8

El paciente N°9 indica según su diagnóstico tumor bilateral, predominantemen-

te en las zona periférica posterior,derecha en el tercio medio y tercio apical de la próstata. La figura 7.14b corresponde con el diagnóstico. Se observa tumor en la zona posterior y región central de la próstata.

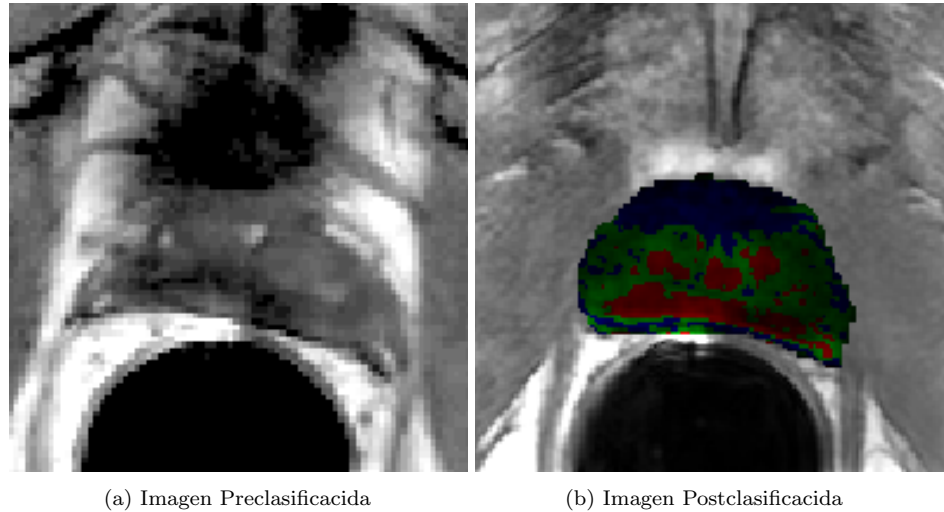


Figura 7.14: Aplicación del método de los tres puntos. La imagen (b) muestra la superposición de la imagen clasificada con la imagen original para el paciente N°9

El diagnóstico del paciente N°10 indica lo siguiente: Masa de 2 cm en la zonas posterior derecha,del tercio medio de la próstata, con extensión al tercio superior e inferior, con probable infiltración capsular en proximidad al músculo puborectal (a nivel del tercio medio), sin manifestación de extensión extracapsular. En la figura 7.26b se observa una región con forma nodular clasificada como cancerígena en la región izquierda a diferencia, aunque la mayor parte de la próstata esta clasificada como probablemente cancerígena.

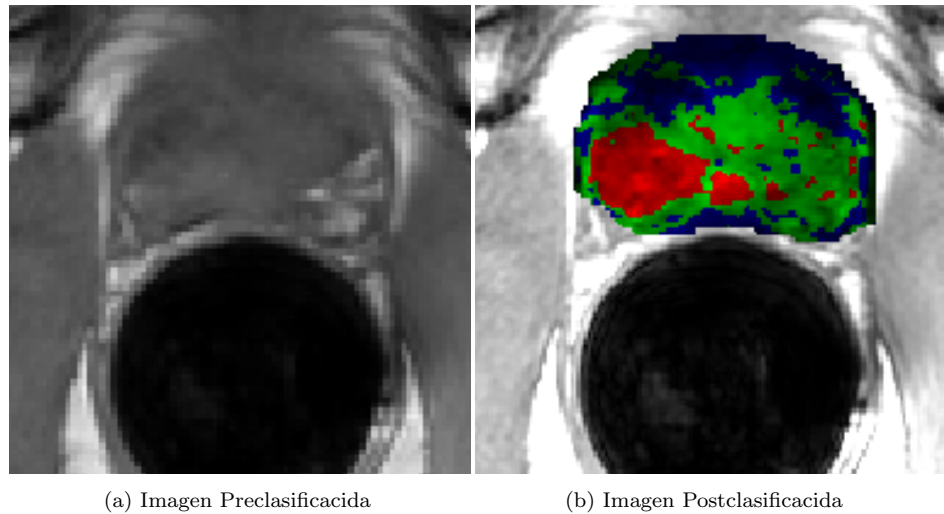


Figura 7.15: Aplicación del método de los tres puntos. La imagen (b) muestra la superposición de la imagen clasificada con la imagen original para el paciente N°10

7.3. Resultados Cuantitativos

La clasificación obtenida en la sección previa sirvió de ayuda para proporcionar un mapa de colores a los parámetros farmacocinéticos como se verá a continuación.

El análisis cuantitativo se realizó utilizando el método de Prony modificado para ajustar la gráfica de concentración vs. tiempo para la fase de *wash-out* al modelo de Brix. Dicho procedimiento fue realizado para todos los vóxeles ubicados dentro de la región de interés.

A continuación se muestra resultado de cuantificación de parámetros en un voxel dentro de la región de interés (figura 7.16). Fue escogido para cada paciente un voxel clasificado con el color rojo.

En las figuras 7.17a, 7.18a, 7.19a, 7.20a, 7.21a, 7.22a, 7.23a, 7.24a, 7.25a y 7.26a, se muestra la curva de concentración vs. tiempo para un vóxel considerado como tumor, escogido en cada uno de los pacientes. Se observa que el tiempo de infusión se encuentra en el bloque número 4. Se consideró este tiempo en el método de los tres puntos utilizándose como tiempo de infusión. En las figuras 7.17b, 7.18b, 7.19b, 7.20b, 7.21b, 7.22b, 7.23b, 7.24b, 7.25b y 7.26b, se observa el ajuste realizado mediante el método de Prony al segmento de gráficas de concentración vs. tiempo mayor que el tiempo de infusión para el segmento post-infusión. Los puntos rojos representan el

ajuste mientras que la línea azul representa la data medida. En el pie de cada imagen se observa los valores de los parámetros k_{el} y k_{ep} obtenidos.

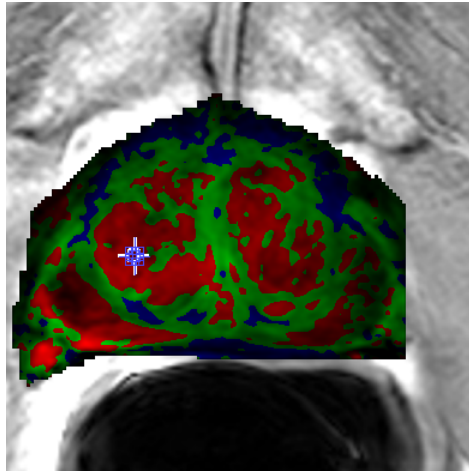


Figura 7.16: Selección de un voxel para ser analizado

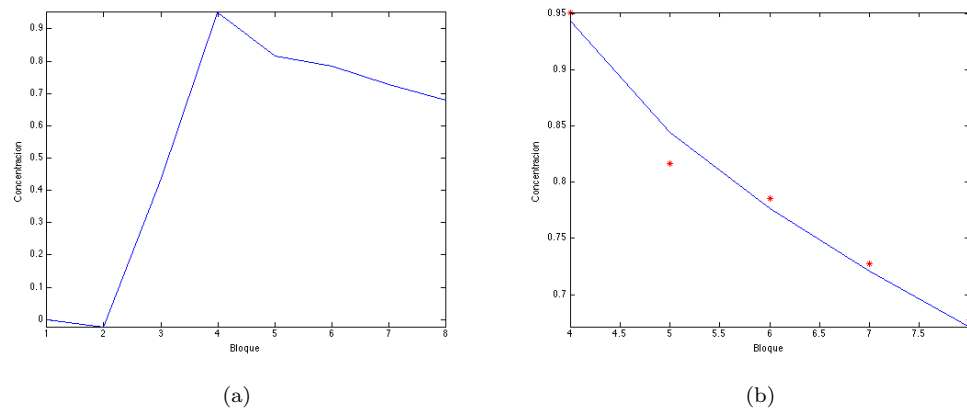


Figura 7.17: Ajuste realizado en región de interés obteniendo los parámetros ajustados $k_{ep} = 0,07028min^{-1}$ y $k_{el} = 0,5455min^{-1}$ para el paciente $N^{\circ}1$. **7.17a** Gráfico Concentración Vs. Bloque temporal, **7.17b** ajuste de datos. La curva azul y los asteriscos rojos representan la data experimental y la data ajustada, respectivamente.

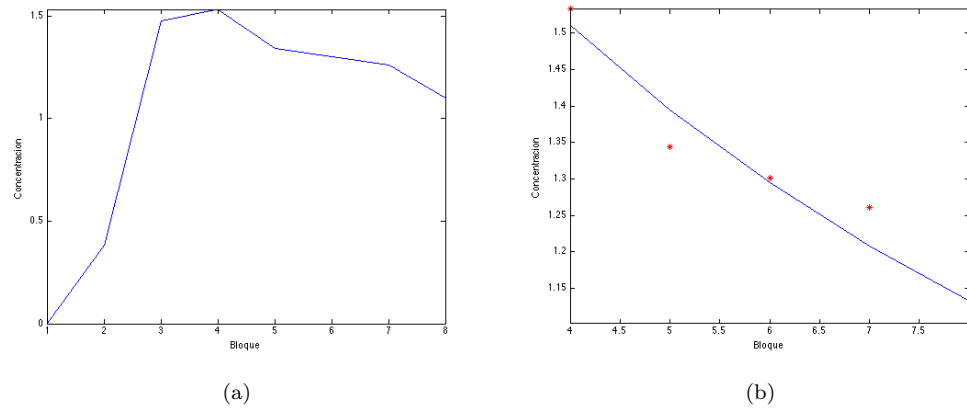


Figura 7.18: Ajuste realizado en región de interés obteniendo los parámetros ajustados $k_{ep} = 0,039156min^{-1}$ y $k_{el} = 0,304767min^{-1}$ para el paciente $N^{\circ}2$. **7.18a** Gráfico Concentración Vs. Bloque temporal, **7.18b** ajuste de datos. La curva azul y los asteriscos rojos representan la data experimental y la data ajustada, respectivamente.

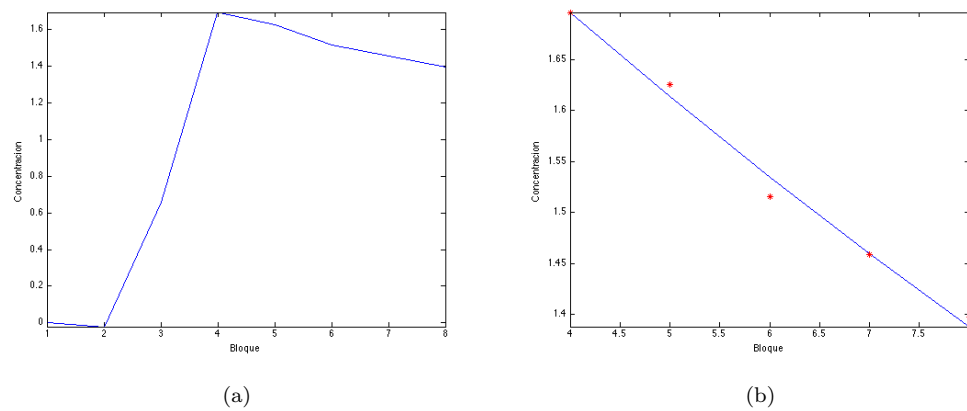


Figura 7.19: Ajuste realizado en región de interés obteniendo los parámetros ajustados $k_{ep} = 0,0177499min^{-1}$ y $k_{el} = 0,111683min^{-1}$ para el paciente $N^{\circ}3$. **7.19a** Gráfico Concentración Vs. Bloque temporal, **7.19b** ajuste de datos. La curva azul y los asteriscos rojos representan la data experimental y la data ajustada, respectivamente.

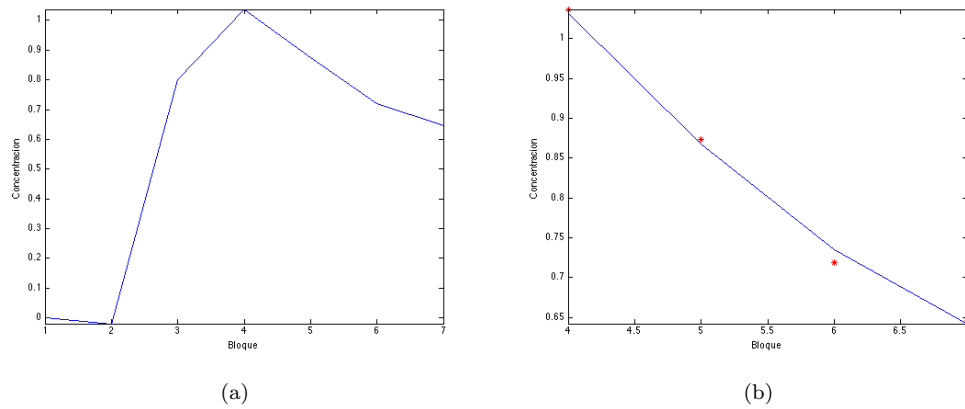


Figura 7.20: Ajuste realizado en región de interés obteniendo los parámetros ajustados $k_{ep} = 0,0684399min^{-1}$ y $k_{el} = 0,459786min^{-1}$ para el paciente $N^{\circ}4$. **7.20a** Gráfico Concentración Vs. Bloque temporal, **7.20b** ajuste de datos. La curva azul y los asteriscos rojos representan la data experimental y la data ajustada, respectivamente.

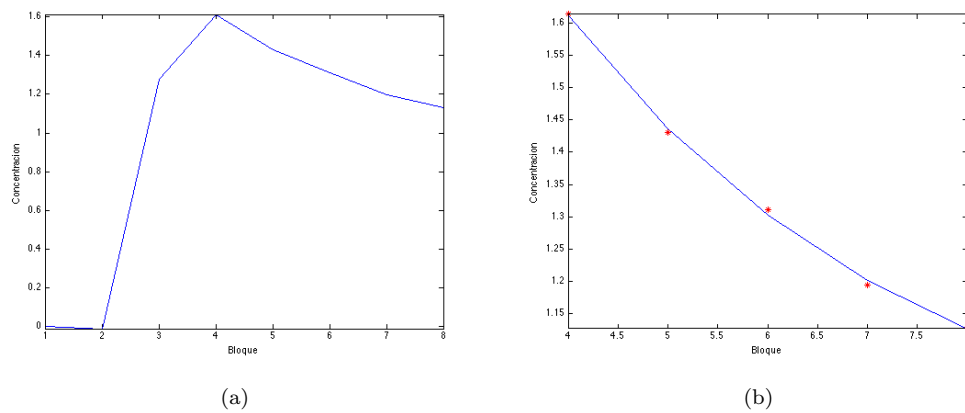


Figura 7.21: Ajuste realizado en región de interés obteniendo los parámetros ajustados $k_{ep} = 0,007893min^{-1}$ y $k_{el} = 0,0955586min^{-1}$ para el paciente $N^{\circ}5$. **7.21a** Gráfico Concentración Vs. Bloque temporal, **7.21b** ajuste de datos. La curva azul y los asteriscos rojos representan la data experimental y la data ajustada, respectivamente.

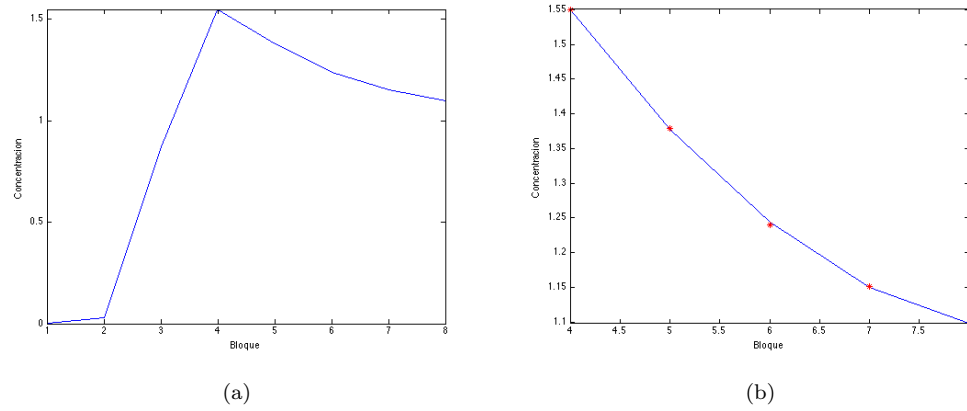


Figura 7.22: Ajuste realizado en región de interés obteniendo los parámetros ajustados $k_{ep} = 0,09287min^{-1}$ y $k_{el} = 0,150185min^{-1}$ para el paciente $N^{\circ}6$. **7.22a** Gráfico Concentración Vs. Bloque temporal, **7.22b** ajuste de datos. La curva azul y los asteriscos rojos representan la data experimental y la data ajustada, respectivamente.

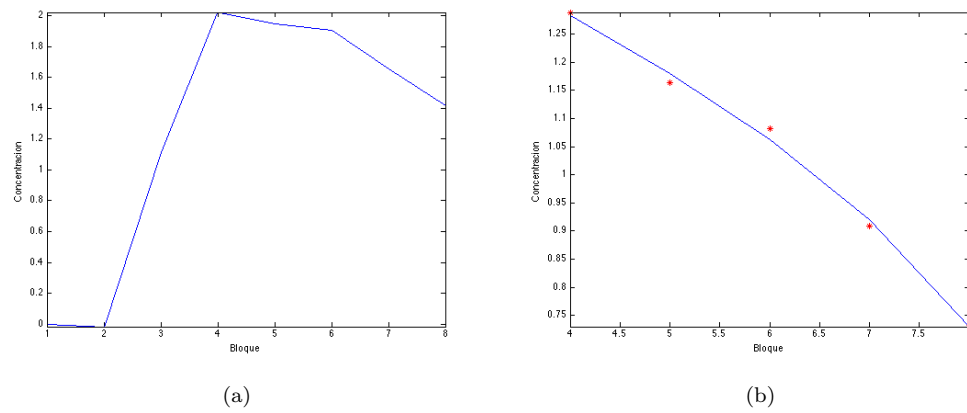


Figura 7.23: Ajuste realizado en región de interés obteniendo los parámetros ajustados $k_{ep} = 0,076309min^{-1}$ y $k_{el} = 0,366001min^{-1}$ para el paciente $N^{\circ}7$. **7.23a** Gráfico Concentración Vs. Bloque temporal, **7.23b** ajuste de datos. La curva azul y los asteriscos rojos representan la data experimental y la data ajustada, respectivamente.

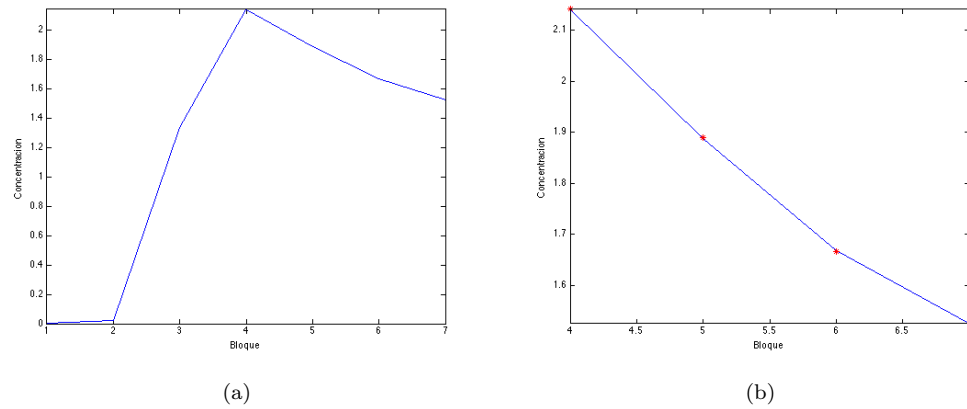


Figura 7.24: Ajuste realizado en región de interés obteniendo los parámetros ajustados $k_{ep} = 0,039156min^{-1}$ y $k_{el} = 0,304767min^{-1}$ para el paciente $N^{\circ}8$. **7.24a** Gráfico Concentración Vs. Bloque temporal, **7.24b** ajuste de datos. La curva azul y los asteriscos rojos representan la data experimental y la data ajustada, respectivamente.

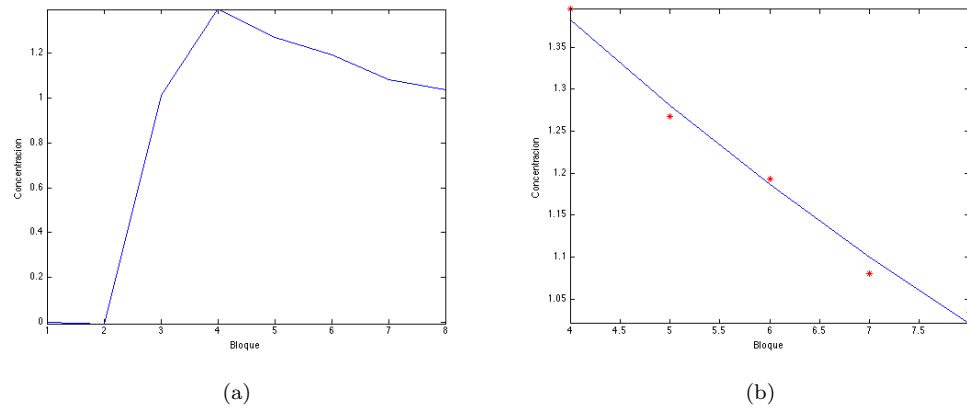


Figura 7.25: Ajuste realizado en región de interés obteniendo los parámetros ajustados $k_{ep} = 0,0438183min^{-1}$ y $k_{el} = 0,110407min^{-1}$ para el paciente $N^{\circ}9$. **7.25a** Gráfico Concentración Vs. Bloque temporal, **7.25b** ajuste de datos. La curva azul y los asteriscos rojos representan la data experimental y la data ajustada, respectivamente.

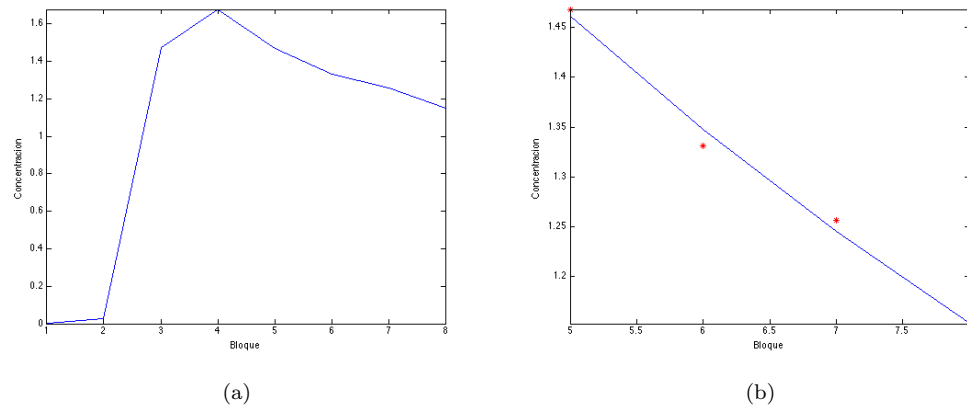
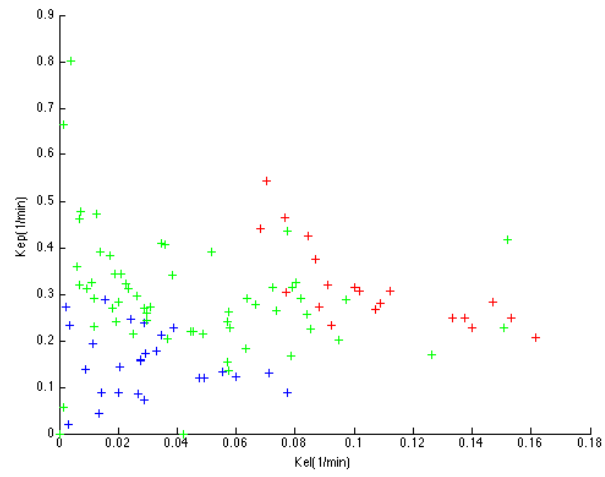


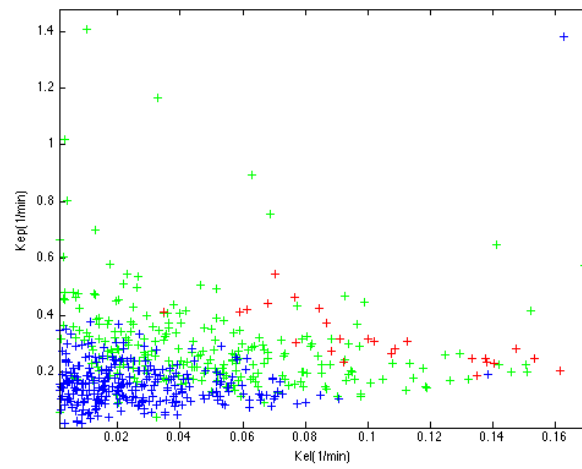
Figura 7.26: Ajuste realizado en región de interés obteniendo los parámetros ajustados $k_{ep} = 0,015626min^{-1}$ y $k_{el} = 0,376002min^{-1}$ para el paciente N°10. **7.26a** Gráfico Concentración Vs. Bloque temporal, **7.26b** ajuste de datos. La curva azul y los asteriscos rojos representan la data experimental y la data ajustada, respectivamente.

7.4. Resultados Cualitativos-Cuantitativos

Las gráficas a continuación muestran la distribución de k_{el} y k_{ep} para un corte de la próstata y para todo el volumen de la misma. Dichos parámetros fueron clasificados en los tres tonos de colores mediante el método de los tres puntos. También se obtuvieron histogramas de frecuencia para cada parámetros y para cada distribución en cada estudio. Esto da como resultado un análisis cualitativo-cuantitativo que aporta más información que el análisis cualitativo o cuantitativo por separado. Estos resultados presentan una forma de analizar los estudios sin tener que analizar corte a corte cada región de interés.

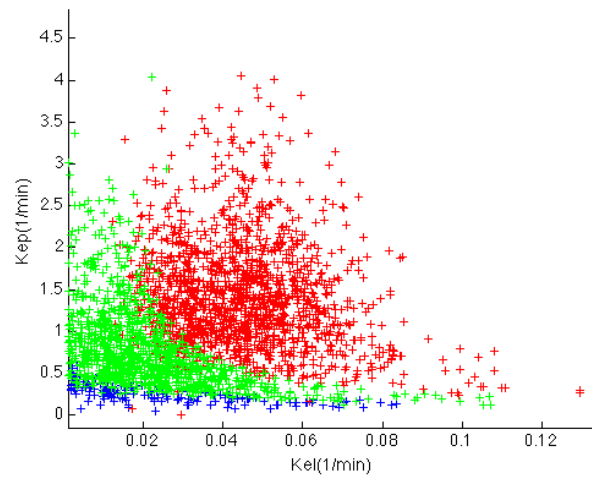


(a) Distribución para un corte

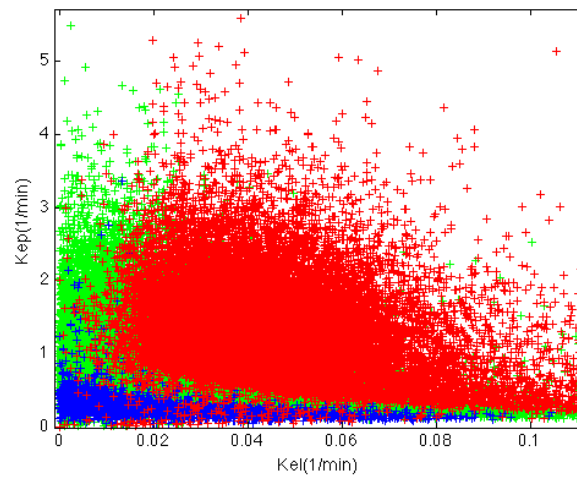


(b) Distribución para todos los cortes

Figura 7.27: Distribución de parámetros k_{el} y k_{ep} para paciente $N^{\circ}1$

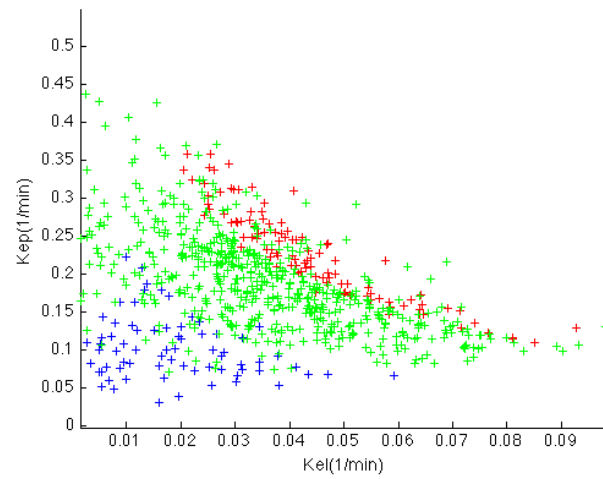


(a) Distribución para un corte

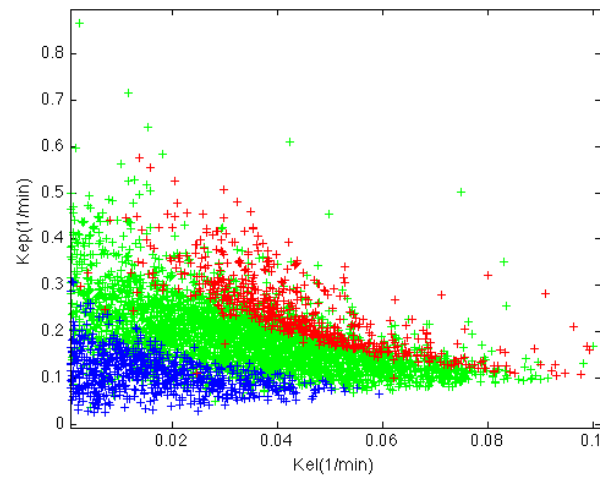


(b) Distribución para todos los cortes

Figura 7.28: Distribución de parámetros k_{el} y k_{ep} para paciente $N^{\circ}2$

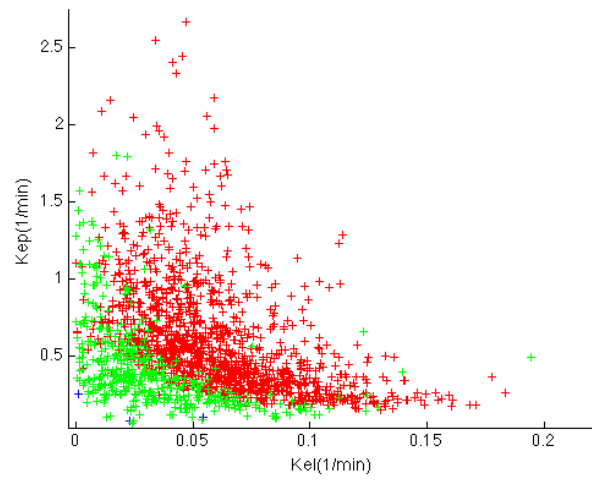


(a) Distribución para un corte

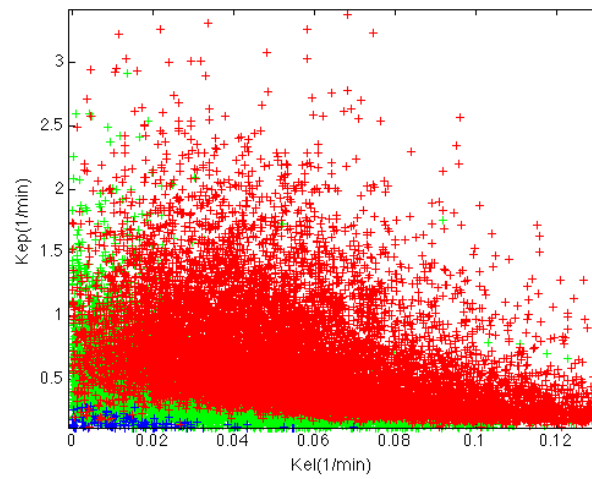


(b) Distribución para todos los cortes

Figura 7.29: Distribución de parámetros k_{el} y k_{ep} para paciente $N^{\circ}3$

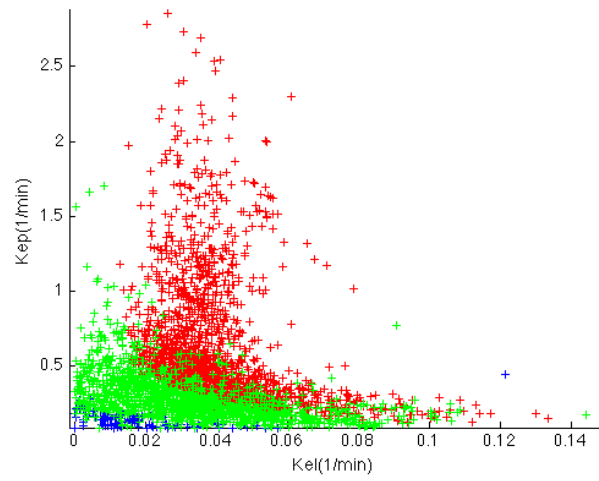


(a) Distribución para un corte

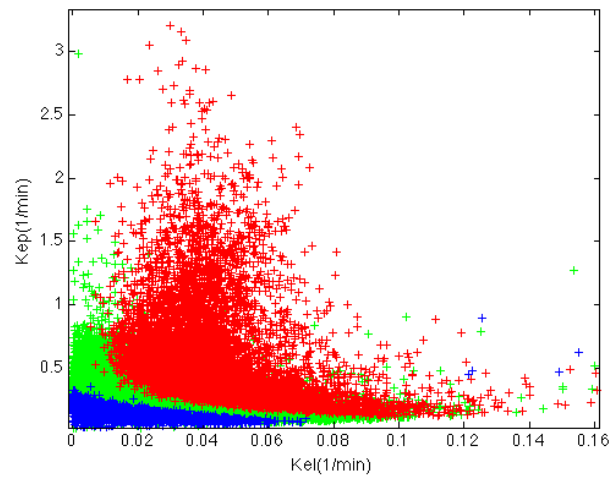


(b) Distribución para todos los cortes

Figura 7.30: Distribución de parámetros k_{el} y k_{ep} para paciente $N^{\circ}4$

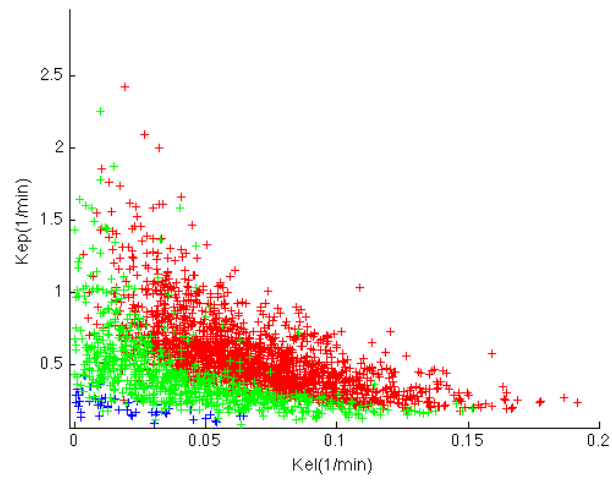


(a) Distribución para un corte

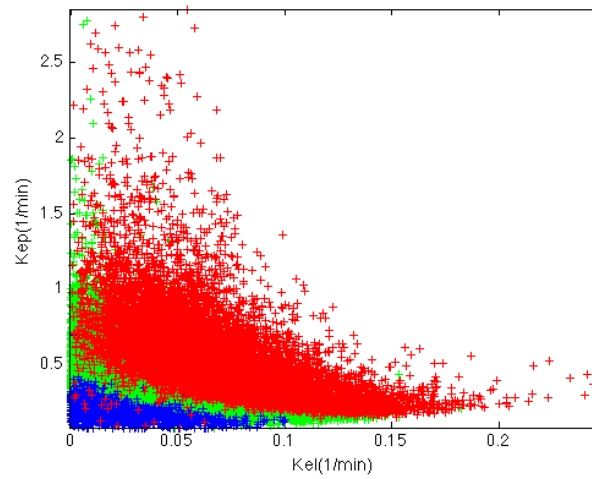


(b) Distribución para todos los cortes

Figura 7.31: Distribución de parámetros k_{el} y k_{ep} para paciente $N^{\circ}5$

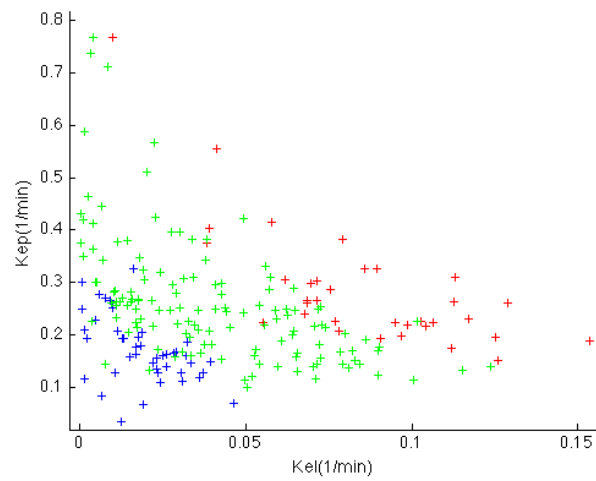


(a) Distribución para un corte

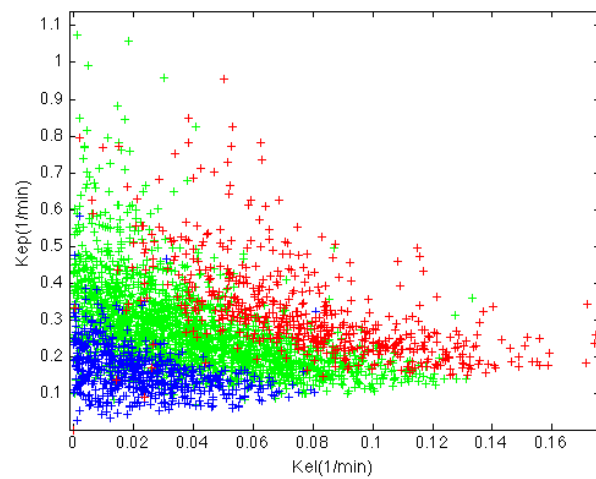


(b) Distribución para todos los cortes

Figura 7.32: Distribución de parámetros k_{el} y k_{ep} para paciente $N^{\circ}6$

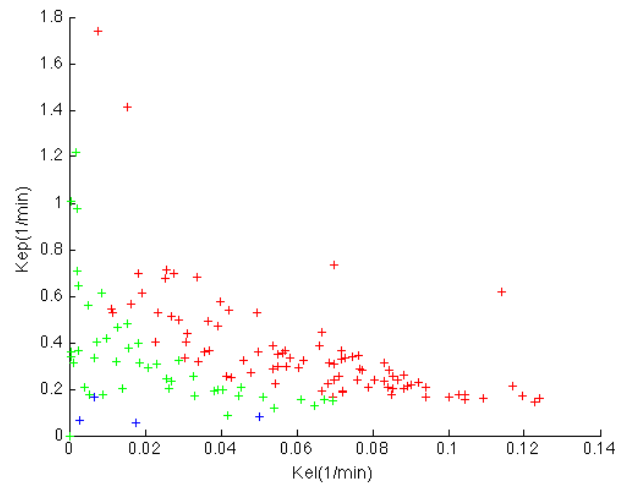


(a) Distribución para un corte

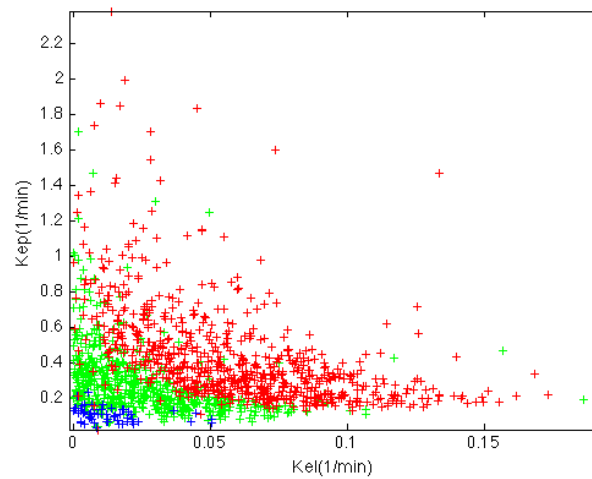


(b) Distribución para todos los cortes

Figura 7.33: Distribución de parámetros k_{el} y k_{ep} para paciente $N^{\circ}7$

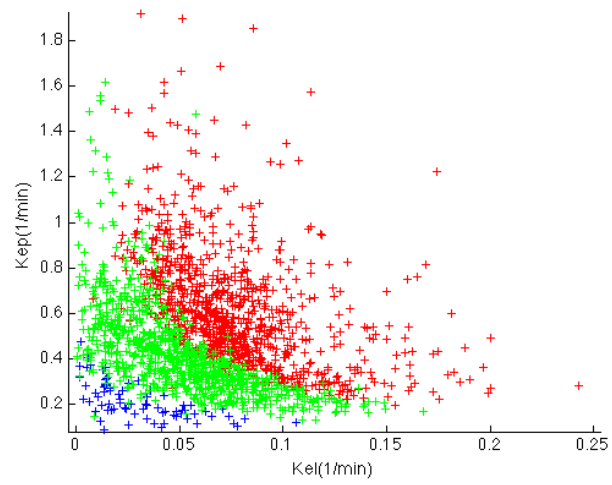


(a) Distribución para un corte

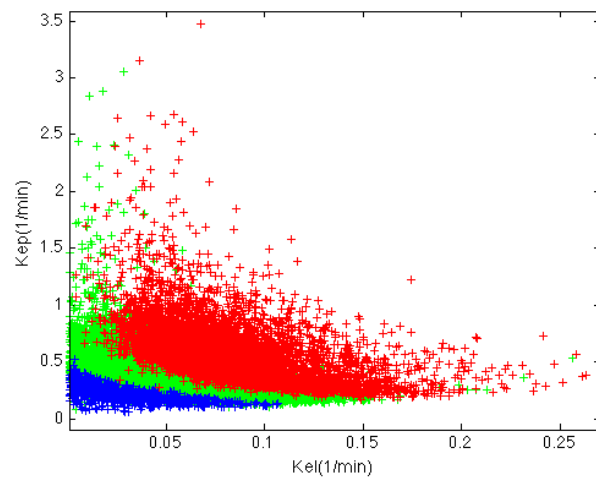


(b) Distribución para todos los cortes

Figura 7.34: Distribución de parámetros k_{el} y k_{ep} para paciente N°8

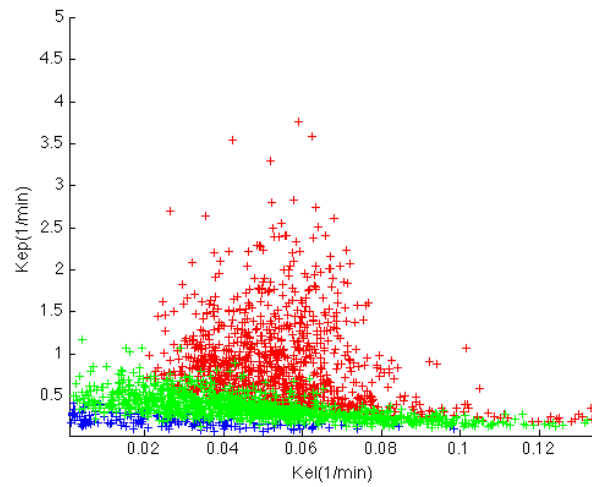


(a) Distribución para un corte

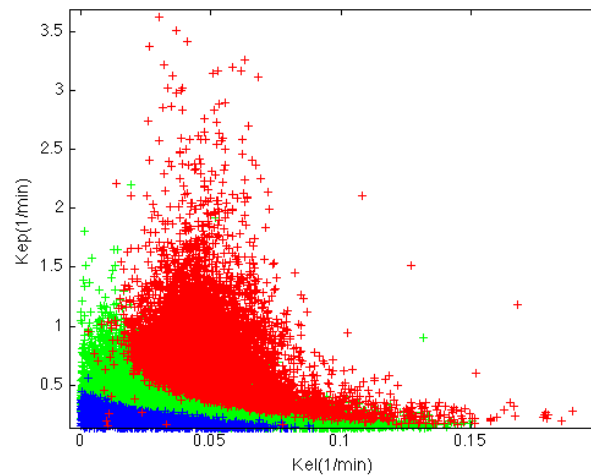


(b) Distribución para todos los cortes

Figura 7.35: Distribución de parámetros k_{el} y k_{ep} para paciente $N^{\circ}9$



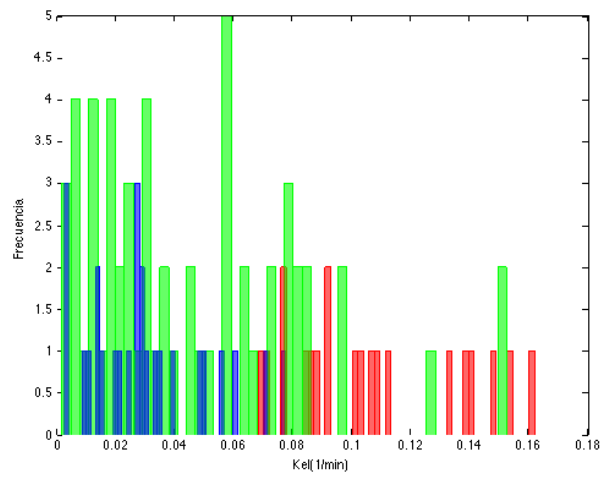
(a) Distribución para un corte



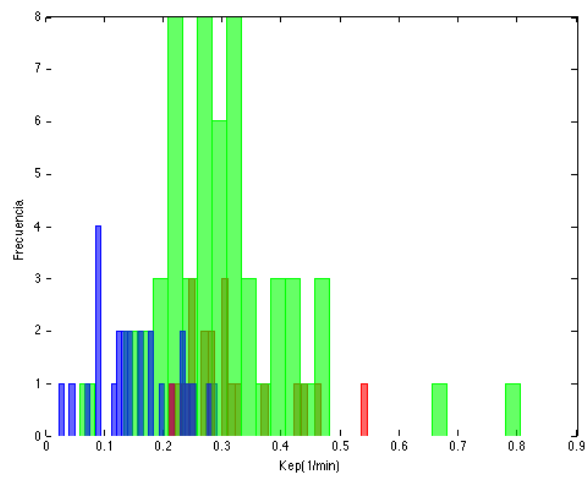
(b) Distribución para todos los cortes

Figura 7.36: Distribución de parámetros k_{el} y k_{ep} para paciente $N^{\circ}10$

Los histogramas de frecuencia de los parámetros mostrando la distribución de sus diferentes valores como se muestra en las figuras 7.37-7.10 es otra forma de analizar todo el volumen de datos que se extrae de los estudios de DCE-MRI.

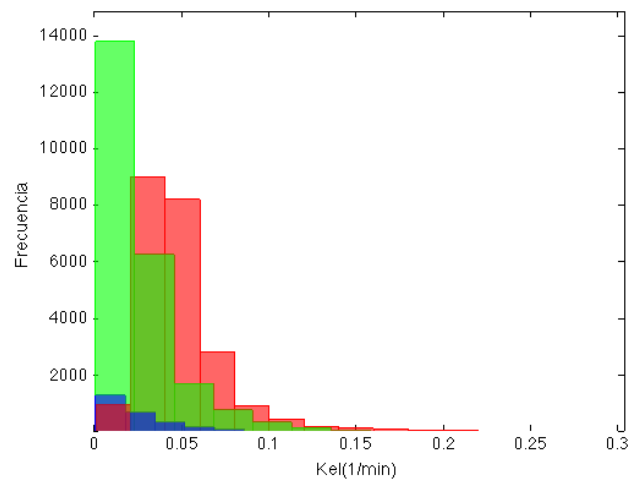
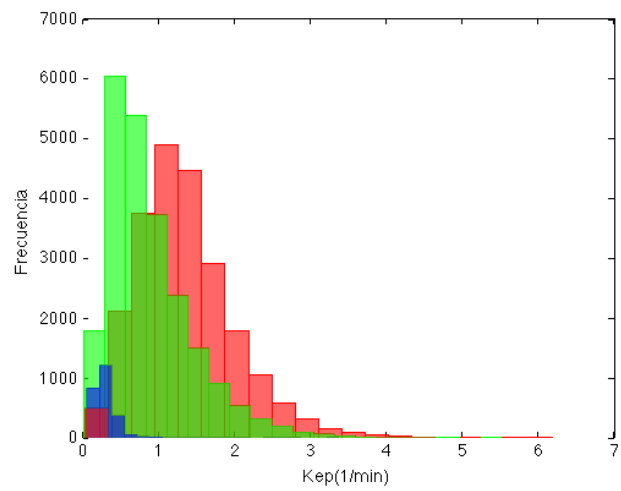


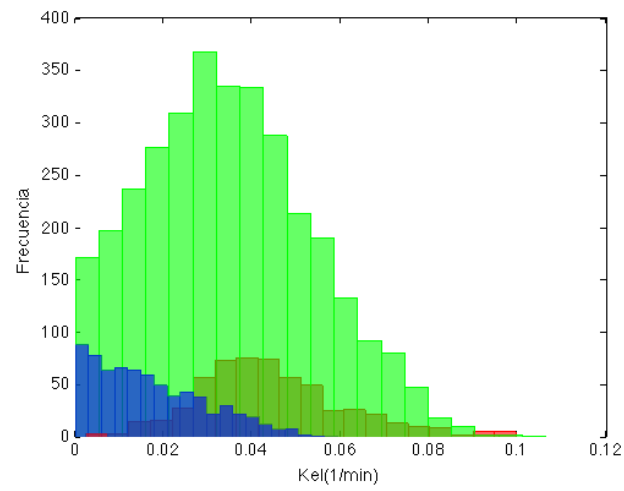
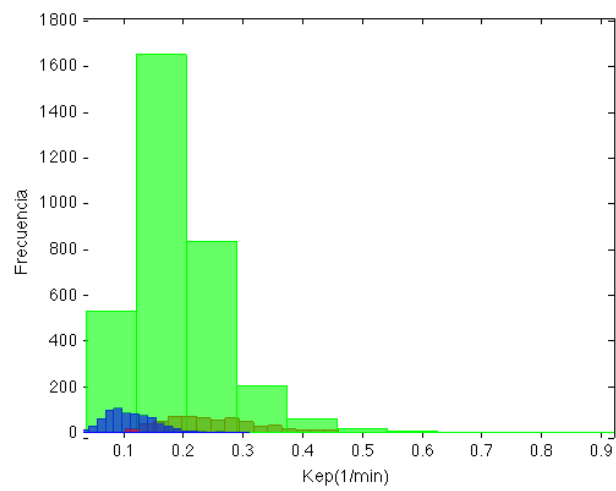
(a) k_{el}

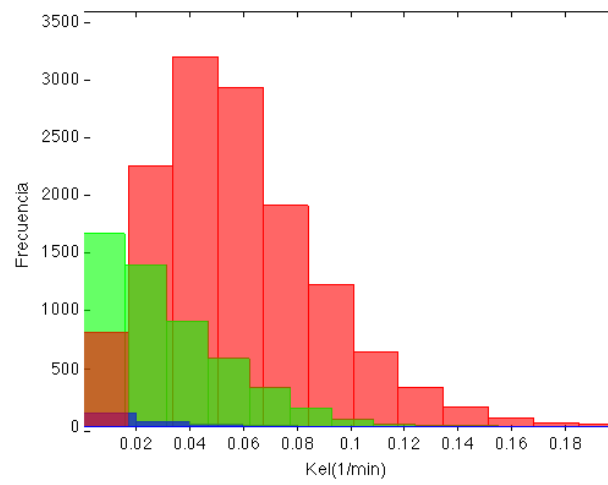
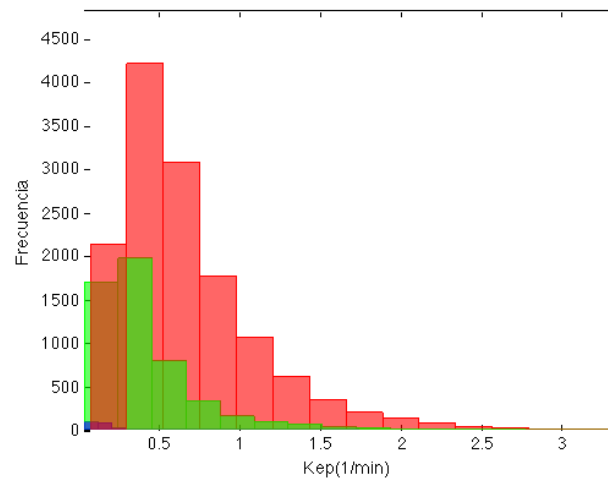


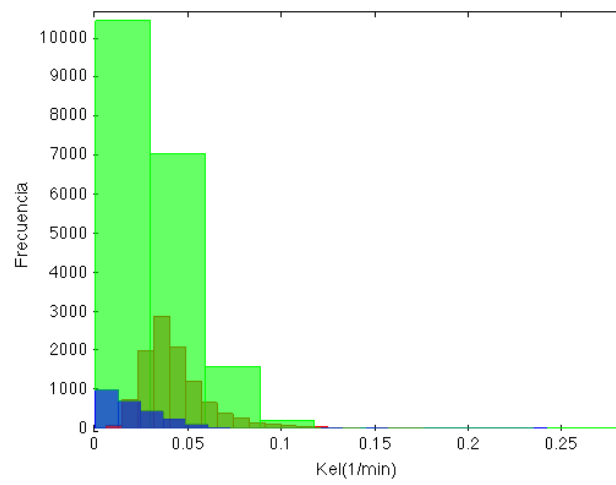
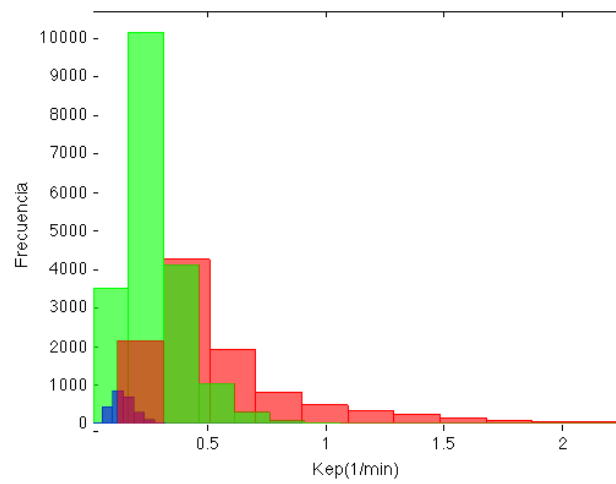
(b) k_{ep}

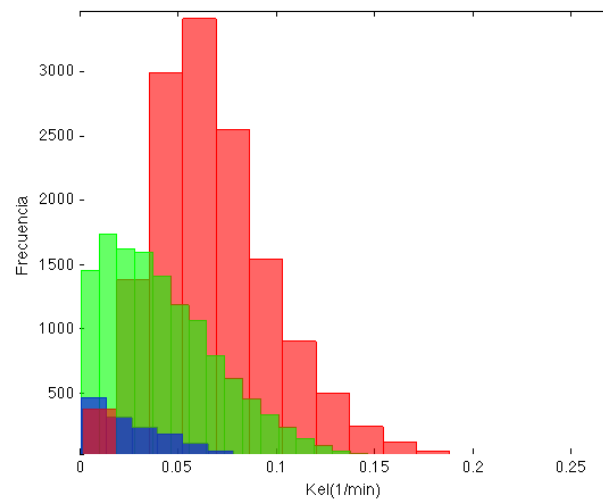
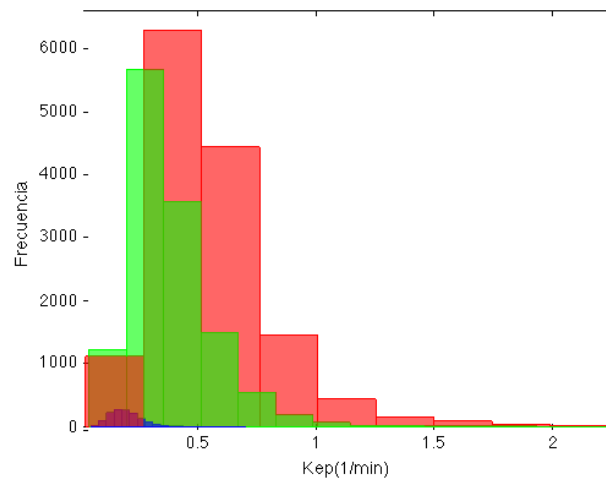
Figura 7.37: Histogramas de parámetros k_{el} y k_{ep} para las diferentes clases, para el paciente $N^{\circ}1$

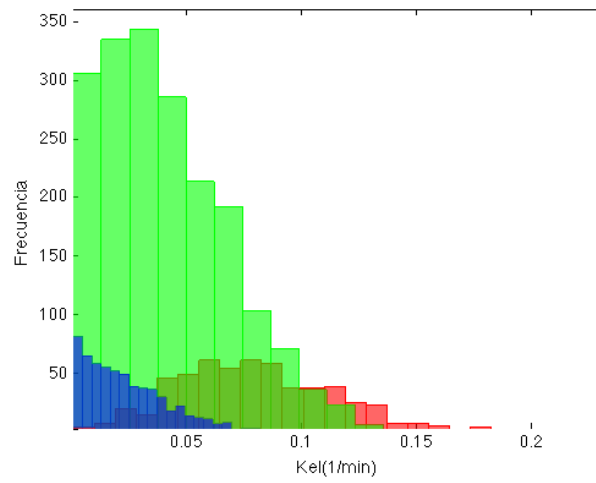
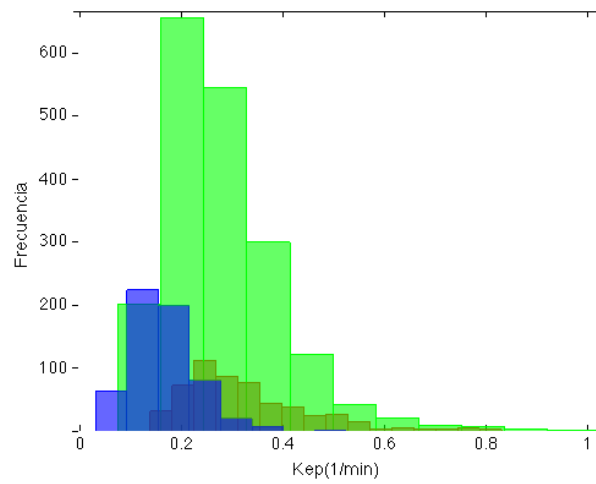
(a) k_{el} (b) k_{ep} Figura 7.38: Histogramas de parámetros k_{el} y k_{ep} para las diferentes clases, para el paciente N°2

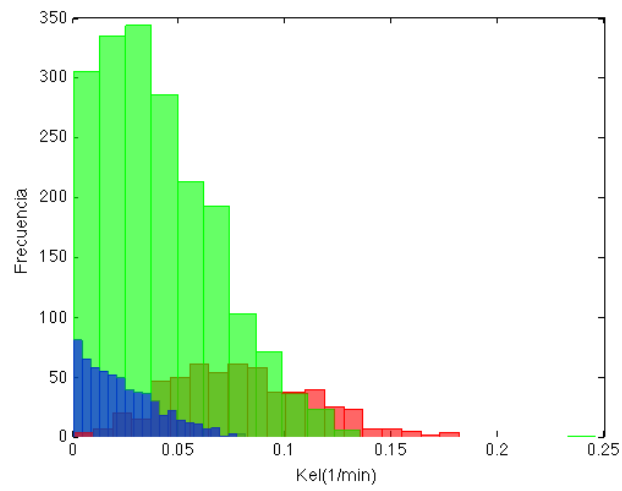
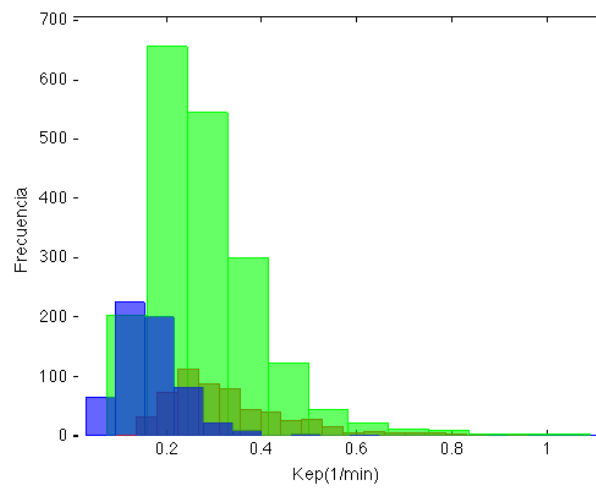
(a) k_{el} (b) k_{ep} Figura 7.39: Histogramas de parámetros k_{el} y k_{ep} para las diferentes clases, para el paciente $N^{\circ}3$

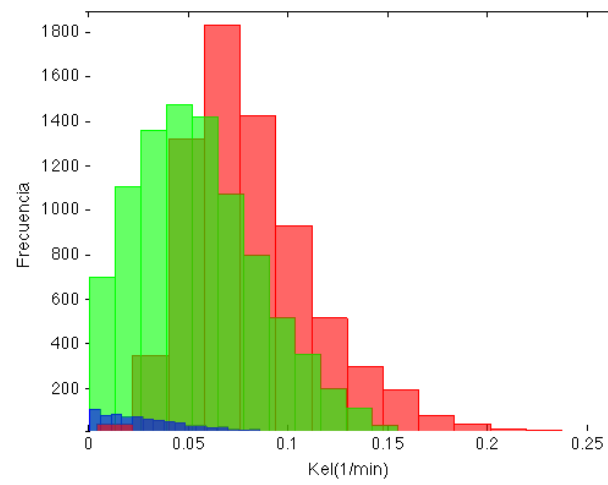
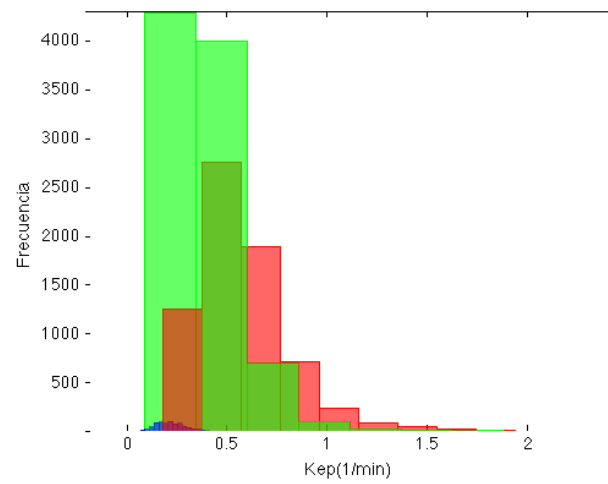
(a) k_{el} (b) k_{ep} Figura 7.40: Histogramas de parámetros k_{el} y k_{ep} para las diferentes clases, para el paciente $N^{\circ}4$

(a) k_{el} (b) k_{ep} Figura 7.41: Histogramas de parámetros k_{el} y k_{ep} para las diferentes clases, para el paciente $N^{\circ}5$

(a) k_{el} (b) k_{ep} Figura 7.42: Histogramas de parámetros k_{el} y k_{ep} para las diferentes clases, para el paciente N°6

(a) k_{el} (b) k_{ep} Figura 7.43: Histogramas de parámetros k_{el} y k_{ep} para las diferentes clases, para el paciente N°7

(a) k_{el} (b) k_{ep} Figura 7.44: Histogramas de parámetros k_{el} y k_{ep} para las diferentes clases, para el paciente $N^{\circ}8$

(a) k_{el} (b) k_{ep} Figura 7.45: Histogramas de parámetros k_{el} y k_{ep} para las diferentes clases, para el paciente N°9

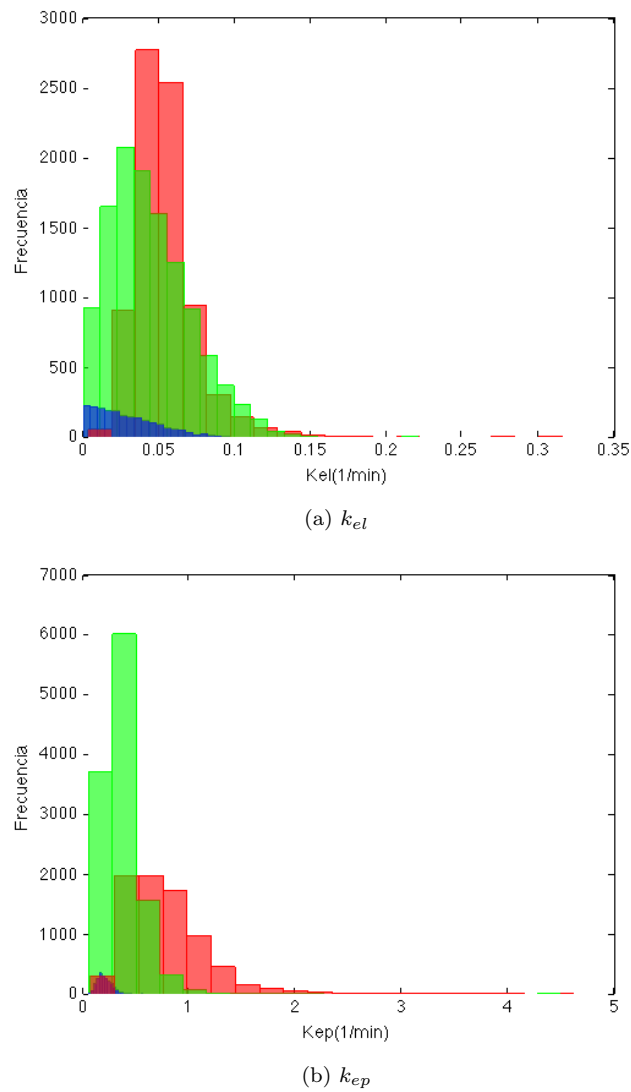


Figura 7.46: Histogramas de parámetros k_{el} y k_{ep} para las diferentes clases, para el paciente $N^{\circ}10$

Finalmente se muestra a continuación una serie de tablas donde se realizó un análisis estadístico de toda la información, obteniendo valores medios, tendencias, curtosis para todos los pacientes. También se presenta la curtosis es una medida que cuantifica lo esbelta o aplanada que resulta una distribución de probabilidad o su equivalente cuando se refiere a un conjunto de datos. Si una distribución tiene una curtosis mayor que la normal, hay que interpretarlo como que su parte central es más picuda que una normal con su misma desviación tipo y si el valor es menor será

más plana. Para la distribución normal, su valor de referencia de curtosis es igual a 3. El uso de la curtosis nos permite evaluar la forma de una gráfica de frecuencia sin necesidad de recurrir a su histograma. Las tablas a continuación muestran los valores mostrados

Cuadro 7.1: Valores medios, moda, desviación estandar y curtosis para los diferentes datos de k_{el} y k_{ep} clasificados como para el paciente $N^{\circ}1$

Coefficiente	Color	Media	Moda	Desviación Estándar	Curtosis	Gleason
k_{el}	Rojo	0.10265	0.088593	0.03344	2.1156	No Disponible
	Azul	0.026669	0.0089678	0.029295	58.161	
	Verde	0.049973	0.029611	0.041869	19.91	
k_{ep}	Rojo	0.31954	0.2332	0.091963	2.5891	
	Azul	0.1614	0.12149	0.10077	73.624	
	Verde	0.31575	0.22787	0.23648	37.242	

Cuadro 7.2: Valores medios, moda, desviación estandar y curtosis para los diferentes datos de k_{el} y k_{ep} clasificados como para el paciente $N^{\circ}2$

Coefficiente	Color	Media	Moda	Desviación Estándar	Curtosis	Gleason
k_{el}	Rojo	0.04763	0.029842	0.026278	22.928	7
	Azul	0.022969	0.0085149	0.021766	29.242	
	Verde	0.024474	0.011209	0.023107	23.208	
k_{ep}	Rojo	1.343	1.0956	0.65121	5.422	
	Azul	0.29688	0.29399	0.20794	52.896	
	Verde	0.87858	0.41937	0.57066	6.5713	

Cuadro 7.3: Valores medios, moda, desviación estandar y curtosis de las distribuciones de k_{el} y k_{ep} para las diferentes clases en el paciente N°3

Coefficiente	Color	Media	Moda	Desviación Estándar	Curtosis	Gleason
k_{el}	Rojo	0.044252	0.038772	0.016788	3.6031	6
	Azul	0.017099	0.0014819	0.01261	2.72	
	Verde	0.03447	0.029185	0.018956	2.634	
k_{ep}	Rojo	0.24865	0.20739	0.082029	3.5057	
	Azul	0.11054	0.08816	0.043694	4.6343	
	Verde	0.18719	0.1607	0.079222	48.86	

Cuadro 7.4: Valores medios, moda, desviación estandar y curtosis de las distribuciones de k_{el} y k_{ep} para las diferentes clases en el paciente N°4

Coefficiente	Color	Media	Moda	Desviación Estándar	Curtosis	Gleason
k_{el}	Rojo	0.057837	0.041939	0.031824	6.1616	7
	Azul	0.024967	0.009939	0.047669	37.704	
	Verde	0.030361	0.0077362	0.024126	9.3685	
k_{ep}	Rojo	0.66263	0.40946	0.42025	7.8556	
	Azul	0.14388	0.07848	0.13597	106.58	
	Verde	0.4087	0.34868	0.31256	15.962	

Cuadro 7.5: Valores medios, moda, desviación estandar y curtosis de las distribuciones de k_{el} y k_{ep} para las diferentes clases en el paciente N°5

Coefficiente	Color	Media	Moda	Desviación Estándar	Curtosis	Gleason
k_{el}	Rojo	0.041941	0.035235	0.017557	7.7107	8
	Azul	0.019357	0.0060121	0.016975	34.449	
	Verde	0.030553	0.014619	0.0209	41.901	
k_{ep}	Rojo	0.5552	0.407	0.36515	10.739	
	Azul	0.14088	0.11809	0.054517	22.667	
	Verde	0.26981	0.23675	0.13243	22.216	

Cuadro 7.6: Valores medios, moda, desviación estandar y curtosis de las distribuciones de k_{el} y k_{ep} para las diferentes clases en el paciente N°6

Coefficiente	Color	Media	Moda	Desviación Estándar	Curtosis	Gleason
k_{el}	Rojo	0.067149	0.060133	0.031364	4.8987	6
	Azul	0.026166	0.0064936	0.02143	12.818	
	Verde	0.041588	0.013675	0.029056	3.2154	
k_{ep}	Rojo	0.54993	0.38734	0.28329	20.631	
	Azul	0.18877	0.15674	0.067294	6.4809	
	Verde	0.37619	0.27105	0.18448	18.548	

Cuadro 7.7: Valores medios, moda, desviación estandar y curtosis de las distribuciones de k_{el} y k_{ep} para las diferentes clases en el paciente N°7

Coefficiente	Color	Media	Moda	Desviación Estándar	Curtosis	Gleason
k_{el}	Rojo	0.078867	0.059211	0.033336	2.848	6
	Azul	0.022911	0.0020398	0.017579	3.1206	
	Verde	0.040458	0.030661	0.027688	4.293	
k_{ep}	Rojo	0.32689	0.2431	0.13155	5.5234	
	Azul	0.16415	0.12017	0.080073	60.987	
	Verde	0.27763	0.19848	0.13029	24.949	

Cuadro 7.8: Valores medios, moda, desviación estandar y curtosis de las distribuciones de k_{el} y k_{ep} para las diferentes clases en el paciente N°8

Coefficiente	Color	Media	Moda	Desviación Estándar	Curtosis	Gleason
k_{el}	Rojo	0.058848	0.04859	0.033433	3.4087	7
	Azul	0.013653	0.0065241	0.011956	5.2293	
	Verde	0.026845	0.0071424	0.026184	24.318	
k_{ep}	Rojo	0.44118	0.23957	0.30875	16.944	
	Azul	0.10317	0.064577	0.040448	3.9418	
	Verde	0.28815	0.16113	0.1948	14.058	

Cuadro 7.9: Valores medios, moda, desviación estandar y curtosis de las distribuciones de k_{el} y k_{ep} para las diferentes clases en el paciente N°9

Coefficiente	Color	Media	Moda	Desviación Estándar	Curtosis	Gleason
k_{el}	Rojo	0.081418	0.066235	0.033771	5.9189	6
	Azul	0.030895	0.0026718	0.023616	3.0772	
	Verde	0.053966	0.044942	0.031047	3.3468	
k_{ep}	Rojo	0.57138	0.46435	0.2596	23.129	
	Azul	0.21666	0.21058	0.074592	3.3956	
	Verde	0.38559	0.2105	0.19283	68.035	

Cuadro 7.10: Valores medios, moda, desviación estandar y curtosis para los diferentes datos de k_{el} y k_{ep} clasificados como para el paciente N°10

Coefficiente	Color	Media	Moda	Desviación Estándar	Curtosis	Gleason
k_{el}	Rojo	0.057818	0.053443	0.018815	8.5827	7
	Azul	0.026183	0.002608	0.020918	3.1765	
	Verde	0.049349	0.033017	0.027003	2.8092	
k_{ep}	Rojo	0.76962	0.52397	0.33997	5.6115	
	Azul	0.19935	0.16974	0.067454	2.7227	
	Verde	0.34527	0.27771	0.14662	5.0043	

8

Discusiones

El objetivo principal de este trabajo fue la implementación de un software capaz de extraer biomarcadores de estudios de DCE-MRI que permitieran colaborar en la determinación de tejidos cancerígenos en estudios de próstata. Se consideró la utilización de un modelo farmacocinético bicompartimental, conocido como el modelo de Brix-Tofts, del cual se puede calcular un par de parámetros relacionados con la evolución temporal de un agente de contraste en el tejido a estudiar.

Para lograr el objetivo anteriormente comentado, se implementó un algoritmo el cual involucró diferentes pasos, partiendo desde el registro de las imágenes hasta la manipulación de las ecuaciones no lineales. En la interfaz gráfica del software se realizó con la intención de que el mismo pudiera tener una aplicación clínica adecuada.

Con la intención de realizar algún tipo de validación al software desarrollado, se creó un maniquí virtual basado en el modelo farmacocinético de Brix-Tofts en el que se tiene una hipermatriz con diferentes combinaciones de k_{el} y k_{ep} para cada componente x e y , y el cambio temporal se halla en la componente z . Para tener un maniquí un poco más acorde con la realidad, se agregó ruido Rice, ya que este tipo de perturbación se aprecia en los estudios de RMN. Al analizar dicho maniquí se pudo constatar que el rango de valores k_{el} y k_{ep} obtenido coincide con los valores de k_{el} y k_{ep} presentes en el maniquí. También se comparó el método de Prony modificado, utilizado en el software, con un método de regresión por mínimos cuadrados no lineal

utilizando el algoritmo de Levenberg-Macquardt, extraído del *Toolbox* de ajuste de curvas de MATLAB.

Al comparar el método de Prony modificado con el algoritmo de Levenberg-Marquardt utilizando un maniquí virtual para su análisis y determinación de los parámetros farmacocinéticos se observó coincidencia en los resultados por ambos métodos. La ventaja de analizar los datos con el método de Prony es el tiempo que se demora en obtener los parámetros farmacocinéticos (30 % menos). Esta disminución de los tiempos se debe a que el método de Prony modificado es un método analítico, mientras que el ajuste no lineal plantea la minimización de unas variables sobre una función objetivo.

El análisis cuantitativo y cualitativo combinado de la información nos brinda un mayor entendimiento de los parámetros farmacocinéticos. El análisis cualitativo discrimina la información en tres regiones de las que se pueden extraer información adicional.

Cuantitativamente se puede analizar la información de tres diferentes formas: seleccionando una región de interés; cuantificando pixel a pixel la información de un corte en particular; cuantificando pixel a pixel la información de todo un estudio o por medio del análisis de los histogramas de frecuencia de los parámetros.

De los resultados obtenidos se puede observar lo siguiente:

- El valor promedio de k_{el} obtenido para regiones clasificadas como cáncérgenas es de $(0.0638 \pm 0.0181) \text{ min}^{-1}$.
- El valor promedio de k_{el} obtenido para regiones clasificadas como posiblemente cáncérgenas es de $(0.0382 \pm 0.0098) \text{ min}^{-1}$.
- El valor promedio de k_{el} obtenido para regiones clasificadas como no cáncérgenas es de $(0.02309 \pm 0.0048) \text{ min}^{-1}$.
- El valor promedio de k_{ep} obtenido para regiones clasificadas como cáncérgenas es de $(0.5788 \pm 0.2979) \text{ min}^{-1}$.
- El valor promedio de k_{ep} obtenido para regiones clasificadas como posiblemente cáncérgenas es de $(0.3733 \pm 0.1796) \text{ min}^{-1}$.

- El valor promedio de k_{ep} obtenido para regiones clasificadas como no cáncérgenas es de $(0.1726 \pm 0.0539) \text{ min}^{-1}$.

Los pacientes analizados en este trabajo presentan valores de la escala de Gleason entre 6 y 8. Los valores medios de k_{el} y k_{ep} discriminados según la escala de Gleason para regiones consideradas cancerígenas son los siguientes:

Gleason 6:

- El valor promedio de k_{el} obtenido para regiones clasificadas como cáncérgenas es de $(0.0679 \pm 0.0147) \text{ min}^{-1}$.
- El valor promedio de k_{ep} obtenido para regiones clasificadas como cáncérgenas es de $(0.4232 \pm 0.1394) \text{ min}^{-1}$.

Gleason 7:

- El valor promedio de k_{el} obtenido para regiones clasificadas como cáncérgenas es de $(0.0555 \pm 0.0045) \text{ min}^{-1}$.
- El valor promedio de k_{ep} obtenido para regiones clasificadas como cáncérgenas es de $(0.8041 \pm 0.3329) \text{ min}^{-1}$.

Gleason 8:

- El valor promedio de k_{el} obtenido para regiones clasificadas como cáncérgenas es de 0.0419 min^{-1} .
- El valor promedio de k_{ep} obtenido para regiones clasificadas como cáncérgenas es de 0.5552 min^{-1} .

Luego de la clasificación de los parámetros farmacocinéticos en función del estadiaje mediante la escala Gleason se observa que el parámetro k_{el} es proporcional al valor del estadiaje. Es decir, valores de Gleason más elevados reportan k_{el} más elevados y viceversa. En cuanto al parámetro farmacocinético k_{ep} no se puede decir nada al respecto.

En la literatura se consiguen valores de k_{ep} para tumores de próstata de 0.62 min^{-1} [21].

Al aumentar la cantidad de pacientes analizados para obtener un rango más amplio de valores Gleason podría estudiarse con mas detalle la influencia de este valor en los parámetros farmacocinéticos.

En el presente trabajo se introdujo la curtosis con la intención de analizar su relación con los parámetros farmacocinéticos. La misma solo puede orientarnos con respecto a que tan cercanos están los datos colectados de la media. La misma no presentaba una tendencia visible al relacionarse con los valores de Gleason u otra característica de la próstata. De esta forma, se considera que la curtosis no es un valor relevante para el análisis de la farmacocinética de un tejido.

9

Conclusiones

Se logró implementar un software capaz de analizar estudios de DCE-MRI de cáncer de próstata por medio de un modelo farmacocinético y del método de los tres puntos temporales que permitiera cuantificar y cualificar, respectivamente, la información de dicho estudio, y así obtener parámetros útiles para la determinación y/o clasificación de tejidos. Dicho software puede ser de gran utilidad para la evaluación de cáncer de próstata y el seguimiento de la enfermedad luego de recibir algún tratamiento de control.

El software implementado fue probado en 10 casos clínicos de pacientes con cáncer de próstata. Fue desarrollada una metodología capaz de clasificar y cuantificar lesiones tumorales obteniendo las curvas de cambios de concentración de contraste de los tejidos, y usando esa información para la clasificación de los tejidos. Se implementó un algoritmo basado en el método de los tres puntos temporales para el análisis cualitativo de los resultados y se utilizó el modelo de Brix-Tofts para el análisis cuantitativo. Con un análisis cuantitativo y cualitativo combinado se puede establecer una mejor diferenciación entre tejidos al momento de clasificarlos.

La realización de este trabajo da pie a trabajos futuros relacionados con la evaluación y/o seguimiento de pacientes oncológicos bajo diferentes esquemas y modalidades de tratamientos terapéuticos. Los cambios en los parámetros farmacocinéticos podría revelar información importante referente a la respuesta del cáncer ante un estímulo.

Bibliografía

- [1] Tarek A Ahmed. *Basic Pharmacokinetic Concepts and Some Clinical Applications*. InTech, 2015.
- [2] A. Baer y K. Sartor. *Dynamic Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging in Oncology*. Springer, 2005.
- [3] G. Brix, W. Semmler, R. Port, L. Schad, y W. Lorenz. Pharmacokinetic parameters in cns gd-dtpa enhanced mr imaging. *Journal of Computer Assisted Tomography*, 15:621–628, 1991.
- [4] M. Maas C. Lavini, M. Buiter. Use of dynamic contrast enhanced time intensity curve shape analysis in mri: theory and practice. *Dove Press*, págs. 71–82, 2013.
- [5] H. Degani, V. Gussis, D. Weinstein, S. Fields, y S. Strano. Mapping pathophysiological features of breast tumors by mri at high spatial resolution. *Nature Medicine*, págs. 780–782, 1997.
- [6] A. Fedorov, J. Fluckiger, G. Ayers, X. Li, S. Gupta, C. Tempany, R. Mulkern, T. Yankeelov, y F. Fennessy. A comparison of two methods for estimating dce-mri parameters via individual and cohort based aifs in prostate cancer: A step towards practical implementation. *Magnetic Resonance Imaging*, págs. 321–329, 2014.
- [7] Ray Freeman. *A Handbook of Nuclear Magnetic Resonance, 2nd Edition*. Longman Group United Kingdom; 2nd edition, 1997.
- [8] E. Hauth, C. Stockamp, S Maderwald, A. Muhler, R. Kimmig, H. Jaeger, J. Markhausen, y M. Forsting. Evaluation of the three-time-point method for

- diagnosis of breast lesions in contrast-enhanced mr mammography. *Clinical Imaging*, 30:160–165, 2006.
- [9] M. Heisen, X. Fan, J. Buurman, N. van Riel, G. Karczmar, y B. ter Haar Romeny. The influence of temporal resolution in determining pharmacokinetic parameters from dce-mri data. *Magnetic Resonance in Medicine Journal*, 63:811–816, 2007.
- [10] William R. Hendee. *Medical Imaging Physics, Fourth Edition*. Wiley-Liss, 2002.
- [11] M. C. Schabel J. Fluckiger y E. V. R. Dibella. The effect of temporal sampling on quantitative pharmacokinetic and three-time-point analysis of breast dce-mri. *Magnetic Resonance Imaging*, 30:934–943, 2012.
- [12] K. F. King y X. J. Zhou M. A. Bernstein. *Handbook of MRI Pulse Sequences*. Elsevier, 2004.
- [13] M. Paluszny M. Martín-Landrove, G. Figueroa y Wuillian Torres. A quasi-analytical method for relaxation rate distribution determination of t2-weighted mri in brain. *Conference of the IEEE EMBS*, págs. 1318–1321, 2007.
- [14] Alexander C. Mamourian. *Practical MR Physics and case file of MR Artifacts and Pitfalls*. Oxford University Press, 2010.
- [15] H. Mehrabian, M. Da Rosa, M. A. Haider, y A.L. Martel. Pharmacokinetic analysis of prostate cancer using independent component analysis. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 33:1236–1245, 2015.
- [16] E. A. Morris y L. Liberman. *Breast MRI - diagnosis and intervention*. Springer, 2005.
- [17] M. R. Osborne y G. K. Smyth. A modified prony algorithm for fitting functions defined by difference equations. *SIAM Journal on Scientific Computing*, 12:362–382, 1991.
- [18] A. Radjenovic, B. Dall, y M. Smith J. Ridgway. Measurement of pharmacokinetic parameters in histologically graded invasive breast tumours using dynamic contrast-enhanced mri. *British Journal of Radiology*, págs. 120–128, 2008.

- [19] Y. Sung, H. Kwon, B. Park, G. Choa, C. K. Lee, K. Cho, y J. Kim. Prostate cancer detection on dynamic contrast-enhanced mri: Computer-aided diagnosis versus single perfusion parameter maps. *American Journal of Roentgenology*, 197:1122–1129, 2011.
- [20] Paul S. Tofts. Modeling tracer kinetics in dynamic gd-dtpa mr imaging. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 7:91–101, 1997.
- [21] Paul S. Tofts. T1-weighted dce imaging concepts: Modelling, acquisition and analysis. http://www.paul-tofts-phd.org.uk/DCE-MRI_siemens.pdf, 2015. Ingresado: 2015-12-16.
- [22] L. Turnbull, D. Buckley, G. Liney, y A. Knowles. Differentiation of prostatic carcinoma and benign prostatic hyperplasia: Correlation between dynamic gd-dtpa-enhanced mr imaging and histopathology. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 9:311–316, 1999.
- [23] J. N. Ulysses y A. Conci. Measuring similarity in medical registration. *International Conference on Systems, Signals and Image Processing*, 2010.
- [24] S. Verma, B. Turkbey, N. Muradyan, A. Rajesh, F. Cornud, M. Haider, P. Choyke, y M. Harisinghani. Overview of dynamic contrast- enhanced mri in prostate cancer diagnosis and management. *AJR Am J Roentgenol*, 198:1277–1288, 2012.
- [25] John G. Wagner. *Farmacocinética Clínica*. Reverté, 2002.
- [26] Catherine Westbrook. *Handbook of MRI Technique, 4th Edition*. Wiley-Blackwell, 2014.

Apéndice A

Manual de Usuario

A.1. Introducción

El software diseñado por medio de MATLAB, permite el análisis cualitativo y cuantitativo de estudios de DCE-MRI, basado en la determinación de los parámetros k_{el} y k_{ep} , que determinan la farmacocinética de un agente de contraste dentro de la próstata. El programa permite el análisis de los parámetros en una región de interés ya sea obteniendo la gráfica de contraste vs. tiempo para un vóxel en particular o realizando un mapeo de todos los parámetros para una región de interés en un corte o en todo el volumen de la próstata. El software también permite clasificar una región de interés en tres diferentes regiones relacionadas con la eliminación del agente de contraste: eliminación rápida, meseta y no eliminación del agente de contraste.

A.2. Funciones Básicas



Figura A.1: Interfaz Gráfica de Usuario desarrollada. Se muestra acompañado por números las funciones básicas del programa para ser explicado a continuación.

En la figura A.1 se muestra la pantalla principal del software con los botones que realizan todas las funciones para el análisis de los estudios de DCE-MRI, que se explicarán en detalle a continuación. Serán explicadas todas las funciones en orden numerológico, cada función se muestra acompañada de un número en la figura A.1

1. Abrir imágenes: Haciendo click con el puntero en este botón se despliega una ventana donde se debe escoger la ubicación en la que se encuentra el estudio a ser analizado. Es importante destacar que solo se permite abrir archivos con extensión .dcm.
2. Imágenes por bloque: En el recuadro que acá aparece se debe colocar cuantas imágenes conforman cada bloque temporal. Existe un radiobotón que al pre-

sionar unicamente mostrará una imagen de interés en los diferentes bloques, colocando el número de dicha imagen en el recuadro de la función 5.

3. Registro: Haciendo click con el puntero en este botón se procede a registrar de manera automática todos los bloques temporales del estudio utilizando como objetivo el primer bloque. Se despliega una figura como la que se detalla en la figura A.2 para inspeccionar el registro.

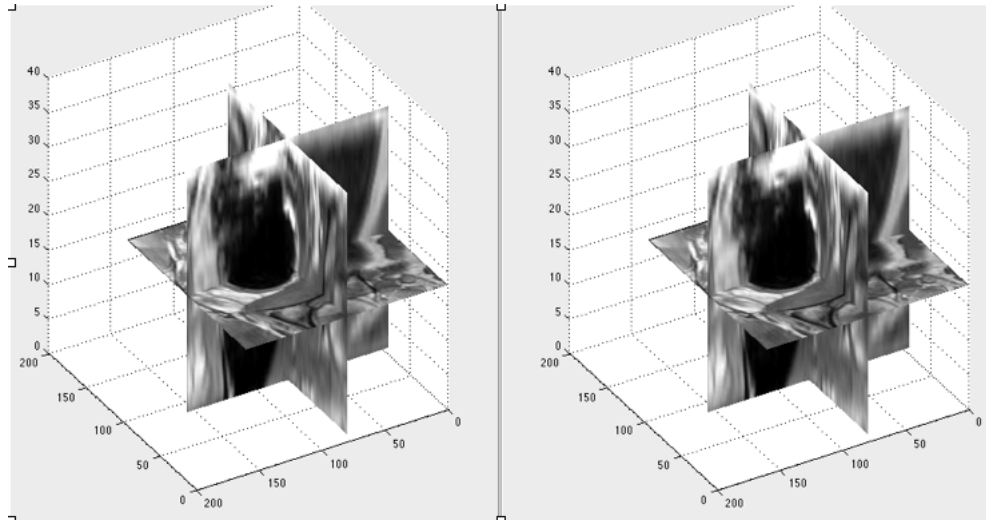


Figura A.2: Ventana para revisar el registro realizado. La imagen de la izquierda representa el volumen objetivo mientras que la imagen de la derecha representa el volumen en el que se realizaron las traslaciones y rotaciones

4. Máscara: Al presionar este botón se procede a contornear por medio del puntero la región de interés en cada uno de los cortes del estudio para un bloque, vease figura A.3. Luego se realiza automáticamente la asignación de cada máscara al resto de los bloques. La máscara queda guardada automáticamente en caso de necesitar analizar el mismo paciente en una ocasión futura.

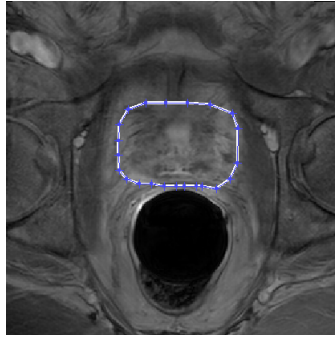


Figura A.3: Se muestra en líneas punteadas el contorno realizado en el borde de la próstata

5. Imagen de interés: Dentro del software se encuentran funciones que se realizan a una imagen en particular. El número de corte de la imagen de interés debe ser colocado en este recuadro. La imagen visualizada en la ventana principal (opción 20) es la que aparece en la opción 14.
6. Inspección Región de Interés: Al presionar este botón se permitira seleccionar en la imagen de interés una región que puede ser tan pequeña como un pixel para obtener la curva de concentración vs. tiempo (figura A.4

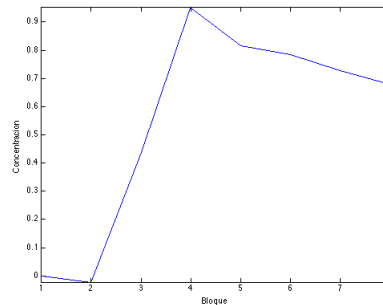


Figura A.4: Grafica concentración vs. tiempo para una región seleccionada dentro del volumen a estudiar.

7. Tiempos: En los recuadros superior, medio e inferior se debe colocar los bloques temporales que consideraremos como t_0 , t_i y t_2 , respectivamente. Se puede determinar estos bloques temporales utilizando la función *Inspección ROI* en diferentes regiones.
8. Exponentes ROI: Esta función devuelve en 8.a el valor de los exponentes o

parámetros farmacocinéticos de la curva de concentración vs. tiempo obtenida de la función *Inspección ROI*.

9. Prony 2D: Análisis cualitativo cuantitativo 2D utilizando método de Prony. Se muestra un gráfico k_{el} vs. k_{ep} para la imagen de interés.
10. NLS 2D: Análisis cualitativo cuantitativo 2D utilizando un método de ajuste no lineal. Se muestra un gráfico k_{el} vs. k_{ep} para la imagen de interés.
11. 3TP 3D: Al presionar este radiobotón cambia la vista 2D mostrando únicamente un bloque y clasificando la región creada mediante el botón máscara en tres regiones coloreandolas con rojo, verde o azul y en diferentes intensidades.
12. NLS: Análisis cualitativo cuantitativo 3D utilizando un método de ajuste no lineal. Se muestra un gráfico k_{el} vs. k_{ep} para la imagen de interés.
13. Prony 2D: Análisis cualitativo cuantitativo 3D utilizando método de Prony. Se muestra un gráfico k_{el} vs. k_{ep} para la imagen de interés.
14. Imagen actual: Este recuadro muestra el número de la imagen que es mostrada en la ventana 20.
15. Slider: Nos permite cambiar de un corte a otro en el estudio.
16. Histogramas k_{el} k_{ep} : Una vez realizado el análisis 2D o 3D podemos observar los diferentes histogramas k_{el} k_{ep} para cada una de las diferentes clases. Si es radiobotón se encuentra activado se mostrará el histograma k_{el} k_{ep} para los vóxeles del volumen de interés contorneado previamente, de lo contrario se mostrara el histograma k_{el} k_{ep} para el corte de interés.
17. Zoom: Al presionar la lupa con el signo más se puede realizar un acercamiento en una región de interés. Al presionar la lupa con el signo menos se realiza un alejamiento hasta llegar al tamaño original.
18. Ajuste de contraste: El slider superior determina el nivel mínimo de contraste, mientras que el slider inferior determina el nivel máximo de contraste para la imagen de la ventana 20.

Apéndice B

Código Fuente Implementado

A continuación se presenta el código fuente desarrollado para la creación de la interfaz gráfica de usuario que permitieron el análisis cualitativo y cuantitativo de los estudios de DCE-MRI

```
function varargout = DCEMRI(varargin)

gui_Singleton = 1;
gui_State = struct('gui_Name',       mfilename, ...
                  'gui_Singleton',  gui_Singleton, ...
                  'gui_OpeningFcn', @DCEMRI_OpeningFcn, ...
                  'gui_OutputFcn',  @DCEMRI_OutputFcn, ...
                  'gui_LayoutFcn',  [] , ...
                  'gui_Callback',    []);
if nargin && ischar(varargin{1})
    gui_State.gui_Callback = str2func(varargin{1});
end

if nargout
    [varargout{1:nargout}] = gui_mainfcn(gui_State, varargin{:});
else
    gui_mainfcn(gui_State, varargin{:});
end
```

```
end

% End initialization code - DO NOT EDIT

% --- Executes just before DCEMRI is made visible.
function DCEMRI_OpeningFcn(hObject, eventdata, handles, varargin)
% This function has no output args, see OutputFcn.
% hObject    handle to figure
% eventdata  reserved - to be defined in a future version of MATLAB
% handles    structure with handles and user data (see GUIDATA)
% varargin   command line arguments to DCEMRI (see VARARGIN)

% Choose default command line output for DCEMRI
handles.output = hObject;
handles.radiobutton1 = 0;
handles.radiobutton5 = 0;
handles.edit3 = 1;
set(handles.slider4,'Value',1);
%set(handles.slider1, 'Max', 100);

set(handles.text1, 'String', 0)

% Update handles structure
guidata(hObject, handles);

% UIWAIT makes DCEMRI wait for user response (see UIRESUME)
% uiwait(handles.figure1);

% --- Outputs from this function are returned to the command line.
function varargout = DCEMRI_OutputFcn(hObject, eventdata, handles)
% varargout  cell array for returning output args (see VARARGOUT);
```

```
% hObject    handle to figure
% eventdata  reserved - to be defined in a future version of MATLAB
% handles    structure with handles and user data (see GUIDATA)

% Get default command line output from handles structure
varargout{1} = handles.output;

% --- Executes during object creation, after setting all properties.
function slider1_CreateFcn(hObject, eventdata, handles)
% hObject    handle to slider1 (see GCBO)
% eventdata  reserved - to be defined in a future version of MATLAB
% handles    empty - handles not created until after all CreateFcns called

% Hint: slider controls usually have a light gray background.
if isequal(get(hObject,'BackgroundColor'), get(0,'defaultUicontrolBackgroundColor'))
    set(hObject,'BackgroundColor',[.9 .9 .9]);
end
guidata(hObject, handles);

% Abrir imagenes
function pushbutton1_Callback(hObject, eventdata, handles)
%set(handles.edit3,'Value',1);
%set(handles.edit2,'Value',1);
paciente = uigetdir('E:\', 'Escoja la carpeta del paciente');
opcionb = handles.radiobutton4;
set(handles.figure1, 'pointer', 'watch')
drawnow;
try
cd(paciente)

directorio = dir(paciente);
```

```
[m,~] = size(directorio);
k = handles.edit1;
for i =3:m
    tmpdir(i-2) = dir(directorio(i).name);
end
[~,n] = size(tmpdir);
tic
for j = 1:n
    if isdicom(tmpdir(j).name)
        info=dicominfo(tmpdir(j).name);
        pix=info.PixelSpacing(1);
        num=info.InstanceNumber;
        img=dicomread(info);
        try
            Rs = info.RescaleSlope;
            Ri = info.RescaleIntercept;
            img = Ri + img*Rs;
        end
        [X, Y]=size(img);
        Img=imresize(img, [X*pix,Y*pix]);
        estruct(num).MR=int16(Img); % Imagen Rescalada
        estruct(num).mr = int16(img); %Imagen Cruda para calculos
        t = str2num(info.AcquisitionTime)/60000;
        estruct(1).t = t;
    end
end
[~,n] = size(estruct);
if opcionb ==1
    num = [];
    for i = 1:k
        j = i:k:n;
        num = cat(2,num,j);
    end
end
```

```
end
j = [];
for i = 1:n
    j = num(i);
    Estruct(i).MR = estruct(j).MR;
    Estruct(i).mr = estruct(j).mr;
end
Estruct(1).t = estruct(1).t;
handles.pushbutton1 = Estruct;
else
    handles.pushbutton1 = estruct;
end
toc
imshow(estruct(1).MR, []);
end
try
    load mascara
end
a = exist('mascara');
if a
    handles.pushbutton16 = mascara;
    set(handles.checkbox1, 'Value', 1)
else
    set(handles.checkbox1, 'Value', 0)
end

set(handles.figure1, 'pointer', 'arrow')

guidata(hObject, handles)

function text1_CreateFcn(hObject, eventdata, handles)
```

```
function edit1_Callback(hObject, eventdata, handles)
% hObject    handle to edit1 (see GCBO)
% eventdata  reserved - to be defined in a future version of MATLAB
% handles    structure with handles and user data (see GUIDATA)

% Hints: get(hObject,'String') returns contents of edit1 as text
handles.edit1 = str2double(get(hObject,'String'));
guidata(hObject, handles)

function edit1_CreateFcn(hObject, eventdata, handles)
% hObject    handle to edit1 (see GCBO)
% eventdata  reserved - to be defined in a future version of MATLAB
% handles    empty - handles not created until after all CreateFcns called

% Hint: edit controls usually have a white background on Windows.
%       See ISPC and COMPUTER.
if ispc && isequal(get(hObject,'BackgroundColor'), get(0,'defaultUicontrolBackgro
    set(hObject,'BackgroundColor','white');
end

function radiobutton1_Callback(hObject, eventdata, handles)

handles.radiobutton1 = get(hObject,'Value');% returns toggle state of radiobutton
guidata(hObject, handles)

function edit2_Callback(hObject, eventdata, handles)
% hObject    handle to edit2 (see GCBO)
% eventdata  reserved - to be defined in a future version of MATLAB
% handles    structure with handles and user data (see GUIDATA)

% Hints: get(hObject,'String') returns contents of edit2 as text
handles.edit2 = str2double(get(hObject,'String'));% returns contents of edit2 as
```

```
guidata(hObject, handles)
```

```
function edit2_CreateFcn(hObject, eventdata, handles)
```

```
% hObject    handle to edit2 (see GCBO)
```

```
% eventdata reserved - to be defined in a future version of MATLAB
```

```
% handles    empty - handles not created until after all CreateFcns called
```

```
% Hint: edit controls usually have a white background on Windows.
```

```
%         See ISPC and COMPUTER.
```

```
if ispc && isequal(get(hObject,'BackgroundColor'), get(0,'defaultUicontrolBackgro  
    set(hObject,'BackgroundColor','white');
```

```
end
```

```
%Slider
```

```
function slider1_Callback(hObject, eventdata, handles)
```

```
t = handles.radiobutton2; % mostrar imagenes de 3tp
```

```
dtp = handles.radiobutton3;
```

```
r = handles.radiobutton1;
```

```
rescalado = handles.edit3;
```

```
MinC = round(handles.slider3);
```

```
MaxC = round(handles.slider4);
```

```
t0 = handles.edit7;
```

```
t1 = handles.edit8;
```

```
t2 = handles.edit9;
```

```
x = 1;
```

```
if t == 1;
```

```
    estruct = handles.pushbutton9;
```

```
else
```

```
    estruct = handles.pushbutton1;
```

```
end
```

```
[~,m] = size(estruct);
```

```
set(handles.slider1, 'Min', 0);
```

```
set(handles.slider1, 'Max', m);
```

```
if r == 1
    x = handles.edit1;
end
set(hObject, 'SliderStep',[x/(m),x/(m)]);
num = get(handles.slider1,'Value');

if num <= 1, num = 1;
elseif num >= m,num = m;end
num = round(num);

if dtp ==1;
    estruct = handles.pushbutton1;
    n = handles.edit1; %Numero de pasos
    set(handles.slider1, 'Max', n);
    set(hObject, 'SliderStep',[1/(n),1/(n)]);
    num = get(handles.slider1,'Value');
    if num <= 1, num = 1;
    elseif num >= n,num = n;
    end
    num = round(num);
    set(handles.text1,'String',num)
    [~,p] = size(estruct);
    imshow(estruct(num).MR,[])
    mascara = handles.pushbutton16;
    BW = mascara.BW;
    BW = int16(BW(:,:,num));
    img = estruct(num + t0*n).MR;
    img0 = (img).*(BW);
    img = estruct(num + t1*n).MR;
    img1 = img.*BW;
    img = estruct(num + t2*n).MR;
    img2 = img.*BW;
```

```

    [N,M]=size(img1);
    BW = imresize(BW,rescalado);
    ImgT1 = img1 - img0;
    Mx = double(max(max(max(ImgT1))));
    ImgT1 = 255*double(ImgT1)/(Mx);
    ImgT1(:,:,2) = ImgT1(:,:,1);
    ImgT1(:,:,3) = ImgT1(:,:,1);
    R = zeros(N,M);
    G = zeros(N,M);
    B = zeros(N,M);
    % Segunda Parte donde se define el tono de color para cada pixel
    B(img2>img1.*1.1) = 1;
    B = B.*double(BW);
    R(img2<(img1.*0.9)) = 1;
    R = R.*double(BW);
    G(img2<=(img1.*1.1) & img2 >=(img1.*0.9)) = 1;
    G = G.*double(BW);
    BW(:,:,2) = BW;
    BW(:,:,3) = BW(:,:,1);
    colores=cat(3,R,G,B);
    colores = double(ImgT1).*colores;
    ImgTmp = double(estruct(num).MR);
    Img = 255*ind2rgb(ImgTmp,gray(1024));
    Img = imresize(Img,rescalado);
    Img(BW==1) = colores(BW==1);
    Img = uint8(Img);
else
    set(handles.text1,'String',num)
    Img = estruct(num).MR;
end
imshow(Img,[ ])
%handles.slider1 = num;

```

```
guidata(hObject, handles);

% Analizar Registro
function pushbutton4_Callback(hObject, eventdata, handles)
n = handles.edit1;
m = handles.edit2;
estruct = handles.pushbutton1;
img1 = estruct(m).MR;
img2 = estruct(m + n).MR;
imshowpair(img1, img2, 'diff');

% --- Registro multimodal
function pushbutton5_Callback(hObject, eventdata, handles)
n = handles.edit1; %Numero de pasos
estruct = handles.pushbutton1;
[~, o] = size(estruct);
imshow(estruct(1).MR, [])
%[~, rect] = imcrop;
%o = 52;
j = 0;
for i = 1:n
    j = j + 1;
    imgTmp = estruct(i).MR;
%    Ifija(:, :, j) = imcrop(img1, rect);
    Ifija(:, :, j) = imgTmp;
    Estruct(i).MR = imgTmp;
end
tic
for k = n+1:n:o-1
    j = 0;
    for i = k:k+n-1
        j = j + 1;
```

```

    imgTmp = estruct(i).MR;
    %Imobil(:,:,j) = imcrop(img1, rect);
    Imobil(:,:,j) = imgTmp;
end
helperVolumeRegistration(Ifija,Imobil);
[optimizer,metric] = imregconfig('multimodal');
centerFixed = size(Ifija)/2;
centerMoving = size(Imobil)/2;
% figure
%imshowpair(movingVolume(:,:,centerMoving(3)), fixedVolume(:,:,centerFixed(3))
%title('Unregistered Axial slice')
Rfixed = imref3d(size(Ifija));
Rmoving = imref3d(size(Imobil));
%optimizer.InitialRadius = 0.004;
movingRegisteredVolume = imregister(Imobil,Rmoving, Ifija,Rfixed, 'rigid', op
q = 0;
for t = k:k+n-1
    q = q + 1;
    Estruct(t).MR = movingRegisteredVolume(:,:,q);
end
end
handles.pushbutton1 = Estruct;
toc
%save Estruct
guidata(hObject, handles)

% DCI I
function pushbutton6_Callback(hObject, eventdata, handles) %Una imagen
n = handles.edit1; %Numero de pasos
m = handles.edit2; %Primera imagen, cambiar por la posicion del Slider
estruct = handles.pushbutton1;
[~, rect] = imcrop;
```

```
%[x, y, BW, xi, yi] = roipoly
[~,o] = size(estruct);
j = 0;

for i = m:n:o
    j = j +1;
    img1 = estruct(i).MR;
    img(:,:,j) = imcrop(img1, rect);
end
img0 = estruct(m).MR;
img0 = imcrop(img0,rect);
[x,y,z] = size(img);
k = 0;
for l = 1:z
    graf1(l) = round(mean(mean(img(:,:,l)))); %se coloco round para tener un ente
    graf0 = round(mean(mean(img0)));
    graf(l) = (graf1(l)-graf0)/graf0;
end
temp = double(graf);
figure(2)
plot((temp),'-')
%plot(smooth(temp),'-')
axis tight
hold on
xlabel('Bloque')
ylabel('Concentracion')
handles.pushbutton6 = temp;
save temp temp
clear temp MAX img
%mesh(Temp)
guidata(hObject, handles)
```

```

%DCI 2
function pushbutton7_Callback(hObject, eventdata, handles)
estruct = handles.pushbutton1;
t = estruct.t;
temp = handles.pushbutton6;
t0 = handles.edit7;
t1 = handles.edit8;
t2 = handles.edit9;
[~,n] = size(temp); %se empieza a evaluar prony desde 2
tt = (t1+1:t2+1)';
tau = t1 +1;
%g(1,:) = smooth(temp(tt));
g(1,:) = (temp(tt));

[b,a,mu,Ex]=mprony(g,tt,2);
kel = -b(1)/t
kep = -b(2)/t
f = fuerzabruta2(g);
f./t
A = 1;
i = 0;
for tf = 1:t2+1
    i = i +1;
    t(i) = tf;
    if tf <= tau;
        Stf(i) = A*((1/(kel*(kep - kel)))*(exp(kel*tf) - 1)*exp(-kel*tf) - (1/(ke
    else
        Stf(i) = A*((1/(kel*(kep - kel)))*(exp(kel*tau) - 1)*exp(-kel*tf) - (1/(k
    end
end
figure(4)
hold on

```

```
plot(t,Stf)
plot(temp,'r')

figure(5)
plot(tt,mu,'b')
hold on
plot(tt,g,'r*')
xlabel('Bloque')
ylabel('Concentracion')
set(handles.text3,'String',kel)
set(handles.text4,'String',kep)
set(handles.text5,'String',a(1))
set(handles.text6,'String',a(2))
axis tight
hold on

function edit3_Callback(hObject, eventdata, handles)

handles.edit3 = str2double(get(hObject,'String'));
guidata(hObject, handles)

function edit3_CreateFcn(hObject, eventdata, handles)
% hObject    handle to edit3 (see GCBO)
% eventdata  reserved - to be defined in a future version of MATLAB
% handles    empty - handles not created until after all CreateFcns called

% Hint: edit controls usually have a white background on Windows.
%         See ISPC and COMPUTER.
if ispc && isequal(get(hObject,'BackgroundColor'), get(0,'defaultUicontrolBackgro
    set(hObject,'BackgroundColor','white');
end
```

```
%3tp on/off
function radiobutton2_Callback(hObject, eventdata, handles)
handles.radiobutton2 = get(hObject,'Value');

guidata(hObject, handles)

%Recortar
function pushbutton11_Callback(hObject, eventdata, handles)
estruct = handles.pushbutton1;
n = handles.edit1;
[~,o] = size(estruct);
DRR = 0;
for i = 1:n
    DRR = DRR + estruct(i).MR;
end
imshow(DRR)
[~, rect] = imcrop;
for i = 1: o
    img = estruct(i).MR;
    Estruct(i).MR = imcrop(img, rect);
end
handles.pushbutton1 = Estruct;
guidata(hObject, handles)

% 2tp PRONY
function pushbutton14_Callback(hObject, eventdata, handles)
set(handles.figure1, 'pointer', 'watch')
drawnow;
estruct = handles.pushbutton1;
DT = estruct(1).t; %quitar esto
t0 = handles.edit7;
t1 = handles.edit8;
```

```
t2 = handles.edit9;
rescalado = handles.edit3;
if rescalado ==0, rescalado =1;end;
n = handles.edit1; %Numero de pasos
num = handles.edit2; %imagen a analizar
mascara = handles.pushbutton16;
BW = mascara(1).bw;
BW = int16(BW(:,:,num));
[~,p] = size(estruct);
img = estruct(num + t0*n).mr;
img0 = (img).*(BW);
img = estruct(num + t1*n).mr;
img1 = img.*BW;
img = estruct(num + t2*n).mr;
img2 = img.*BW;
img0 = imresize(img0,rescalado);
img1 = imresize(img1,rescalado);
img2 = imresize(img2,rescalado);
[N,M]=size(img1);
BW = imresize(BW,rescalado);
ImgT1 = img1 - img0;
Mx = double(max(max(max(ImgT1))));
ImgT1 = 255*double(ImgT1)/(Mx);
ImgT1(:,:,2) = ImgT1(:,:,1);
ImgT1(:,:,3) = ImgT1(:,:,1);
R = zeros(N,M);
G = zeros(N,M);
B = zeros(N,M);
% Segunda Parte donde se define el tono de color para cada pixel
B(img2>img1.*1.1) = 1;
B = B.*double(BW);
R(img2<(img1.*0.9)) = 1;
```

```
R = R.*double(BW);
G(img2<=(img1.*1.1) & img2 >=(img1.*0.9)) = 1;
G = G.*double(BW);
BW(:,:,2) = BW;
BW(:,:,3) = BW(:,:,1);
colores=cat(3,R,G,B);
colores = double(ImgT1).*colores;
ImgTmp = double(estruct(num).mr);
Img = 255*ind2rgb(ImgTmp,gray(1024));
Img = imresize(Img,rescalado);
Img(BW==1) = colores(BW==1);
imshow(uint8(Img),[])
K=[];

img0 = double(estruct(num).mr +1) ;
img0 = imresize(img0,rescalado);
j = 0;
img = [];
warning('off','all')
for i = num:n:p
    j = j +1;
    IMG = double(estruct(i).mr+1);
    IMG = imresize(IMG,rescalado);
    img = (IMG-img0)./img0;
    DB(:,j) = (img(B==1));
    DG(:,j) = (img(G==1));
    DR(:,j) = (img(R==1));
end

exitosos = 0;
fallidos = 0;
fr = 0;
fg = 0;
```

```

        fb = 0;
        F = [];
for I =1:3
    D = [];
    if I ==1;K = DB;
    elseif I == 2;K =DG;
    elseif I ==3;K =DR;
    end
    [q,~] = size(K);
    for i =1:q
        g = [];
        X = K(i,:);
        g(1,:) = smooth(X);
        t = (t1+1:t2+1)';
        g = g(t);
        [~,z] = size(g); %se empieza a evaluar prony desde 2
        % Set up fitype and options.
        try
            [b,a,~,c]=mprony(g,t,2);
            % try
            if isreal(c(1)) && isreal(c(2)) && b(1)<=0 &&b(2)<=0 &&2.76>=c(1) && 2.7
                D(i,1) = (-b(1)/DT); %kel
                D(i,2) = (-b(2)/DT); %kep
                A(i,:)= a;
                exitosos = exitosos +1;
            else
                fallidos = fallidos +1;

%            try
%                [xData, yData] = prepareCurveData(t,g);
%                ft = fitype( 'exp2' );
%                opts = fitoptions( 'Method', 'NonlinearLeastSquares' );

```

```

%           opts.Algorithm = 'Levenberg-Marquardt';
%           opts.Display = 'Off';
%           [fitresult, ~] = fit( xData, yData, ft, opts );
%           k(i,1) = fitresult.d;
%           k(i,2) = fitresult.b;
%           if abs(k(i,1))<=2.76 &&abs(k(i,2))<=2.76 &&isreal(k(i,2)) &&isr
%               D(i,2) = -k(i,1)/DT;%KEL
%               D(i,1) = -k(i,2)/DT;%KEP
%               exitosos = exitosos +1;
%           else
%               fallidos = fallidos +1;
%               if I == 1
%                   fb = fb + 1;
%                   Fb(fb,:) = g;
%               elseif I == 2
%                   fg = fg + 1;
%                   Fg(fg,:) = g;
%               elseif I ==3
%                   fr = fr + 1;
%                   Fr(fr,:) = g;
%               end
%           end
%       end
%   end
end
clear g
end
if I ==1;Kb = D;
elseif I == 2;Kg =D;
elseif I ==3;Kr =D;
end
end
figure(2)

```

```
Kb(sum(sum(B==1)),2) = 0;
Kr(sum(sum(R==1)),2) = 0;
Kg(sum(sum(G==1)),2) = 0;
end
hold on
if ~isempty(Kb)%, C(1,:) = sum(Kb)/size(Kb,1);
    %plot(C(1,1),C(1,2),'ok','MarkerSize',4)
    plot((Kb(:,1)),(Kb(:,2)),'+b') %c
end
if ~isempty(Kr)%, C(2,:) = sum(Kr)/size(Kr,1);
    %plot(C(2,1),C(2,2),'sk','MarkerSize',4)
    plot((Kr(:,1)),(Kr(:,2)),'+r') %m
end
if ~isempty(Kg)%, C(3,:) = sum(Kg)/size(Kg,1);
    %plot(C(3,1),C(3,2),'dk','MarkerSize',4)
    plot((Kg(:,1)),(Kg(:,2)),'+g') %y
end
xlabel('Kel(1/min)')
ylabel('Kep(1/min)')
mapa(1).B = B;
mapa(1).R = R;
mapa(1).G = G;
mapa(1).Dr = Kr;
mapa(1).Dg = Kg;
mapa(1).Db = Kb;
Descartados(1).exito = exitosos*100/(exitosos +fallidos)
try
Descartados(1).Fr = Fr;
Descartados(1).Fg = Fg;
Descartados(1).Fb = Fb;
end
handles.pushbutton14 = mapa;
```

```
set(handles.figure1, 'pointer', 'arrow')
guidata(hObject, handles)
save Descartados Descartados

%2TP NLS
function pushbutton17_Callback(hObject, eventdata, handles)
set(handles.figure1, 'pointer', 'watch')
drawnow;
estruct = handles.pushbutton1;
DT = estruct(1).t;
t0 = handles.edit7;
t1 = handles.edit8;
t2 = handles.edit9;
rescalado = handles.edit3;
if rescalado ==0, rescalado =1;end;
n = handles.edit1; %Numero de pasos
num = handles.edit2; %imagen a analizar
mascara = handles.pushbutton16;
BW = mascara.bw;
BW = int16(BW(:,:,num));
[~,p] = size(estruct);
img = estruct(num + t0*n).mr;
img0 = (img).*(BW);
img = estruct(num + t1*n).mr;
img1 = img.*BW;
img = estruct(num + t2*n).mr;
img2 = img.*BW;
img0 = imresize(img0,rescalado);
img1 = imresize(img1,rescalado);
img2 = imresize(img2,rescalado);
[N,M]=size(img1);
BW = imresize(BW,rescalado);
```

```
R = zeros(N,M);
G = zeros(N,M);
B = zeros(N,M);
% Segunda Parte donde se define el tono de color para cada pixel
B(img2>img1.*1.1) = 1;
B = B.*double(BW);
R(img2<(img1.*0.9)) = 1;
R = R.*double(BW);
G(img2<=(img1.*1.1) & img2 >=(img1.*0.9)) = 1;
G = G.*double(BW);
BW(:, :, 2) = BW;
BW(:, :, 3) = BW(:, :, 1);

colores=cat(3,R,G,B);
ImgTmp = double(estruct(num).mr);
Img = ind2rgb(ImgTmp,gray(1024));
Img = imresize(Img,rescalado);
Img(BW==1) = colores(BW==1);
imshow(Img, [])
K=[];

img0 = double(estruct(num).mr);
img0 = imresize(img0,rescalado);
j = 0;
img = [];
warning('off','all')
for i = num:n:p
    j = j +1;
    IMG = double(estruct(i).mr);
    IMG = imresize(IMG,rescalado);
    img = (IMG-img0)./img0;
    DB(:,j) = (img(B==1));
```

```

        DG(:,j) = (img(G==1));
        DR(:,j) = (img(R==1));
    end
tic
 exitosos = 0;
 fallidos = 0;
 fr = 0;
 fg = 0;
 fb = 0;
 for I =1:3
     if I ==1;K = DB;
     elseif I == 2;K =DG;
     elseif I ==3;K =DR;
     end
     [q,~] = size(K);
     k = zeros(q,2);
     D = zeros(q,2);
     for i =1:q
         X = K(i,:);
         g(1,:) = smooth(X);
         t = (t1+1:t2+1);
         g = g(t);
%         beta0 = [0.01,0.001,0.01,0.01];
     try
         %         dce = @(k,t) (k(1))*-exp(-k(2)*t) + (k(2))*exp(-k(3)*t)
         %         %dce = @(k,t) (-k(3)*exp(-k(1)*t) + k(2)*exp(-k(4)*t));
         %         k = nlinfit(t,g,dce,beta0);
         [xData, yData] = prepareCurveData(t,g);
         ft = fittype( 'exp2' );
         opts = fitoptions( 'Method', 'NonlinearLeastSquares' );
         opts.Algorithm = 'Levenberg-Marquardt';
         opts.Display = 'Off';
     catch
     end
 end

```

```

[fitresult, ~] = fit( xData, yData, ft, opts );
k(i,1) = fitresult.d;
k(i,2) = fitresult.b;
if 1%abs(k(i,1))<=2.76 &&abs(k(i,2))<=2.76 &&isreal(k(i,2)) &&isreal(
    D(i,2) = -k(i,1)/DT;%KEL
    D(i,1) = -k(i,2)/DT;%KEP
    exitosos = exitosos +1;
else
    fallidos = fallidos +1;
    if I == 1
        fb = fb + 1;
        Fb(fb,:) = g;
    elseif I == 2
        fg = fg + 1;
        Fg(fg,:) = g;
    elseif I ==3
        fr = fr + 1;
        Fr(fr,:) = g;
    end
end
end
clear g
end
if I ==1;Kb = D;
elseif I == 2;Kg =D;
elseif I ==3;Kr =D;
end
end
Kb(sum(sum(B==1)),2) = 0;
Kr(sum(sum(R==1)),2) = 0;
Kg(sum(sum(G==1)),2) = 0;
figure(2)

```

```
hold on
%title(1,'Regresión No Lineal')

if ~isempty(Kb),% C(1,:) = sum(Kb)/size(Kb,1);
    %plot(C(1,1),C(1,2),'ok','MarkerSize',4)
    plot(Kb(:,1),Kb(:,2),'.b')
end
if ~isempty(Kr),% C(2,:) = sum(Kr)/size(Kr,1);
    %plot(C(2,1),C(2,2),'sk','MarkerSize',4)
    plot(Kr(:,1),Kr(:,2),'.r')
end
if ~isempty(Kg),% C(3,:) = sum(Kg)/size(Kg,1);
    %plot(C(3,1),C(3,2),'dk','MarkerSize',4)
    plot(Kg(:,1),Kg(:,2),'.g')
end
xlabel('Kel(1/min)')
ylabel('Kep(1/min)')
toc
mapa(1).B = B;
mapa(1).R = R;
mapa(1).G = G;
mapa(1).Dr = Kr;
mapa(1).Dg = Kg;
mapa(1).Db = Kb;
handles.pushbutton17 = mapa;
Descartados(1).exito = exitosos*100/(exitosos +fallidos)
% Descartados(1).Fr = Fr;
% Descartados(1).Fg = Fg;
% Descartados(1).Fb = Fb;
set(handles.figure1, 'pointer', 'arrow')
guidata(hObject, handles)
```

```
save DescartadosNLS Descartados
% Prony Grafica
function pushbutton8_Callback(hObject, eventdata, handles)
set(handles.figure1, 'pointer', 'watch')
drawnow;
estruct = handles.pushbutton1;
t0 = handles.edit7;
t1 = handles.edit8;
t2 = handles.edit9;
DT = estruct(1).t;
n = handles.edit1; %Numero de pasos
[~,p] = size(estruct);
rescalado = handles.edit3;
if rescalado ==0, rescalado =1;end;
mascara = handles.pushbutton16;
BW = mascara.bw;
BW = imresize(BW,rescalado);
warning('off','all')

for I = 1:n
    Bw = (BW(:,:,I));
    img = imresize(double(estruct(I + t0*n).mr),rescalado);
    img0 = (img).*(Bw);
    img = imresize(double(estruct(I + t1*n).mr),rescalado);
    img1 = img.*Bw;
    img = imresize(double(estruct(I + t2*n).mr),rescalado);
    img2 = img.*Bw;
    [N,M]=size(img1);
    Rt = zeros(N,M);
    Gt = zeros(N,M);
    Bt = zeros(N,M);
    Bt(img2>img1.*1.1) = 1;
```

```
B(:,:,I) = Bt.*double(Bw);
Rt(img2<(img1.*0.9)) = 1;
R(:,:,I) = Rt.*double(Bw);
Gt(img2<=(img1.*1.1) & img2 >=(img1.*0.9)) = 1;
G(:,:,I) = Gt.*double(Bw);
img0 = imresize(double(estruct(I).mr),rescalado);
end
j = 0;
Kr=[];
Kb=[];
Kg=[];
for I = 1:n
    DB = [];
    DG = [];
    DR = [];
    j = 0;
    img0 = imresize(double(estruct(I).mr),rescalado);
    for i = I:n:p
        j = j+1;
        IMG = imresize(double(estruct(i).mr),rescalado);
        img = (IMG-img0)./img0;
        DB(:,j) = (img(B(:,:,I))==1);
        DG(:,j) = (img(G(:,:,I))==1);
        DR(:,j) = (img(R(:,:,I))==1);
    end
    Kb = cat(1,Kb,DB);
    Kg = cat(1,Kg,DG);
    Kr = cat(1,Kr,DR);
end
exitosos = 0;
fallidos = 0;
for j = 1:3
```

```

if j ==1, K = Kb;
elseif j ==2, K =Kr;
elseif j == 3, K = Kg;
end
D = [];
[q, ~] = size(K);
D(q,2) =0;
for i =1:q
    X = K(i,:);
    g(1,:) = smooth(X);
    t = (t1+1:t2+1)';
    g = g(t);
    [b,a,~,c]=mprony(g,t,2);
    try
        if 2.76>=c(1) && 2.76>=c(2) &&b(1)<=0 &&b(2)<=0 &&abs(b(1)/DT)<=10 &&abs
            ind1 = 1;
            ind2 = 2;
            %[~,ind1] = min(a);
            %[~,ind2] = max(a);
            D(i,1) = -b(ind1)/DT; %KEL
            D(i,2) = -b(ind2)/DT; %KEP
            exitosos = exitosos +1;
        else
            fallidos = fallidos +1;
        end
        %if D(i,1)<0, D(i,2) = -D(i,2);end
    end
    clear g
end
if j ==1, Db = D;
elseif j ==2, Dr = D;
elseif j == 3, Dg = D;

```

```
        end
    end

    figure(1)
    plot(Dg(:,1),Dg(:,2),'g+')
    hold on
    plot(Db(:,1),Db(:,2),'b+')
    plot(Dr(:,1),Dr(:,2),'r+')
    xlabel('Kel(1/min)')
    ylabel('Kep(1/min)')
    coeficientes.Dr = Dr;
    coeficientes.Db = Db;
    coeficientes.Dg = Dg;
    coeficientes.exitos = exitosos*100/(exitosos +fallidos)
    handles.pushbutton8 = coeficientes;
    set(handles.figure1, 'pointer', 'arrow')
    guidata(hObject, handles)

%NLS grafica
function pushbutton13_Callback(hObject, eventdata, handles)
set(handles.figure1, 'pointer', 'watch')
drawnow;
estruct = handles.pushbutton1;
t0 = handles.edit7;
t1 = handles.edit8;
t2 = handles.edit9;
n = handles.edit1; %Numero de pasos
[~,p] = size(estruct);
mascara = handles.pushbutton16;
BW = mascara.bw;
rescalado = handles.edit3;
BW = imresize(BW,rescalado);
```

```
warning('off','all')
DT = estruct(1).t;

if rescalado ==0, rescalado =1;end;
for I = 1:n
    Bw = (BW(:,:,I));
    img = imresize(double(estruct(I+ t0*n).mr),rescalado);
    img0 = (img).*(Bw);
    img = imresize(double(estruct(I + t1*n).mr),rescalado);
    img1 = img.*Bw;
    img = imresize(double(estruct(I + t2*n).mr),rescalado);
    img2 = img.*Bw;
    [N,M]=size(img1);
    Rt = zeros(N,M);
    Gt = zeros(N,M);
    Bt = zeros(N,M);
    Bt(img2>img1.*1.1) = 1;
    B(:,:,I) = Bt.*double(Bw);
    Rt(img2<(img1.*0.9)) = 1;
    R(:,:,I) = Rt.*double(Bw);
    Gt(img2<=(img1.*1.1) & img2 >=(img1.*0.9)) = 1;
    G(:,:,I) = Gt.*double(Bw);
    img0 = imresize(double(estruct(I).MR),rescalado);
end
j = 0;
Kr=[];
Kb=[];
Kg=[];
Db = [];
Dr = [];
Dg = [];
for I = 1:n
```

```
DB = [];  
DG = [];  
DR = [];  
j = 0;  
img0 = imresize(double(estruct(I).MR),rescalado);  
for i = I:n:p  
    j = j+1;  
    IMG = imresize(double(estruct(i).MR),rescalado);  
    img = (IMG-img0)./img0;  
    DB(:,j) = (img(B(:, :, I)==1));  
    DG(:,j) = (img(G(:, :, I)==1));  
    DR(:,j) = (img(R(:, :, I)==1));  
end  
Kb = cat(1,Kb,DB);  
Kg = cat(1,Kg,DG);  
Kr = cat(1,Kr,DR);  
end  
tic  
for j = 1:3  
    if j ==1, K = Kb;  
    elseif j ==2, K =Kr;  
    elseif j == 3, K = Kg;  
    end  
D = [];  
[q, ~] = size(K);  
D(q,2) =0;  
for i =1:q  
    g = K(i,:);  
    t = t1+1:t2+1;  
    g = g(t);  
    beta0 = [0.01,0.001,0.01];  
    try
```

```

%           dce = @(k,t) (k(1))*-exp(-k(2)*t) + (k(2))*exp(-k(3)*t);
%           %dce = @(k,t) (-k(3)*exp(-k(1)*t) + k(2)*exp(-k(4)*t));
%           k = nlinfit(t,g,dce,beta0);
[xData, yData] = prepareCurveData( t, g );
ft = fittype( 'exp2' );
opts = fitoptions( 'Method', 'NonlinearLeastSquares' );
opts.Algorithm = 'Levenberg-Marquardt';
opts.Display = 'Off';
[fitresult, gof] = fit( xData, yData, ft, opts );
k(i,2) = fitresult.d;
k(i,1) = fitresult.b;
if abs(k(i,1))<=2.76 &&abs(k(i,2))<=2.76 &&isreal(k(i,2)) &&isreal(k(i,1))
    D(i,1) = -k(i,1)/DT;%KEL
    D(i,2) = -k(i,2)/DT;%KEP
end
end
clear g
end
if j ==1, Db = D;
elseif j ==2, Dr = D;
elseif j == 3, Dg = D;
end
end
toc
figure(2)
hold on
if ~isempty(Db), C(1,:) = sum(Db)/size(Db,1);
    plot(Db(:,2),Db(:,1),'+b')
end
if ~isempty(Dr), C(2,:) = sum(Dr)/size(Dr,1);
    plot(Dr(:,2),Dr(:,1),'+r')
end
end

```

```

if ~isempty(Dg), C(3,:) = sum(Dg)/size(Dg,1);
    plot(Dg(:,2),Dg(:,1),'+g')
end
xlabel('Kel(1/min)')
ylabel('Kep(1/min)')
coeficientes.Dr = Dr;
coeficientes.Db = Db;
coeficientes.Dg = Dg;
handles.pushbutton13 = coeficientes;
set(handles.figure1, 'pointer', 'arrow')
guidata(hObject, handles)

%Radiobutton 2TP
function radiobutton3_Callback(hObject, eventdata, handles)
handles.radiobutton3 = get(hObject,'Value');% returns toggle state of radiobutton
guidata(hObject, handles)

% Mascara
function pushbutton16_Callback(hObject, eventdata, handles)
n =handles.edit1;
estruct = handles.pushbutton1;
[g,h] = size(estruct(1).mr);
m = 5*n;
for i = 1:n
    set(handles.text1,'String',i)
    imshow(estruct(i+m).MR, [])
    [~, ~, mask, ~, ~] = roipoly;
    BW(:, :, i) = mask;
    bw(:, :, i) = imresize(mask, [g h]);
end
mascara(1).BW = BW;
mascara(1).bw = bw;

```

```
save mascara mascara
handles.pushbutton16 = mascara;
guidata(hObject, handles)

% --- Executes on button press in radiobutton4.
function radiobutton4_Callback(hObject, eventdata, handles)
handles.radiobutton4 = get(hObject,'Value');% returns toggle state of radiobutton
guidata(hObject, handles)

function edit7_Callback(hObject, eventdata, handles)
handles.edit7 =str2double(get(hObject,'String'));
guidata(hObject, handles)

% --- Executes during object creation, after setting all properties.
function edit7_CreateFcn(hObject, eventdata, handles)

if ispc && isequal(get(hObject,'BackgroundColor'), get(0,'defaultUicontrolBackgro
    set(hObject,'BackgroundColor','white');
end

function edit8_Callback(hObject, eventdata, handles)
handles.edit8 =str2double(get(hObject,'String'));
guidata(hObject, handles)
% --- Executes during object creation, after setting all properties.
function edit8_CreateFcn(hObject, eventdata, handles)

if ispc && isequal(get(hObject,'BackgroundColor'), get(0,'defaultUicontrolBackgro
    set(hObject,'BackgroundColor','white');
end

function edit9_Callback(hObject, eventdata, handles)
```

```
handles.edit9 =str2double(get(hObject,'String'));
guidata(hObject, handles)

% --- Executes during object creation, after setting all properties.
function edit9_CreateFcn(hObject, eventdata, handles)

if ispc && isequal(get(hObject,'BackgroundColor'), get(0,'defaultUicontrolBackgro
    set(hObject,'BackgroundColor','white');
end

%Mapa KEL
function pushbutton18_Callback(hObject, eventdata, handles)
boton = handles.radiobutton5;
if boton
    mapa = handles.pushbutton17; %NLS
    'NLS'
else
    mapa = handles.pushbutton14; %Prony
    'Prony'
end
B = mapa(1).B;
R = mapa(1).R;
G = mapa(1).G;
Kr = mapa(1).Dr;
Kg = mapa(1).Dg;
Kb = mapa(1).Db;
[m,n] = size(B);
mkel = zeros(m,n);

mkel(B==1) = Kb(:,1);
mkel(G==1) = Kg(:,1);
mkel(R==1) = Kr(:,1);
```

```
mkel = abs(mkel)*1;%1000;
Lim(1,:) = xlim;
Lim(2,:) = ylim;
imshow(mkel,[])
xlim(Lim(1,:))
ylim(Lim(2,:))
colormap(jet)
colorbar
handles.pushbutton18 = Lim;
guidata(hObject, handles)

%Mapa Kep
function pushbutton19_Callback(hObject, eventdata, handles)
boton = handles.radiobutton5;
Lim = handles.pushbutton18;

if boton
    mapa = handles.pushbutton17; %NLS
    'NLS'
else
    mapa = handles.pushbutton14; %Prony
    'Prony'
end
B = mapa(1).B;
R = mapa(1).R;
G = mapa(1).G;
Dr = mapa(1).Dr;
Dg = mapa(1).Dg;
Db = mapa(1).Db;
[m,n] = size(B);
mkep = zeros(m,n);
```

```
mkep(B==1) = Db(:,2);
mkep(G==1) = Dg(:,2);
mkep(R==1) = Dr(:,2);
mkep = abs(mkep)*1;%000;
imshow(mkep,[])
try
xlim(Lim(1,:))
ylim(Lim(2,:))
end
colormap(jet)
colorbar
handles.pushbutton18 = Lim;
guidata(hObject, handles)

%Original
function pushbutton23_Callback(hObject, eventdata, handles)
estruct = handles.pushbutton1;
Lim = handles.pushbutton18;
n = handles.edit1; %Numero de pasos
mascara = handles.pushbutton16;
rescalado = handles.edit3;
t0 = handles.edit7;
t1 = handles.edit8;
t2 = handles.edit9;
[~,p] = size(estruct);
num = handles.edit2;
if num <= 1, num = 1;
elseif num >= p,num = p;
end
num = round(num);
set(handles.text1,'String',num)
mascara = handles.pushbutton16;
```

```
BW = mascara.bw;
BW = int16(BW(:,:,num));
img = estruct(num + t0*n).mr;
img0 = (img).*(BW);
img = estruct(num + t1*n).mr;
img1 = img.*BW;
img = estruct(num + t2*n).mr;
img2 = img.*BW;
[N,M]=size(img1);
BW = imresize(BW,rescalado);
ImgT1 = img1 - img0;
Mx = double(max(max(max(ImgT1))));
ImgT1 = 255*double(ImgT1)/(Mx);
ImgT1(:,:,2) = ImgT1(:,:,1);
ImgT1(:,:,3) = ImgT1(:,:,1);
R = zeros(N,M);
G = zeros(N,M);
B = zeros(N,M);
% Segunda Parte donde se define el tono de color para cada pixel
B(img2>img1.*1.1) = 1;
B = B.*double(BW);
R(img2<(img1.*0.9)) = 1;
R = R.*double(BW);
G(img2<=(img1.*1.1) & img2 >=(img1.*0.9)) = 1;
G = G.*double(BW);
BW(:,:,2) = BW;
BW(:,:,3) = BW(:,:,1);
colores=cat(3,R,G,B);
colores = double(ImgT1).*colores;
ImgTmp = double(estruct(num).mr);
Img = 255*ind2rgb(ImgTmp,gray(1024));
Img = imresize(Img,rescalado);
```

```
Img(BW==1) = colores(BW==1);
Img = uint8(Img);
imshow(Img, []);
try
xlim(Lim(1,:))
ylim(Lim(2,:))
end
handles.pushbutton18 = Lim;
guidata(hObject, handles)

%radiobutton mapa Kel Kep NLS/Prony
function radiobutton5_Callback(hObject, eventdata, handles)

handles.radiobutton5 = get(hObject, 'Value');
guidata(hObject, handles)

%Histogramas
function pushbutton20_Callback(hObject, eventdata, handles)
boton = handles.radiobutton5;
DD = handles.radiobutton6; %2D/3D
if DD
    if boton
        coeficiente = handles.pushbutton17;
    else
        coeficiente = handles.pushbutton14;
    end
else
    if boton
        coeficiente = handles.pushbutton13;
    else
        coeficiente = handles.pushbutton8;
    end
end
```

```
end
Dr = coeficiente.Dr;
Db = coeficiente.Db;
Dg = coeficiente.Dg;
Filas = ['kel'; 'kep'];
[cuenta,centro] = hist(Dr(:,1));
[~,Max] = max(cuenta);
modakel = centro(Max);
Std1 = std(Dr(:,1));
Kurt1 = kurtosis(Dr(:,1));
[cuenta,centro] = hist(Dr(:,2));
[~,Max] = max(cuenta);
modakep = centro(Max);
Std2 = std(Dr(:,2));
Kurt2 = kurtosis(Dr(:,2));
R = table;
R.Coficiente = Filas;
R.Media = [mean(Dr(:,1));mean(Dr(:,2))];
R.Moda = [modakel;modakep];
R.Std = [Std1;Std2];
R.Curtosis = [Kurt1;Kurt2];
R
[cuenta,centro] = hist(Db(:,1));
[~,Max] = max(cuenta);
modakel = centro(Max);
Std1 = std(Db(:,1));
Kurt1 = kurtosis(Db(:,1));
[cuenta,centro] = hist(Db(:,2));
[~,Max] = max(cuenta);
modakep = centro(Max);
Std2 = std(Db(:,2));
Kurt2 = kurtosis(Db(:,2));
```

```
B = table;
B.Coeficiente = Filas;
B.Media = [mean(Db(:,1));mean(Db(:,2))];
B.Moda = [modakel;modakep];
B.Std = [Std1;Std2];
B.Curtosis = [Kurt1;Kurt2];
```

```
B
[cuenta,centro] = hist(Dg(:,1));
[~,Max] = max(cuenta);
modakel = centro(Max);
Std1 = std(Dg(:,1));
Kurt1 = kurtosis(Dg(:,1));
```

```
[cuenta,centro] = hist(Dg(:,2));
[~,Max] = max(cuenta);
modakep = centro(Max);
Std2 = std(Dg(:,2));
Kurt2 = kurtosis(Dg(:,2));
```

```
G = table;
G.Coeficiente = Filas;
G.Media = [mean(Dg(:,1));mean(Dg(:,2))];
G.Moda = [modakel;modakep];
G.Std = [Std1;Std2];
G.Curtosis = [Kurt1;Kurt2];
```

```
G
for coef = 1:3
    D = [];
    if coef == 1
        D = Dr;
        color = 'r';
```

```
        color_ = 'r*';
elseif coef ==2
    D = Dg;
    color = 'g';
    color_ = 'g*';

elseif coef ==3
    D = Db;
    color = 'b';
    color_ = 'b*';

end
[m,~] = size(D(:,1));
j = 0;
for i = 1:m
    if D(i,1)~=0 && D(i,2)~=0
        j = j+1;
        Dd(j,1) = D(i,1);
        Dd(j,2) = D(i,2);
    end
end
D = Dd; clear Dd;
[n,~] = size(D);
j = 0;
%   for i = 1:n
%       if ~(D(i,1) ==0) && ~(D(i,2) == 0)
%           j = j+1;
%           kk(j,1) = D(i,1);%kep
%           kk(j,2) = D(i,2);%kel
%       end
%   end
```

```
% figure
% hist(D(:,1),50,'Normalization','probability')
% h = findobj(gca,'Type','patch');
% set(h,'FaceColor',color,'EdgeColor','w')
% xlabel('Kel(1/min)')
% ylabel('Frecuencia')
% figure
% hist(D(:,2),50,'Normalization','probability')
% h = findobj(gca,'Type','patch');
% set(h,'FaceColor',color,'EdgeColor','w')
% xlabel('Kep(1/min)')
% ylabel('Frecuencia')

figure(20)
%hist(D(:,1))
hist(D(:,1),20,'Normalization','probability')
h = findobj(gca,'Type','patch');
set(h,'FaceColor',color,'EdgeColor','w')
xlabel('Kel(1/min)')
ylabel('Frecuencia')
hold on
figure(21)
hist(D(:,2),20,'Normalization','probability')
h = findobj(gca,'Type','patch');
set(h,'FaceColor',color,'EdgeColor','w')
xlabel('Kep(1/min)')
ylabel('Frecuencia')
hold on

x = sort(D(:,1));
y = sort(D(:,2));
[m,~] = size(D(:,1));
```

```
X = [];  
Y = [];  
j = 0;  
k = 0;  
IX = [];  
IY = [];  
Z = [];  
  
for i = 1:m  
    ix = find(roundn(X(:),-2)==roundn(x(i),-2), 1, 'first');  
    if isempty(ix)  
        j = j+1;  
        X(j) = x(i);  
    end  
    iy = find(roundn(Y(:),-2)==roundn(y(i),-2), 1, 'first');  
    if isempty(iy)  
        k = k+1;  
        Y(k) = y(i);  
    end  
end  
H = zeros(size(X,2),size(Y,2));  
for i =1:m  
    ix = find(roundn(X(:),-2)==roundn(D(i,1),-2), 1, 'first');  
    iy = find(roundn(Y(:),-2)==roundn(D(i,2),-2), 1, 'first');  
    try  
        IX(i) = ix;  
    end  
    try  
        IY(i) = iy;  
    end  
    H((ix),(iy)) = H((ix),(iy))+1;  
end
```

```
[~,n] = size(IX);
for i = 1:n
    Z(i) = H(IX(i),IY(i));
end
%figure
% bar3(H) %descomentar
figure(10)
plot3(X(IX),Y(IY),Z,color_)
hold on
end

figure(20)
h=findobj(gca,'Type','patch');
set(h,'facealpha',0.6);
set(h(1),'FaceColor','b','EdgeColor','b')
set(h(2),'FaceColor','g','EdgeColor','g')
set(h(3),'FaceColor','r','EdgeColor','r')
figure(21)
h=findobj(gca,'Type','patch');
set(h,'facealpha',0.6);
set(h(1),'FaceColor','b','EdgeColor','b')
set(h(2),'FaceColor','g','EdgeColor','g')
set(h(3),'FaceColor','r','EdgeColor','r')

%Validacion
function pushbutton21_Callback(hObject, eventdata, handles)
if handles.radiobutton6
cprony = handles.pushbutton8;
cnls = handles.pushbutton13;
else
    cprony = handles.pushbutton14;
```

```
cnls = handles.pushbutton17;
end
Drp = cprony.Dr;
Dbp = cprony.Db;
Dgp = cprony.Dg;
Drn = cnls.Dr;
Dbn = cnls.Db;
Dgn = cnls.Dg;
[n,~] = size(Drn);
[m,~] = size(Dgn);
[k,~] = size(Dbn);
j = 0;
try
for i = 1:n
    if Drp(i,1)==0 || Drp(i,2)==0 || Drn(i,1)==0 || Drn(i,2)==0
        else
            j = j+1;
            Drkep(j,1) = Drp(i,1);
            Drkep(j,2) = Drn(i,1);
            Drkel(j,1) = Drp(i,2);
            Drkel(j,2) = Drn(i,2);
        end
    end
end

figure
plot(Drkep(:,1),Drkep(:,2),'or')
hold on
plot([0,0.2],[0,0.2],'r')
xlabel('Kel(1/min)')
ylabel('Kep(1/min)')

figure
```

```
plot(Drkel(:,1),Drkel(:,2),'or')
hold on
plot([0,0.2],[0,0.2],'r')
xlabel('Kel(1/min)')
ylabel('Kep(1/min)')
end

j = 0;
try
for i = 1:m
    if Dgp(i,1)==0 || Dgp(i,2)==0 || Dgn(i,1)==0 || Dgn(i,2)==0
        else
            j = j+1;
Dgkep(j,1) = Dgp(i,1);
Dgkep(j,2) = Dgn(i,1);
Dgkel(j,1) = Dgp(i,2);
Dgkel(j,2) = Dgn(i,2);
        end
    end
end

figure
plot(Dgkep(:,1),Dgkep(:,2),'og')
hold on
plot([0,0.2],[0,0.2],'g')
xlabel('Kep(1/min)')
ylabel('Kep(1/min)')
figure
plot(Dgkel(:,1),Dgkel(:,2),'og')
hold on
plot([0,0.2],[0,0.2],'g')
xlabel('Kel(1/min)')
ylabel('Kel(1/min)')
```

```
end
j = 0;
try
for i = 1:k
    if Dbp(i,1)==0 || Dbp(i,2)==0 || Dbn(i,1)==0 || Dbn(i,2)==0
        else
            j = j+1;
            Dbkep(j,1) = Dbp(i,1);
            Dbkep(j,2) = Dbn(i,1);
            Dbkel(j,1) = Dbp(i,2);
            Dbkel(j,2) = Dbn(i,2);
        end
    end
figure
plot(Dbkep(:,1),Dbkep(:,2),'ob')
hold on
plot([0,0.2],[0,0.2],'b')
xlabel('Kep(1/min)')
ylabel('Kep(1/min)')
figure
plot(Dbkel(:,1),Dbkel(:,2),'ob')
hold on
plot([0,0.2],[0,0.2],'b')
xlabel('Kel(1/min)')
ylabel('Kel(1/min)')
end

%Slider de contraste inferior
function slider3_Callback(hObject, eventdata, handles)
estruct = handles.pushbutton1;
set(hObject,'min',-1000)
set(hObject,'max',1000)
```

```
n = get(hObject,'Value')
handles.slider3 = n;
guidata(hObject, handles)

% --- Executes during object creation, after setting all properties.
function slider3_CreateFcn(hObject, eventdata, handles)
% hObject    handle to slider3 (see GCBO)
% eventdata  reserved - to be defined in a future version of MATLAB
% handles    empty - handles not created until after all CreateFcns called

% Hint: slider controls usually have a light gray background.
if isequal(get(hObject,'BackgroundColor'), get(0,'defaultUicontrolBackgroundColor'))
    set(hObject,'BackgroundColor',[.9 .9 .9]);
end

% Slider de contraste superior
function slider4_Callback(hObject, eventdata, handles)
handles.slider4 = get(hObject,'Value');
guidata(hObject, handles)

function slider4_CreateFcn(hObject, eventdata, handles)
% hObject    handle to slider4 (see GCBO)
% eventdata  reserved - to be defined in a future version of MATLAB
% handles    empty - handles not created until after all CreateFcns called

% Hint: slider controls usually have a light gray background.
if isequal(get(hObject,'BackgroundColor'), get(0,'defaultUicontrolBackgroundColor'))
    set(hObject,'BackgroundColor',[.9 .9 .9]);
end

% Maniqui
function pushbutton22_Callback(hObject, eventdata, handles)
```

```
maniqui = uigetdir('E:\', 'Escoja la carpeta del MANIQUI');
%try
cd(maniqui)
load('maniqui.mat')
imshow(maniqui(1).MR, [])
handles.pushbutton1 = maniqui;
guidata(hObject, handles)

% 2D/3D
function radiobutton6_Callback(hObject, eventdata, handles)
handles.radiobutton6 = get(hObject, 'Value');
guidata(hObject, handles)

% Checkmark de Mascara
function checkbox1_Callback(hObject, eventdata, handles)
handles.checkbox1 = get(hObject, 'Value'); % returns toggle state of checkbox1
guidata(hObject, handles)

%Prony Modificado
function pushbutton3_Callback(hObject, eventdata, handles)
set(handles.figure1, 'pointer', 'watch')
drawnow;
estruct = handles.pushbutton1;
DT = estruct(1).t;
t0 = handles.edit7;
t1 = handles.edit8;
t2 = handles.edit9;
rescalado = handles.edit3;
if rescalado ==0, rescalado =1;end;
n = handles.edit1; %Numero de pasos
num = handles.edit2; %imagen a analizar
mascara = handles.pushbutton16;
```

```
BW = mascara(1).bw;
BW = int16(BW(:,:,num));
[~,p] = size(estruct);
img = estruct(num + t0*n).mr;
img0 = (img).*(BW);
img = estruct(num + t1*n).mr;
img1 = img.*BW;
img = estruct(num + t2*n).mr;
img2 = img.*BW;
img0 = imresize(img0,rescalado);
img1 = imresize(img1,rescalado);
img2 = imresize(img2,rescalado);
[N,M]=size(img1);
BW = imresize(BW,rescalado);
ImgT1 = img1 - img0;
Mx = double(max(max(max(ImgT1))));
ImgT1 = 255*double(ImgT1)/(Mx);
ImgT1(:,:,2) = ImgT1(:,:,1);
ImgT1(:,:,3) = ImgT1(:,:,1);
R = zeros(N,M);
G = zeros(N,M);
B = zeros(N,M);
% Segunda Parte donde se define el tono de color para cada pixel
B(img2>img1.*1.1) = 1;
B = B.*double(BW);
R(img2<(img1.*0.9)) = 1;
R = R.*double(BW);
G(img2<=(img1.*1.1) & img2 >=(img1.*0.9)) = 1;
G = G.*double(BW);
BW(:,:,2) = BW;
BW(:,:,3) = BW(:,:,1);
colores=cat(3,R,G,B);
```

```
colores = double(ImgT1).*colores;
ImgTmp = double(estruct(num).mr);
Img = 255*ind2rgb(ImgTmp,gray(1024));
Img = imresize(Img,rescalado);
Img(BW==1) = colores(BW==1);
imshow(uint8(Img),[])
K=[];

img0 = double(estruct(num).mr +1) ;
img0 = imresize(img0,rescalado);
j = 0;
img = [];
warning('off','all')
for i = num:n:p
    j = j +1;
    IMG = double(estruct(i).mr+1);
    IMG = imresize(IMG,rescalado);
    img = (IMG-img0)./img0;
    DB(:,j) = (img(B==1));
    DG(:,j) = (img(G==1));
    DR(:,j) = (img(R==1));
end
exitosos = 0;
fallidos = 0;
fr = 0;
fg = 0;
fb = 0;
F = [];
h = 0;
tic
for I =1:3
    D = [];
```

```
if I ==1;K = DB;
elseif I == 2;K =DG;
elseif I ==3;K =DR;
end
[q,~] = size(K);
for i =1:q
    g = [];
    X = K(i,:);
    g(1,:) = smooth(X);
    t = (t1+1:t2+1)';
    g = g(t);
    [~,z] = size(g); %se empieza a evaluar prony desde 2
    % Set up fittype and options.
    try
        [b,c] = fuerzabruta2(g);
        h = h+1;
        A(h,:) = c;
        if c(1)~=0 && c(2)~=0
            ind1 = find(c<0);
            ind2 = find(c>0);
            D(i,1) = (b(ind1(1)))/DT); %kel
            D(i,2) = (b(ind2(1)))/DT); %kep
            exitosos = exitosos +1;
        else
            fallidos = fallidos +1;
            if I == 1
                fb = fb + 1;
                Fb(fb,:) = g;
            elseif I == 2
                fg = fg + 1;
                Fg(fg,:) = g;
            elseif I ==3
```

```

        fr = fr + 1;
        Fr(fr,:) = g;
    end
end
clear g
end
if I ==1;Kb = D;
elseif I == 2;Kg =D;
elseif I ==3;Kr =D;
end
end
figure(2)
Kb(sum(sum(B==1)),2) = 0;
Kr(sum(sum(R==1)),2) = 0;
Kg(sum(sum(G==1)),2) = 0;
end
toc
exito = exitosos*100/(exitosos +fallidos)
hold on
if ~isempty(Kb)%, C(1,:) = sum(Kb)/size(Kb,1);
    plot((Kb(:,2)),(Kb(:,1)),'+b') %c
end
if ~isempty(Kr)%, C(2,:) = sum(Kr)/size(Kr,1);
    plot((Kr(:,2)),(Kr(:,1)),'+r') %m
end
if ~isempty(Kg)%, C(3,:) = sum(Kg)/size(Kg,1);
    plot((Kg(:,2)),(Kg(:,1)),'+g') %y
end
xlabel('Kel(1/min)')
ylabel('Kep(1/min)')
mapa(1).B = B;
mapa(1).R = R;

```

```
mapa(1).G = G;
mapa(1).Dr = Kr;
mapa(1).Dg = Kg;
mapa(1).Db = Kb;
mapa
%Descartados(1).Fr = Fr;
%Descartados(1).Fg = Fg;
%Descartados(1).Fb = Fb;
handles.pushbutton3 = mapa;
set(handles.figure1, 'pointer', 'arrow')
guidata(hObject, handles)
guidata(hObject, handles)

%Prony Mod2
function pushbutton10_Callback(hObject, eventdata, handles)
set(handles.figure1, 'pointer', 'watch')
drawnow;
estruct = handles.pushbutton1;
DT = estruct(1).t;
t0 = handles.edit7;
t1 = handles.edit8;
t2 = handles.edit9;
rescalado = handles.edit3;
if rescalado ==0, rescalado =1;end;
n = handles.edit1; %Numero de pasos
num = handles.edit2; %imagen a analizar
mascara = handles.pushbutton16;
BW = mascara(1).bw;
BW = int16(BW(:, :, num));
[~,p] = size(estruct);
img = estruct(num + t0*n).mr;
img0 = (img).*(BW);
```

```
img = estruct(num + t1*n).mr;
img1 = img.*BW;
img = estruct(num + t2*n).mr;
img2 = img.*BW;
img0 = imresize(img0,rescalado);
img1 = imresize(img1,rescalado);
img2 = imresize(img2,rescalado);
[N,M]=size(img1);
BW = imresize(BW,rescalado);
ImgT1 = img1 - img0;
Mx = double(max(max(max(ImgT1))));
ImgT1 = 255*double(ImgT1)/(Mx);
ImgT1(:,:,2) = ImgT1(:,:,1);
ImgT1(:,:,3) = ImgT1(:,:,1);
R = zeros(N,M);
G = zeros(N,M);
B = zeros(N,M);
% Segunda Parte donde se define el tono de color para cada pixel
B(img2>img1.*1.1) = 1;
B = B.*double(BW);
R(img2<(img1.*0.9)) = 1;
R = R.*double(BW);
G(img2<=(img1.*1.1) & img2 >=(img1.*0.9)) = 1;
G = G.*double(BW);
BW(:,:,2) = BW;
BW(:,:,3) = BW(:,:,1);
colores=cat(3,R,G,B);
colores = double(ImgT1).*colores;
ImgTmp = double(estruct(num).mr);
Img = 255*ind2rgb(ImgTmp,gray(1024));
Img = imresize(Img,rescalado);
Img(BW==1) = colores(BW==1);
```

```
imshow(uint8(Img), [])
K=[];

img0 = double(estruct(num).mr +1) ;
img0 = imresize(img0,rescalado);
j = 0;
img = [];
warning('off','all')
for i = num:n:p
    j = j +1;
    IMG = double(estruct(i).mr+1);
    IMG = imresize(IMG,rescalado);
    img = (IMG-img0)./img0;
    DB(:,j) = (img(B==1));
    DG(:,j) = (img(G==1));
    DR(:,j) = (img(R==1));
end
exitosos = 0;
fallidos = 0;
fr = 0;
fg = 0;
fb = 0;
F = [];
for I =1:3
    D = [];
    if I ==1;K = DB;
    elseif I == 2;K =DG;
    elseif I ==3;K =DR;
    end
    [q,~] = size(K);
    for i =1:q
        g = [];
```

```

X = K(i,:);
g(1,:) = smooth(X);
t = (t1+1:t2+1)';
g = g(t);
[~,z] = size(g); %se empieza a evaluar prony desde 2
% Set up fittype and options.
try
[b,a,~,c]=mprony(g,t,2);
% try
if isreal(c(1)) && isreal(c(2)) && b(1)<=0 &&b(2)<=0 &&2.76>=c(1) && 2.7
    D(i,1) = (-b(1)/DT); %kel
    D(i,2) = (-b(2)/DT); %kep
    A(i,:)= a;
    exitosos = exitosos +1;
else
    fallidos = fallidos +1;
    try
        [k,h] = fuerzabruta2(g);
        ind1 = find(h<0);
        ind2 = find(h>0);
        D(i,1) = k(ind1)/DT;%KEL
        D(i,2) = k(ind2)/DT;%KEP
        E(i,1) = k(ind1)/DT;
        E(i,2) = k(ind2)/DT;%KEP
    end
end
clear g
end
if I ==1;Kb = D;
elseif I == 2;Kg =D;
elseif I ==3;Kr =D;
end

```

```
        end
    figure(2)
    Kb(sum(sum(B==1)),2) = 0;
    Kr(sum(sum(R==1)),2) = 0;
    Kg(sum(sum(G==1)),2) = 0;
    end
    save E E
    hold on
    if ~isempty(Kb)
        plot((Kb(:,1)),(Kb(:,2)),'ob') %c
    end
    if ~isempty(Kr)
        plot((Kr(:,1)),(Kr(:,2)),'or') %m
    end
    if ~isempty(Kg)
        plot((Kg(:,1)),(Kg(:,2)),'og') %y
    end
    xlabel('Kel(1/min)')
    ylabel('Kep(1/min)')
    mapa(1).B = B;
    mapa(1).R = R;
    mapa(1).G = G;
    mapa(1).Dr = Kr;
    mapa(1).Dg = Kg;
    mapa(1).Db = Kb;
    Descartados(1).exito = exitosos*100/(exitosos +fallidos)
    try
    Descartados(1).Fr = Fr;
    Descartados(1).Fg = Fg;
    Descartados(1).Fb = Fb;
    end
    handles.pushbutton14 = mapa;
```

```
set(handles.figure1, 'pointer', 'arrow')
guidata(hObject, handles)
guidata(hObject, handles)
```