

Tesis de Doctorado

ALGORITMOS DE ASISTENCIA AL DIAGNÓSTICO MEDIANTE ULTRASONIDO NO INVASIVO DE LA ARTERIA CARÓTIDA

POR

HUGO LUIS MANTEROLA

Trabajo de Tesis para optar al Título de
Doctor en Matemática Computacional e Industrial

Directores:

Ignacio Larrabide

Mariana del Fresno

Supervisor clínico:

Alejandro Díaz

FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS

UNIVERSIDAD NACIONAL DEL CENTRO DE LA PROV. DE BS. AS.

Tandil, 2018





Agradecimientos

A Julieta, Papá, Mamá, Clarita, Nacho, Emma, Cris y Nacha.

A lxs pibxs de Pladema.

A Nacho, Alejandro y Mariana.

A Alexandra Elbakyan.

A Néstor y Cristina.



Resumen

Las enfermedades cardiovasculares son un grupo de desórdenes que afectan al corazón y a los vasos sanguíneos, provocando más muertes que cualquier otra causa en el mundo. El diagnóstico temprano del riesgo de contraer estas afecciones es fundamental para su tratamiento efectivo.

Una técnica rápida, barata y accesible para analizar factores de riesgo cardiovascular es la ecografía no invasiva de la arteria carótida común. En particular, la medición de indicadores sobre esta arteria provee mucha información sobre el peligro que corre el paciente, teniendo en cuenta factores individuales y poblacionales que no necesariamente se mantienen homogéneos en cualquier región. Sin embargo, las herramientas que ayudan al procesamiento de estas imágenes normalmente no proveen una buena funcionalidad o son excesivamente costosas.

En esta tesis se desarrolló una herramienta gratuita y de código abierto para la medición del diámetro de lumen y del espesor de interfaz íntima-media de manera sencilla y precisa. Esta herramienta se utilizó para la creación de la base de datos más grande sobre intervalos de normalidad de espesor íntima-media en la República Argentina. Finalmente, se exploró una técnica alternativa de asistencia al diagnóstico temprano de riesgo cardiovascular, de difícil aplicación en las ecografías no invasivas.





Abstract

Cardiovascular diseases are disorders that affect the heart and blood vessels, causing more deaths than any other cause in the world. An early diagnosis of the risk of getting one of these diseases is paramount for its effective treatment.

Noninvasive common carotid artery ultrasound is a quick, cheap and accessible technique for analyzing risk factors of cardiovascular disease. Particularly, the assessment of biomarkers present on this vessel provides vital information about the risk of the patient, taking into account individual and demographic factors. However, the tools that help processing these ultrasound images do not usually provide good functionality or are extremely expensive.

In this thesis, an open-access, free, open-source, precise tool for measuring lumen diameter and intima-media thickness in the common carotid artery was presented. This tool was utilized for the creation of the bigger database about reference intervals of intima-media thickness in Argentina. Finally, an alternative technique for the early, noninvasive diagnosis of cardiovascular risk was explored, focusing on mechanical aspects of the carotid artery.





Índice general

Agradecimientos	2
Resumen	3
Abstract	5
Índice de figuras	15
Índice de tablas	18
1. Introducción general	19
1.1. Motivación	19
1.2. Objetivos	21
1.3. Contribuciones	21
1.3.1. Publicaciones en revistas internacionales	21
1.3.2. Publicaciones en congresos internacionales con referato . .	22
1.3.3. Publicaciones en revistas nacionales con referato	22
1.4. Organización del documento	23
2. Anatomía de la arteria carótida y ultrasonido no invasivo	24
2.1. Principios generales del ultrasonido	29



3. Desarrollo de fantasmas sintéticos de arteria carótida	35
3.1. Resumen	35
3.2. Introducción	37
3.3. Materiales	38
3.3.1. Estructura del modelo sintético	39
3.3.2. Preparación	40
3.3.3. Mediciones	41
3.4. Resultados	43
3.5. Discusión	45
3.6. Conclusiones	49
4. Herramienta para medición del espesor íntima-media y diámetro de lumen carotídeo	51
4.1. Resumen	51
4.1.1. Motivación	53
4.2. Métodos	56
4.2.1. Desarrollo de Cimtool	56
4.2.2. Modelo de contornos activos	57
4.2.3. Adaptaciones del modelo	58
4.2.4. Fuerzas internas	59
4.2.5. Preparación de los experimentos	64
4.3. Resultados	67
4.3.1. Validación estadística	67
4.3.2. Validación de resultados	70
4.4. Discusión	72
4.5. Conclusiones	73
5. Intervalos de referencia para espesor íntima-media carotídeo en una población argentina sana de 11 a 81 años de edad	75
5.1. Resumen	75



5.2. Introducción	76
5.3. Materiales y Métodos	78
5.3.1. Estudio poblacional	78
5.3.2. Medidas de espesor íntima-media carotídeo	80
5.3.3. Análisis de los datos	81
5.4. Resultados	83
5.5. Discusión	85
5.5.1. Consideraciones metodológicas	88
5.6. Conclusiones	88
6. Análisis de propiedades mecánicas y computacionales para la elastografía vascular no invasiva	107
6.1. Resumen	107
6.2. Introducción	108
6.3. Metodología	110
6.3.1. Modelo de movimiento de tejido	111
6.3.2. Formación de la imagen	112
6.3.3. Estimador lagrangiano de <i>speckle</i>	113
6.3.4. Evaluación del método	115
6.4. Resultados	118
6.5. Discusión	119
6.6. Conclusiones	120
7. Conclusiones	121
Bibliografía	125



Índice de figuras

2.1. Esquema donde se observa la bifurcación de la arteria carótida común en la arteria carótida interna y externa.	26
2.2. (A) Esquema interno de la bifurcación de la arteria carótida común con flujo sanguíneo normal (B) Esquema interno de la bifurcación de la arteria carótida común con flujo reducido por acumulación de placa. Fuente: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Illu_artery.jpg	27
2.3. (a) Esquema de una arteria. Fuente: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Illu_artery.jpg .(b) Ecografía de eje largo de una arteria carótida común.	28
2.4. (a) Características de la onda de sonido. ψ representa la amplitud. λ representa la longitud de onda. (b) Modelo simplificado de la interacción de la onda de sonido al chocar con una interfaz que separa a dos medios m_1 y m_2 de diferente impedancia. s es la señal emitida por el transductor, e es el eco recibido, n es el vector normal, V_{cc} es el vector de refracción y V_x es el vector de reflexión.	31



- 3.1. A la izquierda, se muestra una vista de eje largo de ultrasonido de una arteria carótida. A la derecha se aprecia un esquema de los fantasmas que se realizaron. Las regiones de músculo/grasa/etc. (capas 1 y 3) se simulan mediante estratos de gelatina. El lumen (capa 2) también está hecho con un estrato de gelatina, pero con mayor proporción de agua, por lo tanto debería presentarse como menos ecogénico. Las paredes arteriales (interfaces 1 y 2) pueden simularse con el mero cambio de ecogenecidad que se genera al apilar las capas de gelatina, o pueden agregarse lonjas finas de otros materiales, como por ejemplo el lomo de cerdo, para simular de mejor manera las distintas capas de la pared arterial. 39
- 3.2. Fantoma constituido de un tubo de goma siliconada rodeado por un bloque de gelatina con relativamente baja proporción de agua destilada. 41
- 3.3. A la izquierda, una imagen de cómo se marcan dos puntos para medir el espesor que determinan usando el ecógrafo Esaote. A la derecha, una capa de gelatina que representa el ancho de la carótida es medida manualmente con un calibre digital. 44
- 3.4. Jeringa plástica sumergida en un medio de gelatina. Se aprecia el elevado grado de reverberación. 44
- 3.5. Gráfico de cajas para comparar las medidas realizadas con el calibre vs. las realizadas con el ecógrafo MyLab40 Esaote. (a) Fantasmas de 3 capas. Los box-plot marcados con “I” corresponden a la Figura 3.6(a) mientras que los box-plot marcados como “II” corresponden a la Figura 3.6(b). (b) Fantoma con una lonja de lomo de cerdo. El box-plot corresponde a la Figura 3.6(c). 46



3.6. Varios fantasmas y sus correspondientes imágenes de ultrasonido. Las tinturas sirven como identificación visual pero no afectan a la señal de ultrasonido. Las marcas en las imágenes de ultrasonido indican puntos que se colocan para realizar mediciones sobre la imagen. (a) 3 capas, arriba y abajo: 10 % de gelatina, la del medio: 8 % de gelatina, 3 % de agar. (b) 3 capas, arriba y abajo: 10 % gelatina, la del medio: 8 % gelatina. (c) Lonja de lomo de cerdo entre dos capas de 8 % de gelatina.	47
4.1. (a) Backscattering. (b) Vasos laterales.	54
4.2. Vista esquemática de alto nivel del flujo de trabajo de Cimtool. Los contornos sobre las interfaces de interés se computan sobre una imagen DICOM de una ecografía de la arteria carótida. Luego del procesamiento, se almacenan las medidas y las estadísticas. . .	55
4.3. Flujo de trabajo de Cimtool para el cálculo de diámetro de lumen carotídeo. El proceso para medir espesor íntima-media es análogo. (1) Imagen DICOM cargada. (2) Puntos iniciales colocados cerca de la interfaz íntima-media (3) Cálculo del contorno correspondiente a la interfaz íntima-media anterior. Si el contorno no es satisfac- torio, puede ser recalculado sin recomenzar el proceso entero. (4) Puntos iniciales colocados sobre la interfaz lumen-íntima posterior. (5) Contorno calculado para la interfaz lumen-íntima posterior. (6) Elección del segmento de interés.	60
4.4. Efecto de distintos valores de a sobre curvas usadas para el cálculo del cIMT en una arteria carótida.	62



- 4.5. Cálculo de la distancia. En (a), X_i^1 es el nodo actual en la interfaz 1 y X_{i+1}^1 y X_{i-1}^1 son los nodos utilizados para computar el nodo perpendicular correspondiente X_i^2 en la interfaz 2 y así calcular d , que es la distancia verdadera entre las curvas en ese punto. La línea negra punteada indica la distancia que se hubiera calculado usando simplemente la columna vertical que corresponde a X_i^1 . En (b), se observa la máscara binaria sobre la que se cuentan los píxeles y se calcula efectivamente la distancia entre los puntos. 63
- 4.6. A la izquierda se aprecia una imagen de ultrasonido de carótida, mostrando las medidas de interés. A la derecha, se aprecia un fantoma de carótida donde se muestran las mismas medidas. 64
- 4.7. Mediciones manuales usando Esaote™ MyLab40. El especialista coloca manualmente la mayor cantidad posible de puntos dentro de la región de interés. Luego, calcula el promedio de las distancias entre cada par de puntos, obteniendo un estimado del promedio del cIMT o cLD, según corresponda. 66
- 4.8. Gráficos cuantil-cuantil de los residuales en las mediciones de cLD y cIMT respectivamente. Se observa en ellos que las gráficas no presentan una forma lineal, sobre todo en los extremos (es decir, las colas), lo cual indica que los residuales no son normales. 68
- 4.9. Gráficos de Bland-Altman y de correlación. Cada punto en los gráficos corresponde a la media del cLD y el cIMT obtenidos para una imagen. (a) Medidas de cIMT. (b) Medidas de cLD. 69
- 4.10. Mediciones utilizando Cimtool sobre imágenes reales. (a-c-e) muestra los contornos calculados sobre las interfaces lumen-íntima e íntima-media posterior, para el cálculo del cIMT. (b-d-f) muestra los contornos sobre las interfaces lumen-íntima anterior y posterior, para el cálculo del cLD. 71



5.1. (a) cIMT derecho e izquierdo y (b) cLD en varones, mujeres y todos los sujetos. * Diferencia estadísticamente significativa	96
5.2. (a) Asociación entre el cIMT izquierdo y derecho mediante análisis de regresión simple (b) Diferencias entre el lcIMT predicho y el lcIMT observado al aplicar la ecuación de regresión que se muestra en la Figura 5.2(a) (c) Diferencias absolutas entre el cIMT derecho y el izquierdo (Bland&Altman) (d) Diferencias relativas entre el cIMT derecho y el izquierdo (Bland&Altman).	104
5.3. (a) Percentiles por edad del cIMT para toda la población analizada ($n = 1012$) (b) Distribución residual del análisis del cIMT por edad.	105
5.4. (a) Percentiles de cIMT de acuerdo a la edad en varones (b) Distribución residual del análisis del cIMT por edad en varones. . . .	105
5.5. (a) Percentiles de cIMT de acuerdo a la edad en mujeres (b) Distribución residual del análisis del cIMT por edad en mujeres. . . .	106
5.6. Diferencias de percentiles (75 y 90) entre el lcIMT y el rcIMT de acuerdo a la edad y el sexo.	106
6.1. Correspondencia de las ventanas de procesamiento. Cada imagen se divide en varias ventanas que se superponen entre sí.	110
6.2. LSME. La transformación T_i se aplica sobre $I_{reg}(x, y)$ hasta que δI converge, recuperando finalmente el tensor de deformación T . . .	114
6.3. (a) Esquema inicial. (1), (2), (3) son, respectivamente, los componentes laterales, axiales y de cizallamiento del tensor de deformación que transforman $Z(x, y)_T$ en $Z(x, y)_{T^{-1}}$. $P(x, y)$ es la PSF y \otimes es el operador de convolución 2D. (b) Elastograma. Este es el mapa de tensiones axiales resultante de la dinámica pulsátil de un vaso cilíndrico homogéneo.	116



-
- 6.4. Resultados de la aplicación de LSME. Las filas representan diferentes frecuencias para la PSF, es decir la frecuencia base del transductor, en MHz (la forma de la función se ilustra en la primera fila). Las columnas indican diferentes tamaños cuadrados de ROI en mm . Cada mapa presenta una máscara central representando el lumen, donde no hay correlación entre los movimientos de un estado al otro. 117
- 6.5. Por cada elastograma obtenido se muestra un boxplot. El boxplot que está marcado como "th" corresponde a la solución analítica. . 118



Índice de tablas

3.1. La receta y los pasos requeridos para la elaboración de un fantoma de gelatina de múltiples capas.	42
3.2. Propiedades físicas para diferentes materiales utilizados para emular interfaces comparados entre sí. De 1 a 5, la cantidad de + cuantifica la característica de ese material. La misma evaluación de incluye para el caso de tejido real ideal. El símbolo \sim indica que la propiedad no aplica o no puede ser evaluada para ese caso. *La durabilidad de la lonja de cerdo depende del medio en el que esté sumergido.	45
3.3. Comparación de propiedades físicas para diferentes materiales utilizados para emular la estructura de los fantomas. Desde 1 a 5, la cantidad de + cuantifica la característica de ese material. La misma evaluación de incluye para el caso de tejido real ideal. El símbolo \sim indica que la propieda no aplica o no puede ser evaluada para ese caso.	48
4.1. Resultados del test de Kruskal-Wallis sobre los cálculos de cLD y cIMT. n indica el número de distancias calculadas para cada método. Todas las medidas se expresan en mm. Los p-valores $> 0,01$ indican que no hay diferencias estadísticamente significativas entre las medidas manuales y las medidas obtenidas con Cimtool.	70



- 4.2. Tabla de aspectos cualitativos. Los usuarios colocaron 5100 puntos para el caso de las mediciones manuales y 809 puntos cuando usaron Cimtool (30 puntos por imagen vs. 9.5 puntos por imagen respectivamente). Los expertos tardaron 3.5 minutos por imagen para medir manualmente mientras que tardaron 0.9 minutos por imagen con Cimtool, en promedio. Se computaron 12750 distancias entre puntos con Cimtool y sólo 2550 con el método manual. . . . 72
- 5.1. MV: valor medio. SD: desvío estándar. PS, PP, PD y P son la presión sistólica, la presión promedio, la presión diastólica y la presión sanguínea. RC es el ritmo cardíaco. ACimt es el valor medio del espesor íntima media en la arteria carótida. ACca es el diámetro medio de la arteria carótida. 89
- 5.2. EE: error estándar, IC: intervalo de confianza, DE: desvío estándar, LCimt: espesor íntima-media izquierda, RCimt: espesor íntima-media derecha, ACimt: espesor íntima-media promedio. Diflmt: $LCimt - RCimt$ 90
- 5.3. Correlación entre el espesor íntima-media promedio y características demográficas, antropométricas y sanguíneas de los sujetos. IMC: Índice de Masa Corporal, PS: Presión Sistólica, PD: Presión Diastólica, PP: Presión Promedio. Un p-valor $< 0,05$ se consideró como estadísticamente significativo. 91
- 5.4. Comparación del espesor íntima-media promedio por sexo: análisis de covarianza (ANCOVA) ajustado por edad y otros factores de riesgo cardiovascular. P: Promedio, DE: Desvío Estándar, ACimt: espesor íntima-media promedio, IC: intervalo de confianza, IMC: Índice de Masa Corporal, PS: Presión Sistólica, PD: Presión Diastólica. 92



5.5. Percentiles de espesor íntima-media promedio (mm) para varones sanos.	93
5.6. Percentiles de espesor íntima-media promedio (mm) para mujeres sanas.	93
5.7. Percentiles de espesor íntima-media de carótida derecha (mm) para varones sanos.	94
5.8. Percentiles de espesor íntima-media de carótida derecha para mujeres sanas.	94
5.9. Percentiles de espesor íntima-media de carótida izquierda (mm) para varones sanos.	95
5.10. Percentiles de espesor íntima-media de carótida izquierda para mujeres sanas.	95
5.11. Promedio de cIMT (izquierda y derecha) en mm para varones sanos.	96
5.12. Promedio de cIMT (izquierda y derecha) en mm para mujeres sanas.	97
5.13. Percentiles de cIMT derecha en mm para varones sanos.	99
5.14. Percentiles de cIMT derecha en mm para mujeres sanas.	100
5.15. Percentiles de cIMT izquierda en mm para varones sanos.	101
5.16. Percentiles de cIMT izquierda en mm para mujeres sanas.	102



Capítulo 1

Introducción general

1.1. Motivación

A nivel mundial, las enfermedades coronarias e infartos son la principal causa de muerte [27, 59]. La población de Argentina no escapa a esta estadística; por ejemplo, en 2009, las enfermedades cardiovasculares, como hipertensión, aterosclerosis e insuficiencia cardíaca, entre otras, provocaron el 30 % de las muertes [80]. Este es el motivo del interés clínico en la prevención y tratamiento de las enfermedades cardiovasculares, así como en el desarrollo de herramientas de asistencia al diagnóstico. Durante los últimos años, la medicina se ha visto profundamente beneficiada por los adelantos en adquisición, procesamiento y análisis de imágenes. Entre las diferentes modalidades médicas más difundidas se encuentran la tomografía computada (CT, por *Computed Tomography*), la resonancia magnética (MRI, por *Magnetic Resonance Imaging*) y el ultrasonido (US). En el área cardiovascular, en particular, es ampliamente utilizada la captura de imágenes por ultrasonido, ya que provee imágenes de alta resolución espacial [58]. Además, este método es inocuo, al no ser invasivo ni ionizante como otras modalidades de imagen. Con imágenes de US se puede observar el músculo cardíaco (ecocardiografía) a fin de evaluar, por ejemplo, anomalías en la contracción del músculo



y en el funcionamiento de sus válvulas. También es posible inspeccionar arterias de diverso calibre a fin de advertir depósitos lipídicos en la pared arterial, que entorpecen el flujo sanguíneo en arterias pequeñas, o que, en arterias más grandes como la carótida, constituyen un indicador de riesgo cardiovascular. Incluso, el aumento del grosor de la pared en una arteria coronaria o cerebral puede generar su oclusión y provocar un infarto en el tejido que irriga [31].

A la hora de diagnosticar riesgo de eventos cardiovasculares, los especialistas deben tomar mediciones sobre las imágenes de ultrasonido de alguna arteria mayor superficial, como por ejemplo la arteria carótida. Estas mediciones se realizan en la mayoría de los casos manualmente, colocando puntos sobre las interfaces de interés y midiendo la distancia entre ellos. Este trabajo es tedioso y proclive a generar alta variabilidad intra-observador. Las herramientas que miden automáticamente algunas características en imágenes de ultrasonido de arterias se encuentran patentadas y son muy costosas. Además, tienen problemas cuando se presentan artefactos generados por vasos laterales [15, 70, 79] y los reflejos generados por la sangre (*blood backscattering*). Estos últimos artefactos son relativamente comunes en las imágenes de ultrasonido que se obtienen con ecógrafos de gama media o baja. Por lo tanto, es importante que los especialistas tengan algún grado de interacción con la demarcación y medición generada por la herramienta, para analizar casos particulares y medir precisamente imágenes que no tienen una calidad óptima.

Por otro lado, los indicadores analizados a la hora de evaluar el riesgo de un evento cardiovascular se comparan con umbrales de normalidad. Estos valores se obtienen de grandes poblaciones de personas sanas con características étnicas, alimenticias y sociales que no son necesariamente iguales a las de Sudamérica o particularmente, la República Argentina. Es deseable, entonces, construir un perfil de normalidad de las personas sanas de nuestro país para definir intervalos de referencia más precisos.



1.2. Objetivos

El objetivo general de esta tesis es el estudio y la creación de métodos para la asistencia al diagnóstico de riesgo cardiovascular, utilizando ecografía no invasiva. En particular, se desarrolló y validó una herramienta interactiva para la medición de dos indicadores decisivos a la hora del diagnóstico: el espesor íntima-media carotídeo y el diámetro de lumen carotídeo. Esta herramienta luego fue utilizada en conjunto con especialistas médicos para crear una base de datos de intervalos de referencia de estos indicadores en personas sanas de la República Argentina. Por otro lado, se analizó la aplicación y los desafíos de una técnica reciente de estimación de riesgo cardiovascular que normalmente se aplica en ecografía invasiva: la elastografía vascular.

1.3. Contribuciones

Durante el trabajo realizado en el marco de la presente tesis se han publicado propuestas y resultados intermedios en diferentes congresos y revistas de carácter nacional e internacional.

1.3.1. Publicaciones en revistas internacionales

- **Hugo Luis Manterola**, Lucas Lo Vercio, Alejandro Díaz, Mariana del Fresno, Ignacio Larrabide. Validation of an open-source tool for measuring carotid lumen diameter and intima-media thickness. *Ultrasound in Medicine & Biology*, 2018. Elsevier. En prensa. Impact Factor 2017: 2.494. Scimago Journal & Country Rank 2016: Q1.
- Alejandro Díaz, Daniel Bia, Yanina Zócalo, **Hugo Luis Manterola**, Ignacio Larrabide, Lucas Lo Vercio, Mariana del Fresno, Edmundo Cabrera Fischer. Carotid Intima Media Thickness Reference Intervals for a Healthy Argenti-



nean Population Aged 11–81 Years. *International Journal of Hypertension*, 2018. Hindawi. Vol. 2018. DOI: <https://doi.org/10.1155/2018/8086714>. CiteScore Scopus 2016: 1.8. Scimago Journal & Country Rank 2016: Q2.

1.3.2. Publicaciones en congresos internacionales con referato

- **Hugo Luis Manterola**, Lucas Lo Vercio, Alejandro Díaz, Pamela Pardini, María Victoria Serra Waks, Mariana del Fresno, Ignacio Larrabide. Low-cost phantoms for validating measurements in ultrasound vascular images. 2017. *12th International Symposium on Medical Information Processing and Analysis*. Vol. 10160, p. 1016013. International Society for Optics and Photonics.
- **Hugo Luis Manterola**, Mariana del Fresno, Ignacio Larrabide. An analysis of mechanical and computational properties for noninvasive vascular elastography. 2015. *11th International Symposium on Medical Information Processing and Analysis*. Vol. 9681, p. 968113. International Society for Optics and Photonics.

1.3.3. Publicaciones en revistas nacionales con referato

- **Hugo Luis Manterola**, Lucas Lo Vercio y Mariana del Fresno. Reducing artifacts impact on IVUS automatic segmentation via inpainting. 2014. *Mecánica Computacional*. Vol. 33. ISSN 1666-6070. Indexado en Latindex.
- **Hugo Luis Manterola**, Mariana del Fresno. Inpainting digital aplicado a la reconstrucción de imágenes de ultrasonido. 2013. *Mecánica Computacional*. Vol. 32, no 2, p. 3835-3848. Indexado en Latindex.



1.4. Organización del documento

El documento de esta tesis se organiza de la siguiente manera:

En el Capítulo 2 se describe la anatomía de la arteria carótida y se presentan estadísticas sobre las enfermedades que la afectan. Además, se presentan los principios generales del ultrasonido.

En el Capítulo 3 se presenta la construcción de modelos sintéticos de carótida para la validación de mediciones en imágenes de ultrasonido.

En el Capítulo 4 se abordan el desarrollo y la validación de una herramienta libre y de código abierto para la medición de indicadores para la predicción y el diagnóstico de riesgo de eventos cardiovasculares.

En el Capítulo 5 se describen la obtención de la base de datos más grande de intervalos de referencia de espesor de íntima-media carotídeo para la población urbano-rural de Argentina, utilizando para ello la herramienta descrita en el capítulo anterior.

En el Capítulo 6 se analiza un estimador de movimiento vascular pulsátil para caracterizar el pulso de la pared arterial en un corte axial.

Finalmente, en el Capítulo 7 se presentan las conclusiones generales así como posibles mejoras y líneas de trabajos futuros.



Capítulo 2

Anatomía de la arteria carótida y ultrasonido no invasivo

Las arterias son las encargadas de transportar sangre oxigenada desde el corazón hacia las demás partes del cuerpo. Tienen forma de conducto y están compuestas por varios tejidos concéntricos, denominados capas o tunicas. La sangre circula por el centro de la arteria, denominado luz del vaso o lumen. Desde allí, el primer tejido que se encuentra es la capa interna o íntima, constituida por tejido endotelial simple y tejido conjuntivo. Luego, envolviendo a la íntima, se encuentra la capa media de fibras musculares y colágeno. Finalmente, la capa externa se denomina adventicia y consta de tejido conjuntivo, especialmente fibroblastos y colágeno. Así, los tejidos íntima, media y adventicia constituyen la denominada pared arterial (Figura 2.3(a)). En la pared de las arterias de mayor calibre pueden encontrarse vasos sanguíneos que la irrigan, denominados vasa vasorum [36]. En particular, las arterias carótidas son el principal suministro de sangre al cerebro y pueden ser estudiadas no invasivamente, principalmente en sus secciones superficiales.

Aunque las arterias carótidas comunes izquierda y derecha siguen la misma dirección a través del cuello, sus orígenes son diferentes. En el lado izquierdo,



la arteria carótida común surge directamente desde el arco aórtico mientras que en el lado derecho el origen es el tronco braquiocefálico. La arteria izquierda, además, posee dos secciones diferenciadas: la torácica y la cervical, mientras que la derecha sólo posee una sección cervical. En la sección torácica, la carótida izquierda transcurre a través del mediastino superior hasta el nivel de la unión esternoclavicular donde se une con la sección cervical. La sección cervical de ambas carótidas sigue un curso similar. Cada vaso pasa oblicuamente hacia arriba desde detrás de la unión esternoclavicular hasta el nivel del borde superior del cartílago tiroideo. En la parte inferior del cuello, las dos arterias caróticas comunes están separadas por la tráquea, y luego en la parte superior siguen separadas por la glándula tiroides, la laringe y la faringe (ver Figura 2.1). Cada arteria carótida está contenida dentro de la vaina carótida, que además contiene la vena yugular interna y al nervio vago. Al nivel de la cuarta vértebra cervical, el vaso se bifurca en la carótida interna y externa.

El flujo de sangre que circula por las arterias puede reducirse por depósitos de sustancias en la pared arterial, provocando un síndrome denominado aterosclerosis (ver Figura 2.2). El estrechamiento o estenosis de las arterias que irrigan el corazón puede ser resuelto clínicamente mediante una intervención coronaria percutánea (*Percutaneous coronary intervention - PCI*). Este proceso consiste en la introducción de un catéter a través de la arteria femoral (situada en la ingle) o la arteria braquial (ubicada en el brazo) para acceder ya desde el interior del sistema circulatorio a la arteria coronaria enferma. Este proceso se denomina cateterismo. El catéter consta de un globo, que se infla en la sección del vaso, dilatando la obstrucción y normalizando el flujo. Comúnmente, se coloca un dispositivo denominado stent para mantener expandida la arteria [82].

Las enfermedades cardiovasculares (CVDs, por su sigla en inglés) son una de las principales causas de morbilidad e incapacidad en todo el mundo. Muchos reportes recientes muestran que alrededor de 16 millones de personas sufren un infarto cerebral cada año. Adicionalmente, estas afecciones combinadas causan

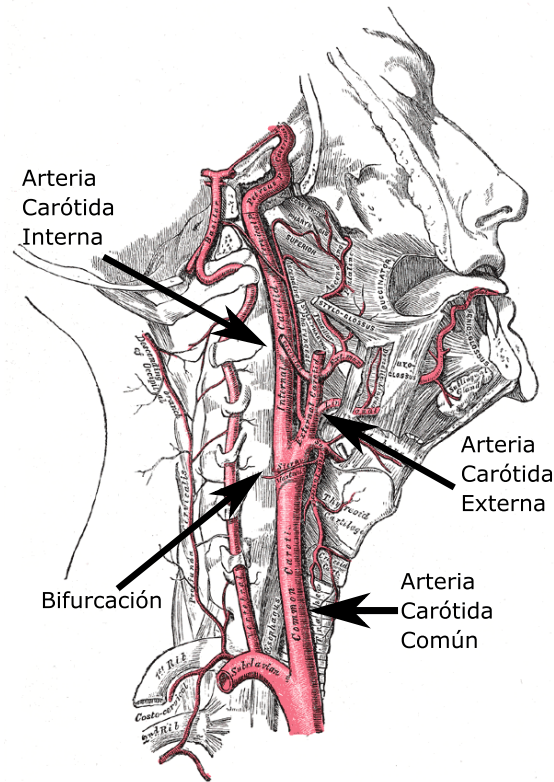


Figura 2.1: Esquema donde se observa la bifurcación de la arteria carótida común en la arteria carótida interna y externa.

más muertes que cualquier otra –8 millones debido a enfermedades cardiovasculares y 7 millones debido a infartos cerebrales –[87]. Además, un porcentaje muy elevado ($\sim 70\%$) de estas muertes ocurre en países de bajos o medianos ingresos [7, 86] .

La enfermedad de la arteria carótida es uno de los principales ejemplos de CVD, causada por la aterosclerosis citearaki2014link. La aterosclerosis es un proceso progresivo que consiste en el crecimiento de placas lipídicas que dañan el endotelio de las arterias. Esta acumulación provoca un estrechamiento del lumen,

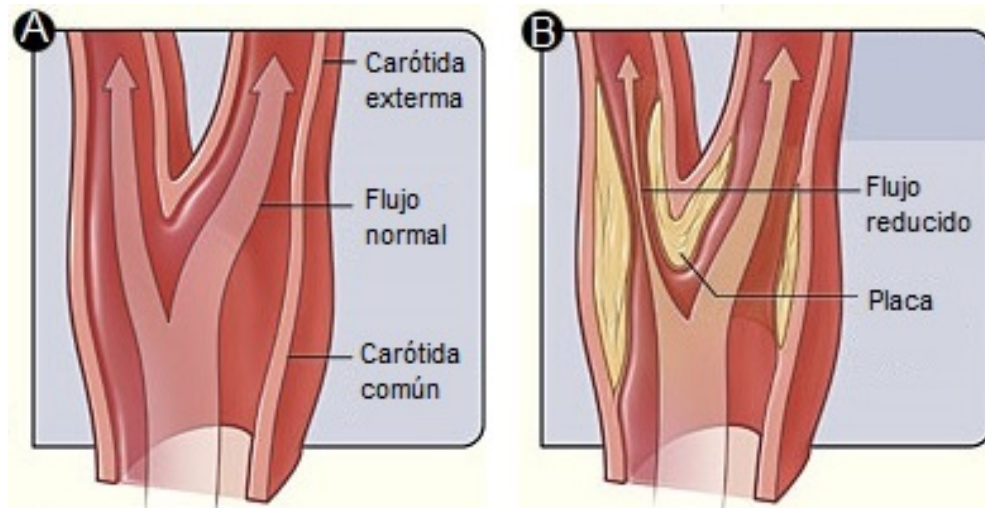
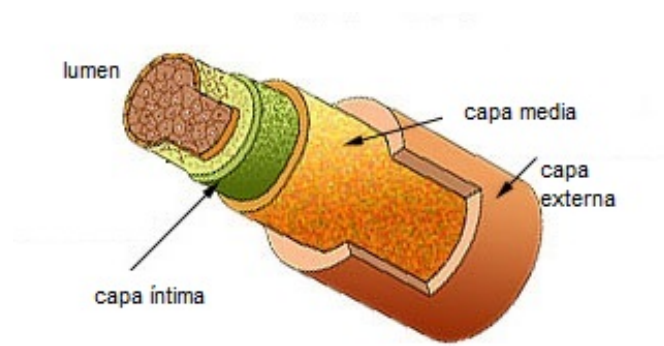


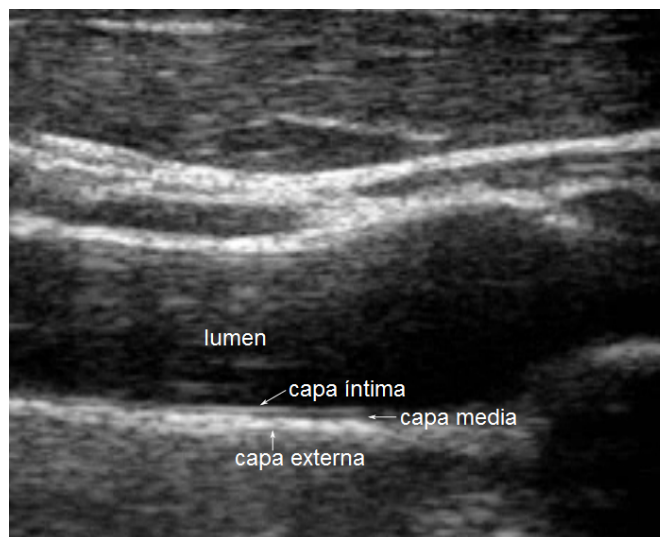
Figura 2.2: (A) Esquema interno de la bifurcación de la arteria carótida común con flujo sanguíneo normal (B) Esquema interno de la bifurcación de la arteria carótida común con flujo reducido por acumulación de placa. Fuente: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Illu_artery.jpg.

bloqueando el flujo de sangre y oxígeno [76]. A medida que la enfermedad progresa la placa lipídica corre cada vez más riesgo de romperse, resultando en una masa que se desplaza por el flujo sanguíneo pudiendo provocar un infarto o derrame. Es por esto que el diámetro de lumen carotídeo (cLD por su sigla en inglés: *carotid lumen diameter*) es considerado un biomarcador de gran interés para la evaluación de la estenosis [6].

Adicionalmente, el espesor íntima-media (cIMT por su sigla en inglés: *carotid intima-media thickness*) es otro indicador ampliamente establecido en la comunidad médica y científica para el monitoreo de las enfermedades cardiovasculares y la prevención de eventos cardiovasculares graves [67]. Una gran cantidad de estudios han analizado valores de espesor íntima-media que indican la presencia o riesgo de enfermedades cardiovasculares [5, 33]. Otros trabajos recientes han revelado una fuerte relación entre valores de IMT y la severidad de la enfermedad



(a)



(b)

Figura 2.3: (a) Esquema de una arteria. Fuente: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Illu_artery.jpg. (b) Ecografía de eje largo de una arteria carótida común.



de arteria coronaria [29, 32].

En consecuencia, el espesor íntima-media y el diámetro de lumen carotídeo se consideran biomarcadores independientes de gran importancia para la predicción y el diagnóstico de eventos cardiovasculares.

Para que los médicos puedan diagnosticar la aterosclerosis es necesario un método de observación de las arterias. La angiografía es el método estándar para la evaluación del grado de oclusión de las arterias coronarias. Este método se basa en inyectar, mediante cateterismo, un líquido opaco a los rayos X dentro las arterias coronarias y tomar una serie de imágenes radiográficas. Se obtiene entonces una proyección bidimensional del torrente sanguíneo, que por consiguiente puede no representar el grado de la oclusión [61]. Además, las placas ateroscleróticas que obstruyen el flujo sanguíneo tienen diferentes composiciones y tendencia a la ruptura, lo que no puede ser analizado mediante la angiografía. Por otro lado, a diferencia de los rayos X, las imágenes por ultrasonido o de ecografía permiten la visualización no invasiva y no ionizante de objetos. En particular, son utilizadas para la observación de tejidos blandos del cuerpo humano, como conectivo y muscular. A partir de la década de 1970, el ultrasonido comenzó a ser ampliamente utilizado en la observación clínica. En la década siguiente, hubo grandes esfuerzos en mejorar la técnica, volviéndola un método de observación en tiempo real [35].

2.1. Principios generales del ultrasonido

El sonido es una onda que se transmite en un medio material. Posee una frecuencia f , que es el número de oscilaciones (Hz) que la onda realiza en un segundo. En particular, el ultrasonido se refiere aquellas ondas de sonido cuya frecuencia supera lo 20000 Hz (20 KHz), el cual es el límite del campo audible del ser humano [40]. La amplitud ψ es la distancia del punto más alejado al punto medio de la señal y hace referencia a la intensidad del sonido. La longitud de onda λ es la distancia espacial (mm) entre dos máximos (o mínimos) (ver Figura



2.4(a)). Entonces, la velocidad de propagación v es el desplazamiento de la señal por unidad de tiempo y se define como:

$$v = f\lambda. \quad (2.1)$$

La interacción de la onda ultrasónica con los materiales sufre de fenómenos similares a la luz. Tanto para una señal de luz como de sonido, al encontrarse con un obstáculo, una porción es reflejada según el ángulo de incidencia. Esto se conoce como reflexión. Por otro lado, cuando una onda pasa de un medio a otro distinto, su dirección sufre una desviación, lo que se denomina refracción. Las ondas de sonido reflejadas desde el objeto y en sentido a la fuente de emisión provocan lo que se conoce como eco (Figura 2.4(b)). Las técnicas de generación de imágenes por ultrasonido se basan en la interpretación del eco posterior a la emisión de una onda ultrasónica. A partir de las características de la señal emitida (f, v, ψ, λ) y las del eco recibido se pueden inferir las interacciones que ocurrieron. A partir de la velocidad de propagación v y del tiempo de recepción del eco se calcula la posición espacial del material reflectante.

Existen distintos modos de representar la información recogida por un equipo de ultrasonido. En una imagen modo-B (del inglés *brightness mode* - *B-mode*) cada píxel representa la amplitud ψ del eco para esa posición [40]. En la industria, el ultrasonido es utilizado para la visualización no destructiva y no ionizante de materiales y estructuras.

La velocidad de propagación del sonido varía según el medio en el que se transmite. En aire, a una temperatura de 20 C, el sonido se transmite a 343 m/s , mientras que en agua a la misma temperatura lo hace a 1480 m/s . En los tejidos blandos del cuerpo humano, se transmite a alrededor de 1550 m/s a temperatura corporal, debido a la composición acuosa de los mismos [41]. Asumiendo esta velocidad como constante para el cuerpo humano, la velocidad del eco recibido será la misma. Teniendo en cuenta la velocidad de la onda emitida y el tiempo en que se recibió el eco, se puede establecer la posición del elemento reflectante,

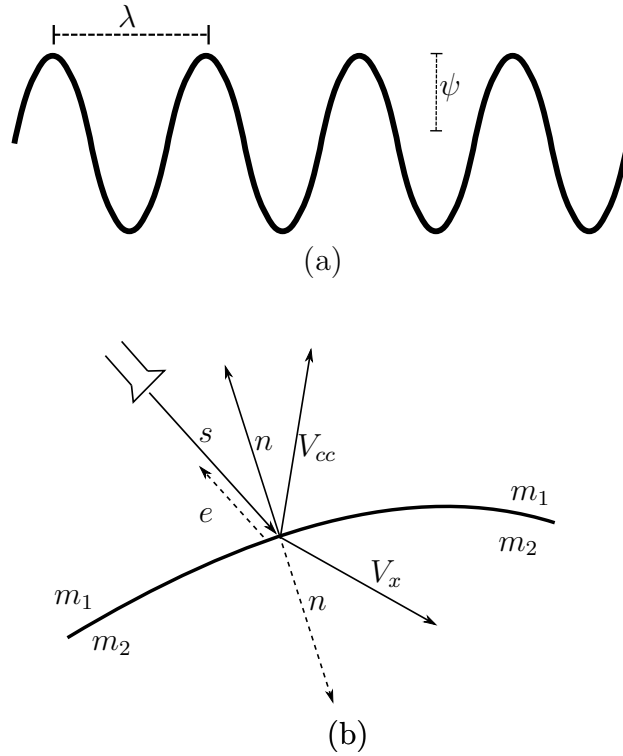


Figura 2.4: (a) Características de la onda de sonido. ψ representa la amplitud. λ representa la longitud de onda. (b) Modelo simplificado de la interacción de la onda de sonido al chocar con una interfaz que separa a dos medios m_1 y m_2 de diferente impedancia. s es la señal emitida por el transductor, e es el eco recibido, n es el vector normal, V_{cc} es el vector de refracción y V_x es el vector de reflexión.



y representar la amplitud del eco en la imagen modo-B.

Sin embargo, en los tejidos con aire o huesos existe una importante variación de v , por lo que la suposición de la velocidad constante genera un cálculo erróneo de la posición real del elemento reflectante. Este error se traduce a la formación de la imagen, produciendo un artefacto, que es un elemento que no se encuentra presente en el objeto real observado pero sí en la imagen de ultrasonido [24]. Para la visualización clínica, se utilizan ultrasonidos con frecuencia entre 2 y 15 MHz [2]. Teniendo en cuenta la relación de la Ecuación 2.1, a velocidad constante, diferentes frecuencias producen diferentes longitudes de onda de la señal. Así, a medida que la frecuencia disminuye, la longitud de onda es mayor, y por tanto, se obtiene una menor resolución espacial. La resolución espacial es la capacidad de la señal para distinguir dos estructuras como separadas, cuando son lo suficientemente cercanas, mientras que la resolución axial es la resolución en la dirección de la señal [40]. Si bien la velocidad de desplazamiento del sonido es constante en un medio homogéneo, su amplitud disminuye conforme aumenta la distancia recorrida. Esto sucede porque el material por el que se transmite disipa su energía, y consecuentemente se atenúa la señal. La atenuación variará según la distancia recorrida, la frecuencia de la señal, la absorción y dispersión provocada por el medio [4]. Por ejemplo, para la grasa la atenuación es de aproximadamente 0.61 dB/cm^{-1} , y para la sangre es de aproximadamente 0.08 dB.cm^{-1} . Luego, a mayor frecuencia, mayor será la atenuación, y por ello, habrá menor capacidad de penetración en los tejidos, pero se tendrá más resolución. Esta compensación (*trade-off*) entre la resolución de la señal y la penetración de la misma es el motivo de la variedad de frecuencias utilizadas en los dispositivos. La frecuencia utilizada dependerá entonces de la ubicación, dimensión y composición de los órganos y tejidos de interés.

El dispositivo encargado de la generación de señales de ultrasonido se denomina transductor ultrasónico. Es un dispositivo que puede convertir electricidad en señales de ultrasonido y viceversa, mediante un material piezoeléctrico, como



cuarzo o turmalina [106]. El transductor emite un pulso de ultrasonido con una frecuencia predeterminada. Luego, el eco es recibido en el mismo cristal y traducido a impulsos eléctricos. Las características del eco reflejado por los distintos medios provee información sobre la interacción producida. Para generar la imagen modo-B, el sistema de ecografía traduce la amplitud ψ del eco a una intensidad de gris, ubicándola espacialmente según el tiempo transcurrido y la velocidad de propagación considerada [33]. Generalmente, sólo una parte del sonido es reflejada y otra atraviesa el material. Así, el transductor puede capturar ecos a diferentes profundidades del material, que en el campo médico serán los tejidos del cuerpo humano. Si la velocidad del sonido en dos medios contiguos es diferente, la señal sufre un cambio de dirección proporcional a la diferencia de velocidad de propagación (Figura 2.4).

En el cuerpo humano, la velocidad de propagación del sonido en los tejidos blandos varía ligeramente por su similar contenido de agua, por lo que este fenómeno es despreciable. Sin embargo, cuando se capturan imágenes de órganos con aire o huesos, que tienen diferentes densidades y proporción acuosa, se producen artefactos en la imagen. Con un único transductor, se pueden observar los tejidos y órganos que se encuentran sobre la dirección del pulso de sonido. Para generar una imagen bidimensional, es necesario tomar varias muestras laterales. Para ello, pueden utilizarse varios transductores en serie. El ancho del pulso y la disposición espacial de los transductores define la resolución lateral del ultrasonido, que es la capacidad de discernir separadamente dos elementos en la dirección perpendicular al haz de ultrasonido. En una superficie reflectora homogénea, la onda se reflejará en el mismo ángulo con que incide, lo que se denomina reflexión especular (ver Figura 2.4). Sin embargo, los materiales y tejidos humanos en general son heterogéneos a nivel microscópico. Se sucede entonces una reflexión difusa, en la que el sonido es reflejado en varias direcciones. La reflexión en los elementos microscópicos es generalmente más débil que la reflexión especular. Al transmitirse entre los elementos reflectantes del objeto, se produce la dispersión de la señal



dentro del objeto, lo que se denomina *scattering*. Cuando existen elementos de un tamaño menor o igual a la longitud de onda se producen interferencias en la señal, que retornan diferentes componentes en la onda del eco. Estas interferencias en la señal recibida son consideradas como ruido, ya que generan una textura aleatoria de puntos brillantes y oscuros en la imagen, también conocida como moteado (en inglés, *speckle*). Este ruido es uno de los principales factores de degradación de las imágenes basadas en emisión-recepción, como lo es el ultrasonido [1].



Capítulo 3

Desarrollo de fantomas sintéticos de arteria carótida

3.1. Resumen

Muy a menudo, los ecógrafos carecen de prestaciones automáticas o semi-automáticas para tomar mediciones vasculares. Las herramientas que se desarrollen para este fin deben ser calibradas y validadas antes de ser usadas en el ambiente clínico. Por ese motivo, en este trabajo presentamos modelos sintéticos que se asemejan al tejido carotídeo cuando se los somete a un transductor de ultrasonido. Fueron analizados varios materiales y finalmente se desarrolló una receta paso a paso para la construcción de un fantoma simple. En el aspecto cualitativo, un cardiólogo experto en este tipo de estudios obtuvo imágenes de ultrasonido de los modelos y fueron relevadas varias características de interés. En el aspecto cuantitativo se realizó una comparación entre las medidas obtenidas mediante un software de medición y las obtenidas mediante un calibre luego de seccionar el fantoma.



De este capítulo surge la siguiente publicación:

- **Hugo Luis Manterola**, Lucas Lo Vercio, Alejandro Díaz, Pamela Pardini, María Victoria Serra Waks, Mariana del Fresno, Ignacio Larrabide. Low-cost phantoms for validating measurements in ultrasound vascular images. 2017. *12th International Symposium on Medical Information Processing and Analysis*. Vol. 10160, p. 1016013. International Society for Optics and Photonics.



3.2. Introducción

Junto con el espesor íntima-media, el diámetro del lumen carotídeo se asocia con las apoplejías y otros eventos cardiovasculares [20]. Estas enfermedades constituyen una de las principales causas de muerte en el mundo [55]. Es por esto que la medición precisa de este diámetro es muy útil para el estudio del riesgo y los efectos de los eventos cardiovasculares. Sin embargo, los escáneres de ultrasonido que se usan normalmente en las clínicas y hospitales no proveen software embebido que tenga prestaciones suficientes para tomar mediciones precisas de ultrasonido carotídeo.

Particularmente, se pueden desarrollar aplicaciones que complementen o utilicen lo que provee el ecógrafo, pero deben ser cuidadosamente validadas antes de poder ser utilizadas en un ambiente clínico o de investigación médica. La validación de estas herramientas requiere la medición de la estructura corporal objetivo con la aplicación desarrollada y luego una comparación entre estas medidas y las obtenidas con algún otro método validado, como por ejemplo la medición manual de un experto.

Es posible medir arterias ex-vivo, pero su disponibilidad es muy limitada, incluso en el caso de arterias de animales. Por esta razón, se deben considerar otros métodos de validación.

El uso de fantasmas que se asemejan al tejido humano en geometría, composición y/o apariencia ha sido propuesto hace un tiempo [14]. Cuando se construye un fantoma, hay un número de consideraciones que deben ser tenidas en cuenta, tales como el costo, la durabilidad, la similaridad al tejido objetivo, la conservación, las propiedades acústicas y mecánicas, la reusabilidad, entre otras. Muchos fantasmas no industriales se construyen a partir de una fórmula de agar con suspensión de partículas pequeñas de fibra para simular la ecogenecidad, y partículas más grandes para simular el *scattering* [12]. Sin embargo, los modelos sintéticos más elaborados pueden ser muy complejos de construir y sus materiales pueden



ser difíciles de adquirir, ya sea por su precio o por ser de baja disponibilidad.

En cambio, cuando el objetivo de los modelos es la validación de herramientas de medición en estructuras relativamente simples o el entrenamiento de usuarios [58], la combinación inteligente de materiales que se consiguen cotidianamente puede ser suficiente para obtener un fantoma que simule adecuadamente el tejido a imitar. Los fantomas de gelatina reactivos al sonido sin *scatters* sofisticados son simples y baratos de construir, son reusables y además responden a la presión de un transductor de ultrasonido de manera muy similar al tejido humano. Estas características los convierten en buenos candidatos para emular tejido arterial superficial como el de la arteria carótida. En este capítulo se analiza la respuesta y utilidad de diversos materiales para la construcción de modelos sintéticos que respondan al ultrasonido como lo haría una arteria carótida humana. Luego, se presenta una receta de fácil manufactura que produce fantomas relativamente durables y de bajo costo. Finalmente, expertos en análisis de ultrasonido tomaron medidas manuales a partir del fantoma con la ayuda de un calibre, y utilizando un software comercial incluido en el ecógrafo Esaote MyLab40TM se compararon sus resultados.

3.3. Materiales

Considerando el compromiso entre bajo costo y similaridad al tejido carotídeo humano, se analizaron varios materiales para la construcción del medio (es decir, el tejido que rodea a la arteria y la sangre), y las interfaces (es decir, las paredes arteriales). En la Figura 3.1 se puede apreciar una imagen de ultrasonido de carótida real y la configuración de los fantomas construidos. Esta configuración consiste en tres capas: dos para el tejido que rodea al vaso y otra para el lumen. Si bien el cambio en ecogenecidad que se provoca entre las capas produce interfaces que se distinguen en la imagen de ultrasonido y pueden simular las paredes arteriales, se investigaron algunos otros materiales para reproducir de mejor manera

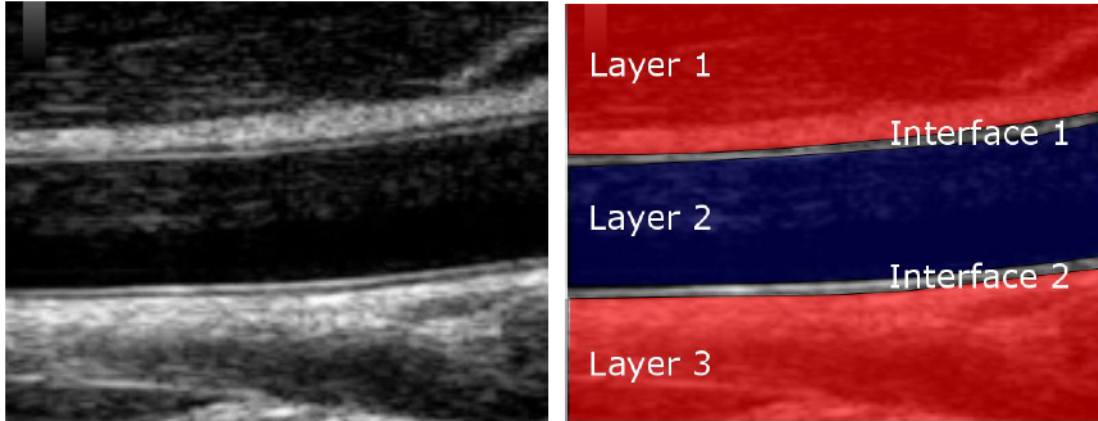


Figura 3.1: A la izquierda, se muestra una vista de eje largo de ultrasonido de una arteria carótida. A la derecha se aprecia un esquema de los fantasmas que se realizaron. Las regiones de músculo/grasa/etc. (capas 1 y 3) se simulan mediante estratos de gelatina. El lumen (capa 2) también está hecho con un estrato de gelatina, pero con mayor proporción de agua, por lo tanto debería presentarse como menos ecogénico. Las paredes arteriales (interfaces 1 y 2) pueden simularse con el mero cambio de ecogenecidad que se genera al apilar las capas de gelatina, o pueden agregarse lonjas finas de otros materiales, como por ejemplo el lomo de cerdo, para simular de mejor manera las distintas capas de la pared arterial.

las tunicas carotídeas. En las secciones siguientes se presentan más detalles sobre estos aspectos.

3.3.1. Estructura del modelo sintético

Para el caso de la estructura del modelo sintético, se probaron diferentes concentraciones de gelatina y agar disueltos en agua destilada, para minimizar las impurezas [66, 73]. Estos materiales se compraron en tiendas de comida o dietéticas regulares, para reducir los costos. Productos como el agar industrial fueron descartados debido a su elevado valor. El objetivo es obtener una combinación de materiales lo más económica posible, que se comporte como tejido humano



ante la presión del transductor o la mano del operario y que a la vez induzca una respuesta ante ultrasonido lo más similar posible a la que produciría una arteria carótida tomada desde el eje largo. En algunos casos se usaron tinturas para diferenciar las capas, sin afectar ninguna propiedad ecogénica o mecánica de los modelos.

Aun cuando cocinar capas de gelatina y apilarlas una encima de otra genera interfaces entre ellas que se ven en las imágenes de ultrasonido, se investigaron otros materiales que pudieran emular de mejor manera las paredes arteriales. Estos materiales incluyen gomas siliconadas de diferente rigidez, jeringas de PVC, parafina, y materiales orgánicos como el lomo de cerdo. En particular, el cerdo ha mostrado buenas cualidades para emular tejido humano en ultrasonido [85].

3.3.2. Preparación

Los fantasmas se construyeron en recipientes plásticos, adecuados para ser calentados en hornos microondas y para luego ser refrigerados. Estos recipientes fueron elegidos de acuerdo a la forma y medidas deseadas para el fantoma. Por un lado, los fantasmas que incluyeron sólo materiales orgánicos consistieron de un "sandwich" de capas, generalmente con una alta proporción de gelatina, donde la capa del medio y las interfaces generadas son los objetivos a medir. En este aspecto, las distorsiones en la señal de ultrasonido provocadas por las paredes de los recipientes se disminuyeron agrandando en gran medida las capas exteriores. Por otro lado, los fantasmas que incluyeron materiales sintéticos para simular las paredes arteriales simplemente se sumergieron en un único medio de gelatina, ya que al tener una estructura tubular (una jeringa, un tubo de goma siliconada, una vela de parafina, etc.) representan la forma arterial sin necesidad de otra capa de gelatina diferente. Como un ejemplo de lo anterior se puede observar la Figura 3.2. La receta para la construcción de una capa de un fantoma se aprecia en la Tabla 3.1. Para construir más capas se siguen las mismas instrucciones cambiando

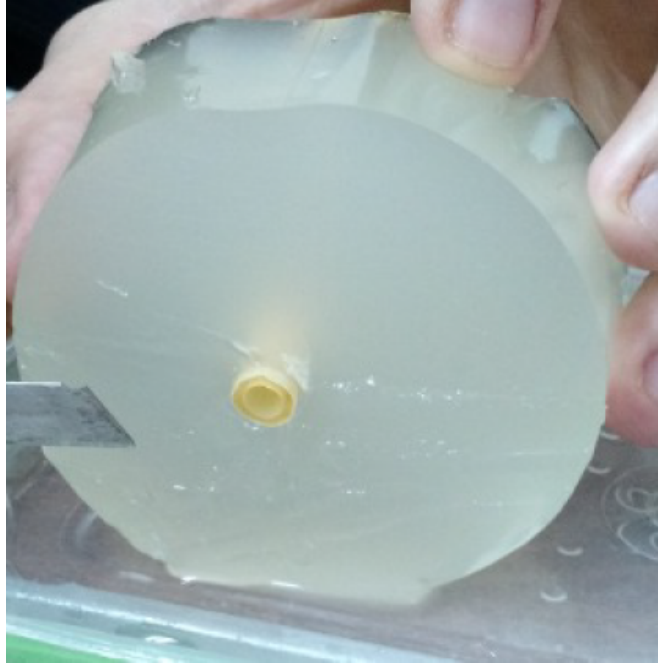


Figura 3.2: Fantoma constituido de un tubo de goma siliconada rodeado por un bloque de gelatina con relativamente baja proporción de agua destilada.

la concentración de agua, si fuera necesario. Se debe tener especial cuidado en no formar burbujas de aire en ningún paso de la construcción, ya que resultaría en artefactos que no están presentes en las imágenes de ultrasonido reales.

Un fantoma de gelatina bien refrigerado puede durar varias semanas sin echarse a perder, especialmente si se lo envuelve en papel aislante. El uso de una pequeña cantidad de formaldehído al momento de preparar la gelatina también ayuda a incrementar los tiempos de conservación [66].

3.3.3. Mediciones

Para evaluar la viabilidad de los fantasmas en cuanto a su utilidad para validar herramientas que obtengan mediciones en ecografías, se les tomaron imágenes de



Materiales	<p>Agua destilada: la suficiente para obtener el tamaño de capa deseado.</p> <p>Gelatina: entre 5 % y 10 % de concentración. A mayor concentración de gelatina, más dureza tiene la capa.</p> <p>Lonjas de lomo de cerdo: tantas como "paredes" se quieran emular.</p> <p>Formaldehído: no más que el 0.5 %.</p>
Pasos	<ol style="list-style-type: none"> 1. Mezclar el agua y la gelatina. Si desea añadir una muy pequeña proporción de agar. 2. Revolver lentamente la mezcla hasta que la gelatina se mezcle completamente con el agua sin que se vean burbujas de aire ni cúmulos de gelatina. 3. Calentar la mezcla en un microondas a potencia máxima en dos o tres veces hasta que llegue a los 60 grados Celsius. 4. Cada vez que se saque la preparación del microondas se debe revolver lentamente para homogeneizar la preparación. 5. Si se requiere, verter el formaldehído para mejorar la conservación. 6. Verter la preparación en otro recipiente, si es necesario (por ejemplo, para cocinar otra capa). 7. Dejar la mezcla a temperatura ambiente hasta que llegue a los 15 grados Celsius. Si esta capa debe ir encima de otra, se debe verter 8. en estado líquido. En cambio, si esta capa será la base para otra capa, debe estar bien fría y firme. 9. Si se desea incluir un elemento que simule alguna interfaz (por ejemplo, una lonja de lomo de cerdo), se debe colocar en este momento sobre la capa, tratando de que no quede aire entre las superficies. 10. Colocar en un refrigerador hasta que se solidifique y se puede aplicar presión normal sobre la superficie sin romperla. 11. Repetir todos los pasos para las capas adicionales.

Tabla 3.1: La receta y los pasos requeridos para la elaboración de un fantoma de gelatina de múltiples capas.



eje largo y corto utilizando esta tecnología. La similaridad cualitativa al tejido vascular real fue evaluada por un experto en diagnóstico por ultrasonido. Después de esta evaluación, las estructuras del vaso simulado se midieron usando un software propietario incluido en el ecógrafo Esaote MyLab40 con el transductor LA523, que permite colocar puntos de calibre manualmente sobre la imagen, para luego promediarlos manualmente y obtener un valor de medición final. Este software, entonces, requiere que el experto marque varios puntos manualmente sobre las interfaces de interés, como se ve por ejemplo en la Figura 3.3(a). Este procedimiento es utilizado normalmente para evaluar mediciones en arterias carótidas reales, en la práctica clínica diaria. Luego de tomar las mediciones con el ecógrafo, el vaso artificial se secciona, para medir las mismas estructuras que se midieron anteriormente pero ahora con un calibre digital. De esta manera, se puede comprobar si los materiales responden adecuadamente al ultrasonido (ver Figura 3.3(b)). El calibre utilizado posee una precisión de ± 0.025 mm. De esta manera se tomaron varias medidas a lo largo de la estructura, de modo similar a como se midió con el software del ecógrafo. Luego, se compararon las medidas del calibre con las obtenidas desde el ecógrafo. En la sección 3.4 se muestran y analizan los fantasmas y mediciones y en la sección 3.5 se realiza una discusión de los resultados.

3.4. Resultados

Los materiales de PVC, plástico y silicona mostraron muy pobre calidad de imagen e interfaces altamente reverberantes. Un ejemplo de estos problemas se puede observar en la Figura 3.4 donde se muestra el ultrasonido de un fantoma consistente en una jeringa de plástico sumergida en un medio de gelatina. Por esta razón fueron descartados como alternativa para la construcción de estos fantasmas. Contrariamente, los materiales orgánicos resultaron en fantasmas como los que se pueden ver en la Figura 3.6, junto con sus correspondientes imágenes

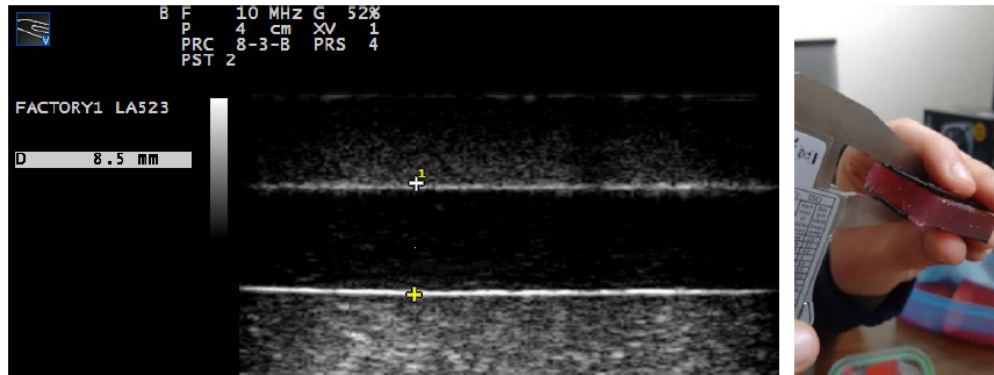


Figura 3.3: A la izquierda, una imagen de cómo se marcan dos puntos para medir el espesor que determinan usando el ecógrafo Esaote. A la derecha, una capa de gelatina que representa el ancho de la carótica es medida manualmente con un calibre digital.

de ultrasonido. Estos fantasmas consisten en 3 tres capas de gelatina de diferente concentración y espesor. Uno de ellos incluyó una lonja de lomo de cerdo entre las capas. Consecuentemente, para los modelos sintéticos que mostraron adecuada calidad visual, se obtuvieron mediciones como las que se describen en la Sección 3.3.3. Se graficaron box-plots comparando las medidas realizadas con el calibre vs. las realizadas con el ecógrafo (ver Figura 3.5).

Una evaluación cualitativa de los modelos sintéticos se resume en las Tablas 3.2

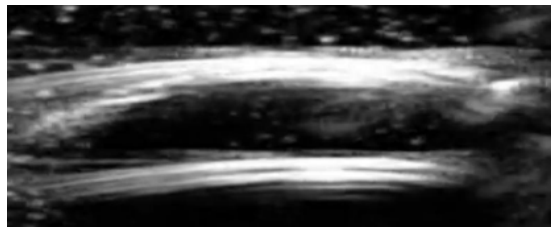


Figura 3.4: Jeringa plástica sumergida en un medio de gelatina. Se aprecia el elevado grado de reverberación.



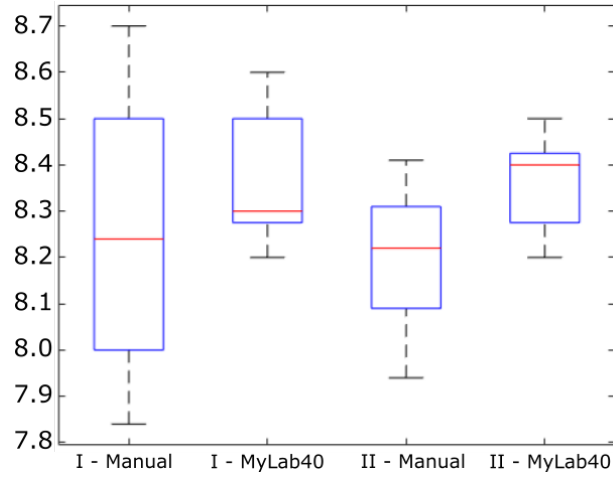
Material	Densidad	Ecogenicidad	Reverberación	Artefactos	Compresibilidad	Durabilidad
Tejido real	+++	+++	~	~	+++	+++
Goma siliconada	++++	++++	++++	sombras	++	+++++
Cerdo	++	+++	~	~	+++	*
Jeringa plástica	+++++	+++++	+++++	brillos	+	+++++

Tabla 3.2: Propiedades físicas para diferentes materiales utilizados para emular interfaces comparados entre sí. De 1 a 5, la cantidad de + cuantifica la característica de ese material. La misma evaluación de incluye para el caso de tejido real ideal. El símbolo ~ indica que la propiedad no aplica o no puede ser evaluada para ese caso. *La durabilidad de la lonja de cerdo depende del medio en el que esté sumergido.

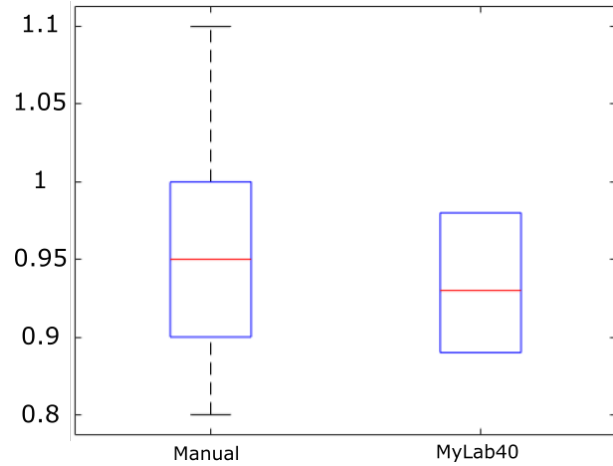
y 3.3 para los materiales de la estructura y las interfaces de los modelos sintéticos, respectivamente. Estos aspectos incluyen la densidad; la ecogenicidad; la reverberación (el agrandamiento de estructuras en la imagen de ultrasonido causado por un eco del sonido que se refleja de manera muy intensa); artefactos visuales (tales como excesivo brillo o inhomogeneidades); compresibilidad (respecto a si el material responde adecuadamente a la presión de un transductor) y durabilidad (cuán resistente es el material al paso del tiempo). Es importante destacar que, aunque no se haya incluido en las tablas cualitativas, colocar capas de gelatina una encima de otra genera interfaces entre ellas dado que parte del haz de ultrasonido es reflejado al pasar la interfaz entre las capas. Este efecto se puede apreciar en las Figuras 3.6(a) y 3.6(b).

3.5. Discusión

En este capítulo se presentaron modelos sintéticos (fantomas) de carótida fabricados con gelatina y materiales orgánicos. El objetivo de estos fantomas es la validación de herramientas de medición sobre imágenes de ultrasonido. También se destaca su posible uso para el entrenamiento básico de operarios de ultrasonido.



(a)



(b)

Figura 3.5: Gráfico de cajas para comparar las medidas realizadas con el calibre vs. las realizadas con el ecógrafo MyLab40 Esaote. (a) Fantomas de 3 capas. Los box-plot marcados con “I” corresponden a la Figura 3.6(a) mientras que los box-plot marcados como “II” corresponden a la Figura 3.6(b). (b) Fantoma con una lonja de lomo de cerdo. El box-plot corresponde a la Figura 3.6(c).

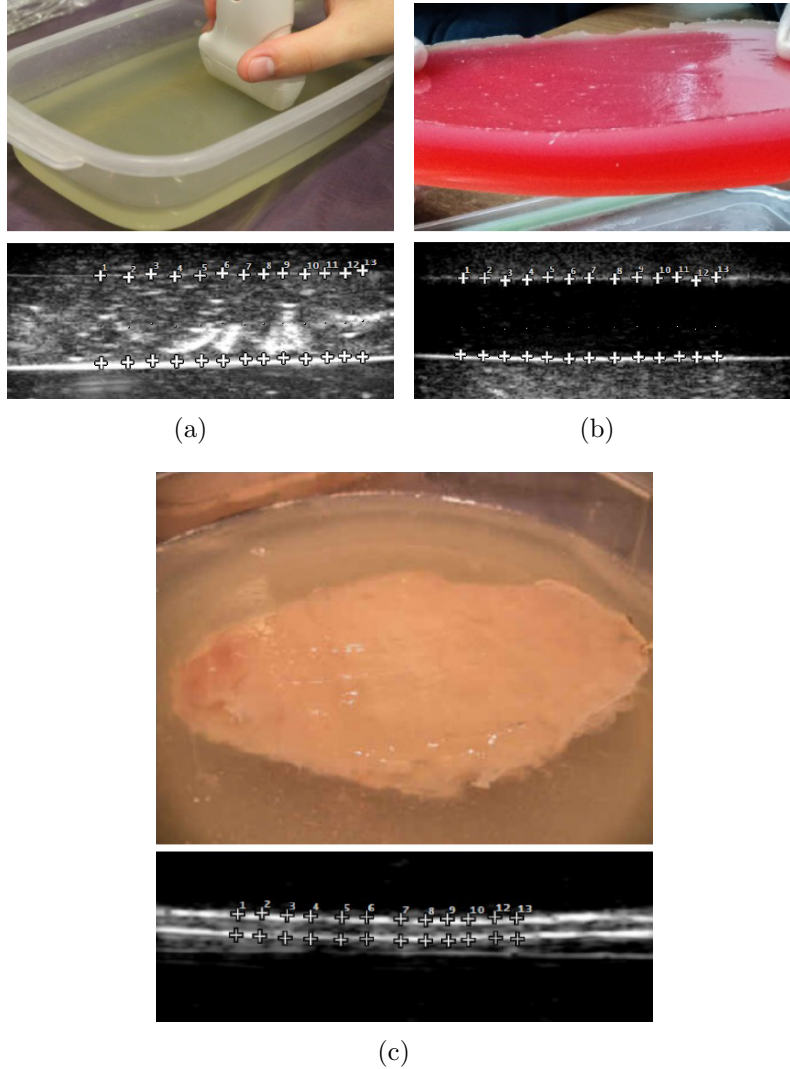


Figura 3.6: Varios fantasmas y sus correspondientes imágenes de ultrasonido. Las tinturas sirven como identificación visual pero no afectan a la señal de ultrasonido. Las marcas en las imágenes de ultrasonido indican puntos que se colocan para realizar mediciones sobre la imagen. (a) 3 capas, arriba y abajo: 10 % de gelatina, la del medio: 8 % de gelatina, 3 % de agar. (b) 3 capas, arriba y abajo: 10 % gelatina, la del medio: 8 % gelatina. (c) Lonja de lomo de cerdo entre dos capas de 8 % de gelatina.



Material	Densidad	Ecogenicidad	Reverberación	Artefactos	Compresibilidad	Durabilidad
Tejido real	+++	++	~	inhomogeneidad	+++	++++
10 % gelatina	++	++	~	~	++++	+++
8 % gelatina 3 % agar	+++	+++	+	inhomogeneidad	+++	+++
8 % gelatina	++	+	~	baja ecogenicidad	+++++	++

Tabla 3.3: Comparación de propiedades físicas para diferentes materiales utilizados para emular la estructura de los fantomas. Desde 1 a 5, la cantidad de + cuantifica la característica de ese material. La misma evaluación de incluye para el caso de tejido real ideal. El símbolo ~ indica que la propiedad no aplica o no puede ser evaluada para ese caso.

Una receta simple y reproducible se detalló en la Tabla 3.1. La gelatina presentó características muy positivas como el sustrato principal para la construcción de modelos sintéticos de carótidas. Por un lado, responde de manera muy similar el tejido humano y por el otro, es muy barata y puede destruirse para tomar mediciones manuales. Estos modelos simples pueden ser usados también para entrenamiento básico de operarios de ultrasonido. Dado que los productos con los que se construyeron los fantomas se adquirieron en tiendas regulares, no siempre se pudieron remover todos los cúmulos e imperfecciones de la mezcla, por lo que se generaron algunos artefactos, los que de todas maneras no distan de los que se encuentran en algunas imágenes de ultrasonido de baja calidad.

Dependiendo de la concentración de gelatina, las capas representan mejor diferentes tejidos o estructuras vasculares (ver Figura 3.6). A menos concentración de gelatina, la respuesta del ultrasonido se asemeja más a la sangre y a su vez el material es menos resistente a la presión. La adición de agar resultó en imágenes adecuadas, pero al no tratarse de una mezcla industrial, se generaron artefactos como los que se aprecian en la Figura 3.6(a) en el sector del lumen. Si bien el agar no industrial tiene un costo bajo, se encontró que genera artefactos poco repetibles y predecibles, por lo que se descartó su uso.

Los fantomas preparados con jeringas o tubos plásticos mostraron altos grados de reverberancia y brillo entre otros artefactos. Ninguna medición confiable se



pudo obtener de ellos, dado que las interfaces estaban completamente deformadas, como se aprecia en la Figura 3.4.

La combinación de cerdo/gelatina representa una alternativa muy promisoría para la construcción de fantasmas de carótida de bajo costo. La respuesta al ultrasonido por parte de estos materiales permitiría el entrenamiento de operarios principiantes, ya que no siempre es sencillo obtener entrenamiento en procedimientos guiados por ultrasonido sin disponer o poner en riesgo a una persona o animal. Las lonjas de lomo de cerdo emularon adecuadamente estructuras más complejas como las paredes de la arteria carótida, como se puede observar en las Figuras 3.1 y 3.6(c). Estos modelos pueden ser muy útiles en escenarios donde hay disponibilidad de recursos limitada, siempre que puedan refrigerarse.

Cuantitativamente, los box-plots calculados mostraron que los valores de medición obtenidos con el ecógrafo están dentro del rango de los valores obtenidos midiendo con el calibre digital, especialmente en el caso en el que se usó lomo de cerdo (ver Figura 3.5). Las mediciones sobre las capas de gelatina mostraron un error absoluto promedio $E_{ap} = 0.9mm$ y un error relativo $E_r = 8.2\%$. Por otro lado, las mediciones sobre la lonja de lomo de cerdo resultaron en un $E_{ap} = 0.05mm$ y un $E_r = 5.3\%$. Adicionalmente, un test ANOVA paramétrico arrojó un p-valor no significativo, ($p > 0.05$) para ambos conjuntos de medidas, lo cual refuerza la hipótesis de que las mediciones realizadas con el calibre son equivalentes a las mediciones realizadas usando Esaote Mylab.

3.6. Conclusiones

Se desarrollaron modelos sintéticos de carótida para la validación de mediciones en imágenes de ultrasonido, que también podrían ser utilizados para el entrenamiento de operarios en entrenamiento básico. La búsqueda de los materiales adecuados para la construcción y composición de los fantasmas teniendo en cuenta las restricciones de costo y calidad no fue sencilla, habiendo pocos materiales que



fueran adecuados. Finalmente se encontró una combinación de materiales que permitieron la fabricación de modelos relativamente personalizables y durables, con espesores variables y que puede soportar la presión mecánica de un transductor de ultrasonido aplicado sobre ellos.



Capítulo 4

Herramienta para medición del espesor íntima-media y diámetro de lumen carotídeo

4.1. Resumen

Las regiones de bajos y medios ingresos presentan un alarmante número de muertes por enfermedad cardiovascular y derrames cerebrales. Estos eventos cardiovasculares normalmente se evalúan y/o diagnostican mediante dos biomarcadores: el diámetro de lumen carotídeo y el espesor íntima-media.

En este capítulo se presenta una herramienta de código abierto, llamada Cimtool, basada en contornos activos para la evaluación de estos biomarcadores en la práctica clínica. Cimtool fue validada usando modelos sintéticos de carótidas fabricados ad-hoc e imágenes reales obtenidas con un ecógrafo regular. Dos expertos en medición de imágenes de carótida en ultrasonido demarcaron el cIMT y el cLD como se hace en la práctica clínica manual y también usando Cimtool. Luego, se compararon los resultados obtenidos con Cimtool contra los obtenidos manual-



mente en términos de correspondencia de mediciones, tiempo de demora en las mediciones y usabilidad. También fue analizada la variabilidad intra-observador cuando se usó la herramienta.

Un análisis estadístico detallado mostró una fuerte correspondencia entre el método manual y Cimtool en términos de mediciones. Se halló un coeficiente de correlación $r^2 > 0.9$ (p-valor < 0.01) significativo para las mediciones de ambos biomarcadores. Más aún, el uso de esta herramienta permitió a los usuarios tomar las medidas en un tiempo considerablemente menor por estudio: 3.5 minutos por imagen manualmente versus 50 segundos por imagen con Cimtool, en promedio.

De este capítulo surge la siguiente publicación:

- **Hugo Luis Manterola**, Lucas Lo Vercio, Alejandro Díaz, Mariana del Fresno, Ignacio Larrabide. Validation of an open-source tool for measuring carotid lumen diameter and intima-media thickness. *Ultrasound in Medicine & Biology*, 2018. Elsevier. En prensa. Impact Factor 2017: 2.494. Scimago Journal & Country Rank 2016: Q1.



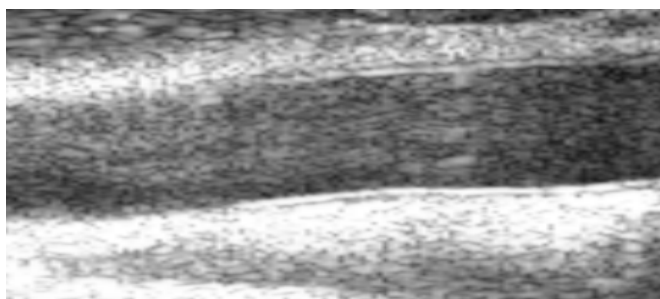
4.1.1. Motivación

Habitualmente, el cLD y el cIMT se miden usando métodos manuales sobre ecografías en la mayoría de los casos. Estos indicadores son, básicamente, distancias entre interfaces de la arteria carótida. Para medirlas, el profesional coloca puntos manualmente en cada una de estas interfaces y luego obtiene el promedio de la distancias entre cada par de puntos para obtener el valor del indicador que se desea medir. Esto puede ser apreciado en la Figura 4.7.

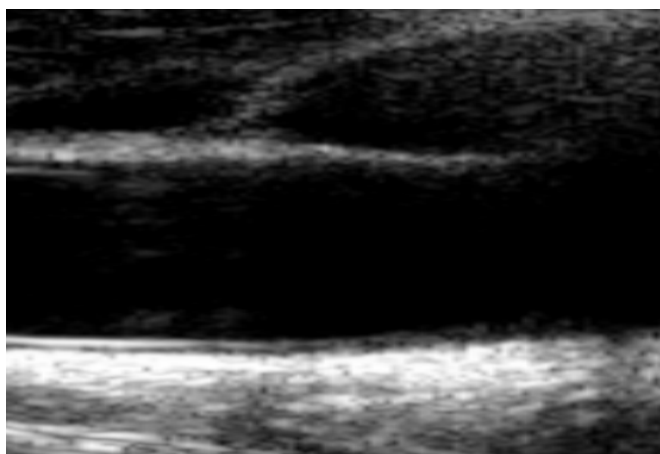
Las medidas manuales son tediosas y presentan una gran variabilidad intra-observador [58]. Consecuentemente, la confiabilidad, precisión y reproducibilidad y monitoreo de las medidas obtenidas podrían no ser las adecuadas ya que las mediciones se toman en un número muy limitado de puntos a lo largo de las interfaces en la arteria carótidas [51]. En este sentido, varios estudios han remarcado la necesidad de sistemas informáticos para facilitar y computar las mediciones en la arteria carótida [11, 67, 68].

Por otro lado, la identificación automática de tejidos de interés en imágenes de ultrasonido arterial todavía presenta muchos desafíos [58]. Aspectos como la heterogeneidad en la frecuencia y el tipo de transductor, el protocolo de escaneo, la orientación y movimiento de la sonda, el zoom y la calidad del sistema de captura embebido, entre otros, dificultan en gran manera la automatización [8, 60, 74, 75]. Además, el crecimiento de placa aterosclerótica en las interfaces y tónicas carotídeas generalmente crea variaciones de contraste dependiendo de su composición, lo que complica aún más la detección automática de estas estructuras [79]. En general, cuando las imágenes con las que se trabaja presentan heterogeneidades debido a la calidad de captura y no pueden ser descartadas, las herramientas interactivas se vuelven imprescindibles para corregir errores, sobre todo cuando se presentan artefactos como el *backscattering* de la sangre o los vasos laterales [15] (Figura 4.1).

Considerando los puntos mencionados anteriormente, hemos desarrollado y validado una herramienta interactiva de código abierto para asistir a los profe-



(a)



(b)

Figura 4.1: (a) Backscattering. (b) Vasos laterales.

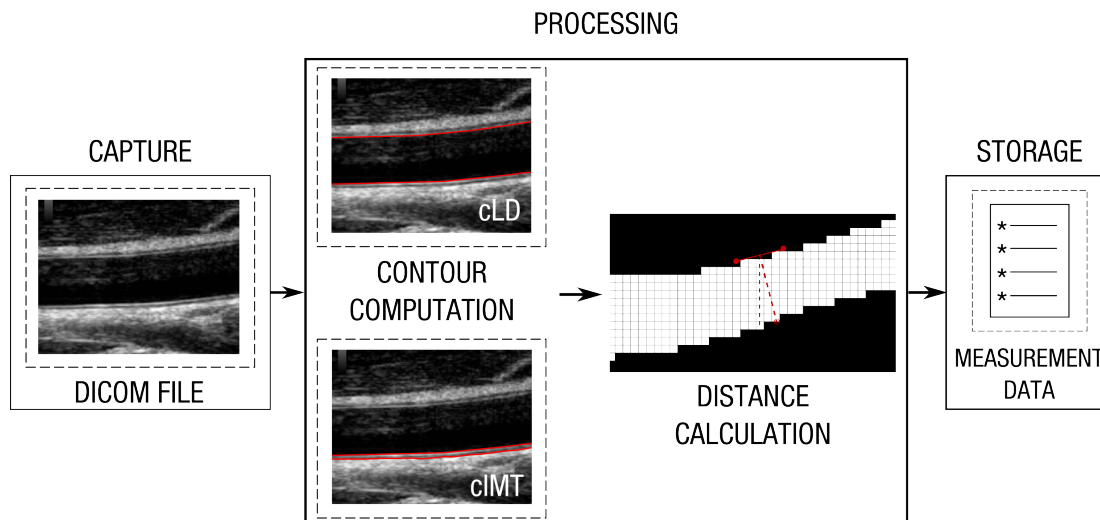


Figura 4.2: Vista esquemática de alto nivel del flujo de trabajo de Cimtool. Los contornos sobre las interfaces de interés se computan sobre una imagen DICOM de una ecografía de la arteria carótida. Luego del procesamiento, se almacenan las medidas y las estadísticas.

sionales en la medición de diámetro de lumen y espesor íntima-media carotídeos, llamada Cimtool. La herramienta está disponible en línea de manera gratuita. Uno de los objetivos del desarrollo fue lograr un buen compromiso entre precisión y confiabilidad respecto de las medidas manuales, y a la vez, robustez frente a las heterogeneidades propias de imágenes de ultrasonido de baja calidad.

A fin de validar la herramienta desarrollada, se desarrollaron modelos sintéticos de carótida como los que se describieron en el Capítulo 3. A partir de ellos fueron obtenidas imágenes de ultrasonido usando un ecógrafo Esaote MyLab40 Ultrasound System (Esaote, Genova, Italia) para una primera evaluación del sistema. Luego, se obtuvieron imágenes de pacientes reales con y sin presencia de placa, con artefactos y diferentes niveles de zoom. Con estas imágenes, dos usuarios expertos en ultrasonido de carótidas midieron el cIMT y el cLD manualmente y utilizando Cimtool. Adicionalmente, se analizó el tiempo utilizado con cada



método y la variabilidad intra-observador para el caso de la herramienta.

4.2. Métodos

4.2.1. Desarrollo de Cimtool

Cimtool fue desarrollado utilizando MATLAB [48]. Una representación esquemática de su arquitectura se puede apreciar en la Figura 4.2. El flujo de trabajo es el mismo ya sea para medir el diámetro de lumen o el espesor íntima-media; su objetivo es que la herramienta sea mucho más simple que el enfoque manual a la vez que permita mejorar la precisión de las medidas, siguiendo la metodología de marcado descrita en Wikstrand et al [88]. En este trabajo se concluye que las mediciones de cIMT deben realizarse sobre secciones no menores de 10 *mm* en la interfaz posterior, dado que allí el cálculo del indicador se basa en dos gradientes positivos respecto de los tonos de gris (gradiente del lumen - íntima hasta el gradiente media - adventicia).

Inicialmente se debe cargar una imagen DICOM provista por el ecógrafo o máquina de diagnóstico por imágenes de ultrasonido. Después de esto, se debe colocar al menos un punto lo más cercano posible a la interfaz lumen-íntima anterior (cuando se desee medir diámetro de lumen) o a la interfaz lumen-íntima posterior (cuando se quiera medir espesor íntima-media). Normalmente a más ruidoso y/o irregular es la interfaz, más puntos son necesarios.

Después de que el usuario coloca los puntos, se calcula y dibuja un contorno sobre la interfaz correspondiente en la imagen, como se explica en la Sección 4.2.2. Si en algún punto el contorno dibujado es insatisfactorio para el usuario, puede ser recalculado sin tener que reiniciar todo el proceso. En el próximo paso, el usuario debe marcar al menos un punto en la interfaz lumen-íntima posterior (para el caso de la medición de diámetro de lumen) o en la interfaz media-adventicia posterior (en el caso de la medición de espesor íntima-media). Con estos nuevos puntos



se calcula y se dibuja otro contorno sobre la interfaz opuesta a la anterior en la imagen. Después de que ambos contornos hayan sido calculados, el usuario debe seleccionar un segmento de interés donde se tomarán las mediciones, teniendo en cuenta que se respete la cantidad mínima de puntos. Finalmente, se almacenan dos archivos: uno que contiene estadísticas de las mediciones como: promedio, mediana, media y desvíos; y otro que contiene las coordenadas de los puntos colocados por el usuario, los nodos de los contornos y las distancias entre esos nodos (es decir, el espesor íntima-media o el diámetro de lumen propiamente dichos). Un esquema de este flujo de trabajo se puede apreciar en la Figura 4.3 para el caso de la medición de diámetro de lumen.

4.2.2. Modelo de contornos activos

Los contornos activos o *snakes* son ampliamente utilizados en el procesamiento de imágenes médicas en general, y específicamente para la identificación de la interfaz íntima-media carotídea [9, 53, 58]. Las ecuaciones utilizadas proveen un modelo extensible para detectar bordes de objetos de interés en imágenes ruidosas, por lo que se ajustan adecuadamente a las imágenes consideradas en este trabajo [25, 57, 58]. En su aplicación en imágenes de dos dimensiones, el modelo consiste en una curva paramétrica cerrada $X(u, v) = (x(u, v), y(u, v))$ de N nodos que es iterativamente deformada por la acción de dos tipos de fuerzas: las internas, asociadas a la forma de la curva X y las externas, asociadas a la imagen I sobre la que se está aplicando el modelo. A partir de un contorno inicial, el movimiento de cada nodo de la curva X está regido por la ecuación diferencial de movimiento de primer orden:

$$\gamma_i \dot{X}_i + a\alpha_i + b\beta_i = \rho_i - pf_i, \quad (4.1)$$

donde \dot{X}_i es la velocidad del nodo X_i mientras que α_i y β_i son las fuerzas de elongación (Ecuación 4.2) y de curvatura (Ecuación 4.3) para X_i , respectivamente.



El parámetro a controla la elongación, mientras que b controla la curvatura:

$$\alpha_i = (X_i - X_{i-1}) + (X_i - X_{i+1}) \quad (4.2)$$

$$\beta_i = (\alpha_i - \alpha_{i-1}) + (\alpha_i - \alpha_{i+1}) \quad (4.3)$$

Las fuerzas externas son la inflación ρ_i y la atracción de los bordes f_i . La función binaria ρ_i determina si el nodo avanza en el sentido de su dirección normal n_i a la curva, o si retrocede. f_i es la fuerza asociada al gradiente, y resalta los bordes de la imagen I . Los parámetros q y p ponderan la acción de las fuerzas externas sobre la curva.

A partir de un tiempo t , el método de Euler de primer orden aplicado sobre la Ecuación 4.1 nos permite obtener la posición X_i para el tiempo $t + \delta t$ [54].

$$X_i^{t+\delta t} = X_i^t - \frac{\delta t}{\gamma} (a\alpha_i^t + b\beta_i^t - q\rho_i^t - pf_i^t), \quad (4.4)$$

Por medio de la Ecuación 4.4 se actualiza la posición de la curva hasta que el movimiento de cada nodo es nulo, o menor a un umbral de tolerancia, lo que se denomina convergencia. Para la correcta convergencia de esta técnica, son necesarios pequeños δt para asegurar la estabilidad del sistema, y la curva inicial debe ser colocada próxima al contorno real a detectar.

4.2.3. Adaptaciones del modelo

Para usar este modelo en el presente problema se requirieron algunas adaptaciones. En una vista de eje largo de la arteria carótida en una imagen de ultrasonido, el contorno que representa el borde de una pared no es una curva cerrada, el cual es uno de los requisitos para la aplicación de los contornos activos. Una aplicación directa del modelo deformable generaría un desbalance de las fuerzas intervinientes, afectando al primer y último nodo y luego propagándose a los



demás a través de las iteraciones. Por ello, es necesario adaptar las ecuaciones anteriores del modelo. Siendo I la imagen, con altura h y ancho w , se definirá un nodo por cada columna, por lo que $|X| = w$. Luego, se establece $X(0) = X(w + 1)$ para generar un contorno cerrado. Además, se limita el movimiento del nodo X_i a la columna i . Esto significa que un nodo sólo puede subir o bajar, cambiando solamente su altura. En esta forma de calcular el contorno activo se pueden presentar ciertos problemas en los extremos de la curva, como por ejemplo que ésta gire sobre sí misma. Para resolverlo de manera sencilla simplemente se extendió la imagen I con matrices de ceros de ancho arbitrario a cada lado. Cuando la curva converge, las regiones agregadas se descartan junto con los nodos que estaban en ellas.

4.2.4. Fuerzas internas

Las fuerzas internas son las encargadas de que el contorno se mantenga controlado y suavizado durante la deformación. La fuerza interna de tensión, calculada por α_i indica la distancia entre los nodos de la curva. El parámetro a pesa esta fuerza en la deformación de X . Un valor alto de a haría que X tienda a la contracción según la Ecuación 4.4; en cambio, un valor bajo de a haría que la curva no sea suave o continua. Las interfaces arteriales se asumen como contornos suaves, debido a que marcan el límite entre las tónicas compuestas por tejidos blandos (conjuntivo y muscular), que no poseen ángulos marcados. Por lo que, para utilizar modelos deformables en la identificación de interfaces arteriales, es importante encontrar un valor adecuado de a . Se puede ver un ejemplo del efecto de distintos valores de a sobre la curva calculada en la Figura 4.4.

La fuerza de curvatura f_i indica la concavidad o convexidad local en una curva y es la única fuerza externa que se tendrá en cuenta para esta adaptación del contorno activo. Como el usuario coloca los puntos muy cercanos a la interfaz de interés, la fuerza ρ_i puede ser ignorada. A su vez, las interfaces pueden presentar

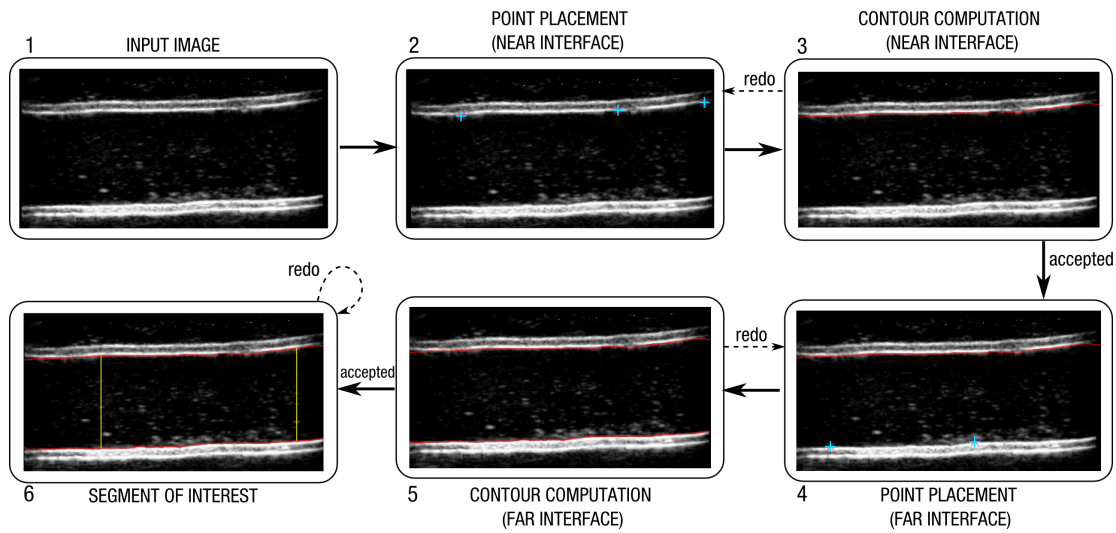


Figura 4.3: Flujo de trabajo de Cimtool para el cálculo de diámetro de lumen carotídeo. El proceso para medir espesor íntima-media es análogo. (1) Imagen DICOM cargada. (2) Puntos iniciales colocados cerca de la interfaz íntima-media (3) Cálculo del contorno correspondiente a la interfaz íntima-media anterior. Si el contorno no es satisfactorio, puede ser recalculado sin recomenzar el proceso entero. (4) Puntos iniciales colocados sobre la interfaz lumen-íntima posterior. (5) Contorno calculado para la interfaz lumen-íntima posterior. (6) Elección del segmento de interés.



sectores cóncavos y otros convexos; al no tener información *a priori* sobre esta forma de los contornos, la fuerza β_i también puede ser ignorada. Entonces, la Ecuación 4.4 se reescribe como:

$$X_{i+1} = X_i - \frac{1}{\gamma}(a\alpha_i - pf_i). \quad (4.5)$$

Antes de calcular f_i , I_{ext} fue filtrada utilizando un filtro de mediana con una ventana de 3×3 . Este filtro se utiliza ampliamente, y en particular cuando se quiere lidiar con el ruido *speckle* ([39]). Luego, se aplicó un filtro de gradiente gaussiano G_σ . Debido a que en la vista de eje largo los bordes se disponen de manera horizontal, se consideró su aplicación en el eje y , resultando en la siguiente expresión:

$$f_i = \frac{\partial}{\partial y} |(G_\sigma * I_{ext})|, \quad (4.6)$$

donde ∂_y es la derivada parcial (gradiente) con respecto a y y las barras $||$ indican la magnitud del gradiente gaussiano G_σ aplicado a la imagen I_{ext} .

Cálculo de la distancia entre los contornos

En una vista de eje largo, las interfaces lumen-intima, intima-media y media-adventicia son relativamente paralelas y están dispuestas de manera horizontal. Sin embargo, generalmente son irregulares y rara vez son perfectamente rectas, por lo que calcular la distancia contando los píxeles que separan los nodos que están en la misma columna implicaría aumentar la tasa de error de cálculo, como puede verse en la Figura 4.5. Teniendo esto en cuenta, se utilizó una técnica diferente para calcular la distancia. Como se ilustra en la Figura 4.5(a), desde el nodo X_i en la interfaz 1 se seleccionan dos nodos X_{i-n} y X_{i+n} y luego se obtiene un segmento recto que los intersecta. A partir de este segmento se calcula un segmento perpendicular a S en la dirección de la interfaz 2. Para computar esta

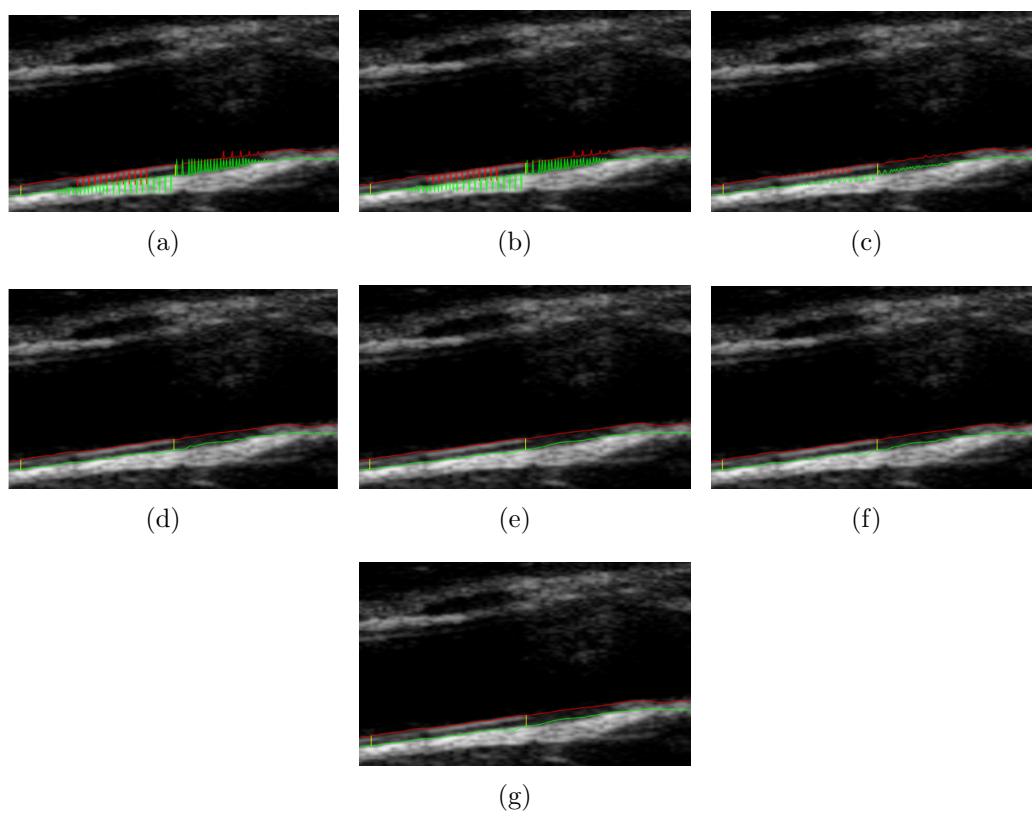


Figura 4.4: Efecto de distintos valores de a sobre curvas usadas para el cálculo del cIMT en una arteria carótida.

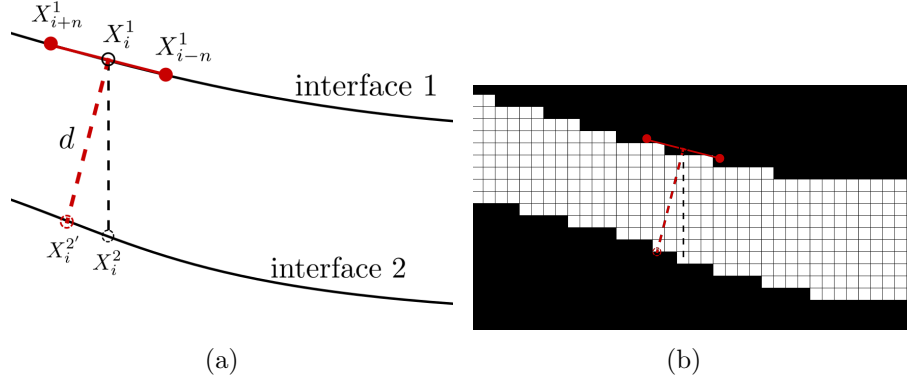


Figura 4.5: Cálculo de la distancia. En (a), X_i^1 es el nodo actual en la interfaz 1 y X_{i+1}^1 y X_{i-1}^1 son los nodos utilizados para computar el nodo perpendicular correspondiente X_i^2 en la interfaz 2 y así calcular d , que es la distancia verdadera entre las curvas en ese punto. La línea negra punteada indica la distancia que se hubiera calculado usando simplemente la columna vertical que corresponde a X_i^1 . En (b), se observa la máscara binaria sobre la que se cuentan los píxeles y se calcula efectivamente la distancia entre los puntos.

distancia, se crea una máscara de la imagen I , colocando en 1 todos los píxeles que se encuentren entre los contornos y en 0 el resto, como se ve en la Figura 4.5(b). Empezando en X_i^1 y siguiendo en la dirección del segmento perpendicular calculado se determina la cantidad de píxeles con valor 1 entre X_i^1 and X_i^2 . Luego, tomando la medida real de un píxel que informa el archivo DICOM, se calcula la distancia en mm entre esos dos puntos, que equivale al cIMT o al cLD para ese punto.

Este proceso se repite para todos los nodos del contorno correspondientes a la interfaz 1, obteniendo un conjunto de medidas. Luego, la máscara calculada se refleja en su eje x y se calcula otro conjunto de medidas siguiendo la misma metodología. Las medidas finales se obtienen como el promedio entre estos dos conjuntos. Finalmente, se calculan la media, la mediana y el desvío estándar, los cuales se informan por pantalla y se persisten en el archivo correspondiente.

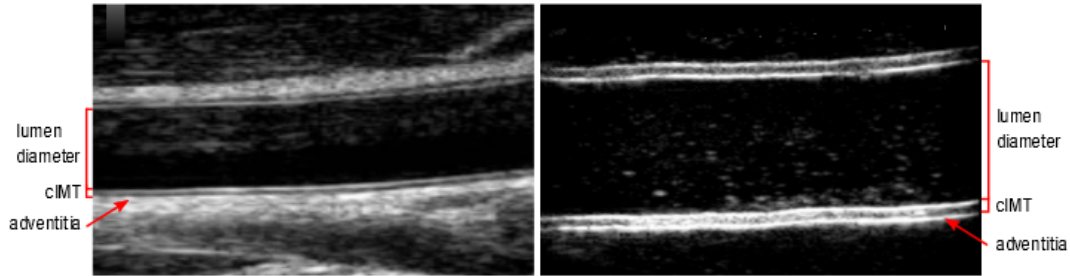


Figura 4.6: A la izquierda se aprecia una imagen de ultrasonido de carótida, mostrando las medidas de interés. A la derecha, se aprecia un fantoma de carótida donde se muestran las mismas medidas.

4.2.5. Preparación de los experimentos

Fantomas de carótida

Para evaluar la viabilidad de la herramienta desarrollada a la hora de medir cLD y cIMT, se utilizaron los modelos sintéticos detallados en el Capítulo 3. Las imágenes sobre estos modelos se tomaron usando una consola compacta de ultrasonido Esaote MyLab40TM con un transductor lineal LA523 (Esaote Group, Genova, Italia). Un ejemplo del resultado de estas imágenes se observa en la Figura 4.6. Cabe aclarar que Cimtool también fue testeado en imágenes reales de carótida obtenidas con el mismo equipamiento descripto anteriormente.

Validación estadística

Para una primera etapa de la validación del software se utilizaron 15 imágenes de ultrasonido de un modelo sintético de carótida. Luego se analizaron separadamente 70 imágenes de pacientes reales obtenidas en la práctica clínica diaria, con consentimiento de los participantes o sus responsables. Para cada imagen, se consideró un segmento de interés de al menos 2.5 cm de ancho para que las

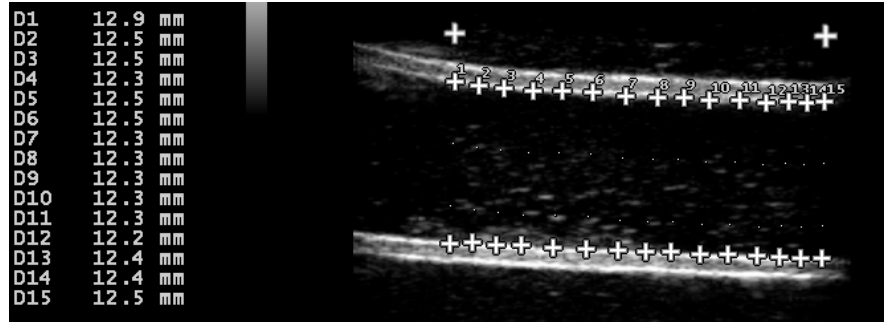


mediciones se consideraran válidas. En particular, para las mediciones de cIMT, Cimtool chequea que se puedan computar un mínimo de 150 distancias entre nodos en la región seleccionada, de acuerdo al Consenso de Manheim [83].

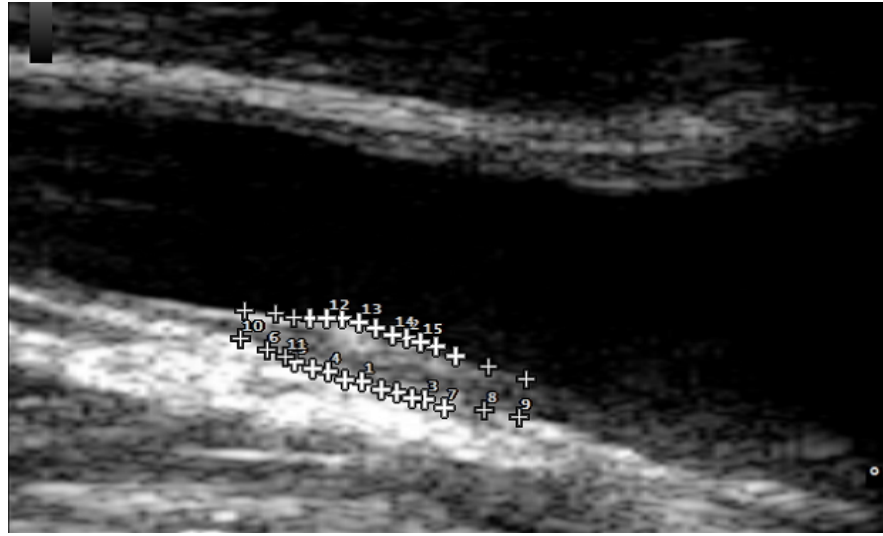
Ambos indicadores se obtuvieron manualmente siguiendo la práctica clínica normal. Los expertos colocaron 15 puntos por interfaz y promediaron manualmente las distancias entre cada uno de ellos como se observa en la Figura 4.7. Luego, los mismos indicadores se midieron usando Cimtool. Además, las medidas con la herramienta desarrollada se realizaron dos veces para evaluar la variabilidad intra-observador.

Tanto para el método manual como para la herramienta desarrollada, las medidas de una imagen I son bloques de datos. Por cada imagen, considerando la región de interés demarcada, se computaron n_1 distancias para la opción manual y n_2 distancias usando Cimtool. Es importante aclarar que los puntos colocados manualmente y los nodos creados por Cimtool no se corresponden uno a uno ($n_1 \ll n_2$), por lo que no se puede realizar una comparación trivial.

Para determinar el test estadístico apropiado para usar en los datos, se evaluaron dos aspectos principales: i) la normalidad de los residuos y ii) la homocedasticidad (es decir, la homogeneidad de las varianzas). Es muy importante remarcar que si no se evalúa el cumplimiento de estos aspectos no se puede asumir la validez del test utilizado. Para evaluar i), se realizó un test de Shapiro-Wilk. La hipótesis nula de este test es que la distribución de los residuales de las medidas es normal. En el caso de ii), se realizó un test de varianza $F = S_1/S_2$ con $N_a - 1$ y $N_m - 1$ grados de libertad ($N_a = 12750$ y $N_m = 1275$); en este caso la hipótesis nula es la homogeneidad de las varianzas. Los test arrojaron que ambos grupos de datos (fantomas e imágenes reales) presentan homocedasticidad pero no normalidad de los residuos, las cuales son las condiciones para aplicar un test ANOVA no paramétrico como el de Kruskal-Wallis. Por lo tanto, se llevó a cabo este test para detectar diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de mediciones.



(a)



(b)

Figura 4.7: Mediciones manuales usando EsaoteTM MyLab40. El especialista coloca manualmente la mayor cantidad posible de puntos dentro de la región de interés. Luego, calcula el promedio de las distancias entre cada par de puntos, obteniendo un estimado del promedio del cIMT o cLD, según corresponda.



Adicionalmente, para el caso del uso de Cimtool, se realizó una evaluación intra-observador. Para ello, se compararon los dos grupos de medidas (manual vs Cimtool) mediante un test ANOVA para cada indicador medido (cIMT y cLD). Además, se midió el tiempo que tomó medir el cLD y el cIMT para ambos métodos.

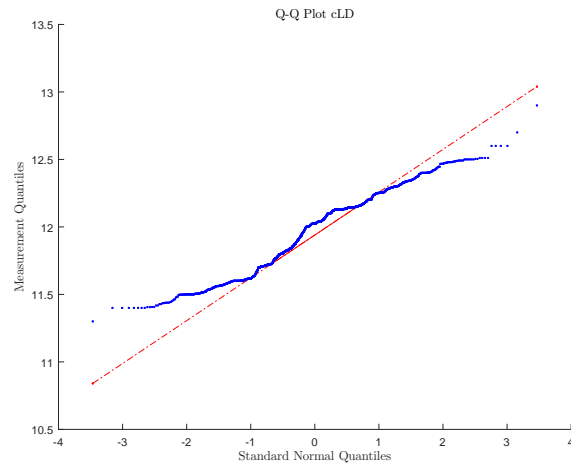
4.3. Resultados

4.3.1. Validación estadística

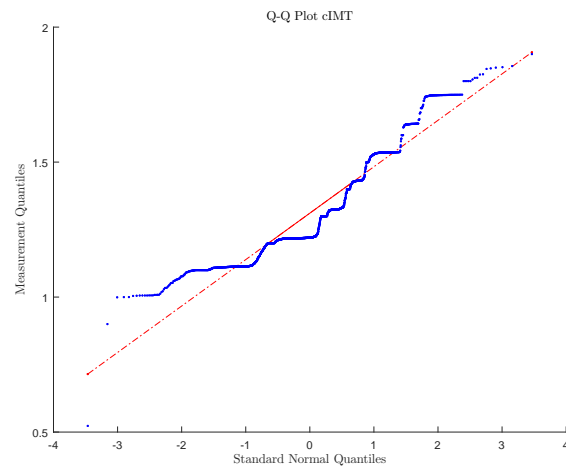
El resultado del test de Shapiro-Wilk sobre ambos grupos de datos (fantomas e imágenes reales) fue el rechazo de la hipótesis nula con un p-valor ($p < 0.01$) para el cLD y el cIMT. Esto implica que los residuos no tienen una distribución normal. Este test se puede corroborar visualmente realizando un gráfico de cuartil-cuartil como el que se muestra en la Figura 4.8, donde se puede apreciar que la gráfica no sigue un comportamiento lineal, especialmente en las colas.

Por otro lado, el test de varianza $F = S_1/S_2$ resultó en un p-valor $p > 0.01$ no significativo para el cLD y el cIMT en ambos casos (fantomas e imágenes reales). Esto implica que los datos presentan varianzas homogéneas.

En consecuencia de los resultados de los tests anteriormente nombrados, se utilizó la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis para determinar si las medidas tomadas con Cimtool no presentan diferencias significativas con las tomadas manualmente. Se obtuvo un p-valor no significativo $p > 0.01$, lo cual apoya la noción de que no hay diferencias significativas entre los métodos de medición (para más detalles, ver la Tabla 4.1). Para ilustrar y comprobar gráficamente estos resultados, se construyeron gráficos de Bland-Altman que revelaron una diferencia de media de cIMT de -0.02 ± 0.03 y una diferencia de media de cLD de -0.03 ± 0.19 (ver la Figura 4.9). Además, se calculó el coeficiente de correlación entre los grupos de medidas, resultando en un valor $r^2 > 0.9$, lo cual refuerza aún más la noción de la correspondencia entre los resultados de los métodos.



(a)



(b)

Figura 4.8: Gráficos cuantil-cuantil de los residuales en las mediciones de cLD y cIMT respectivamente. Se observa en ellos que las gráficas no presentan una forma lineal, sobre todo en los extremos (es decir, las colas), lo cual indica que los residuales no son normales.

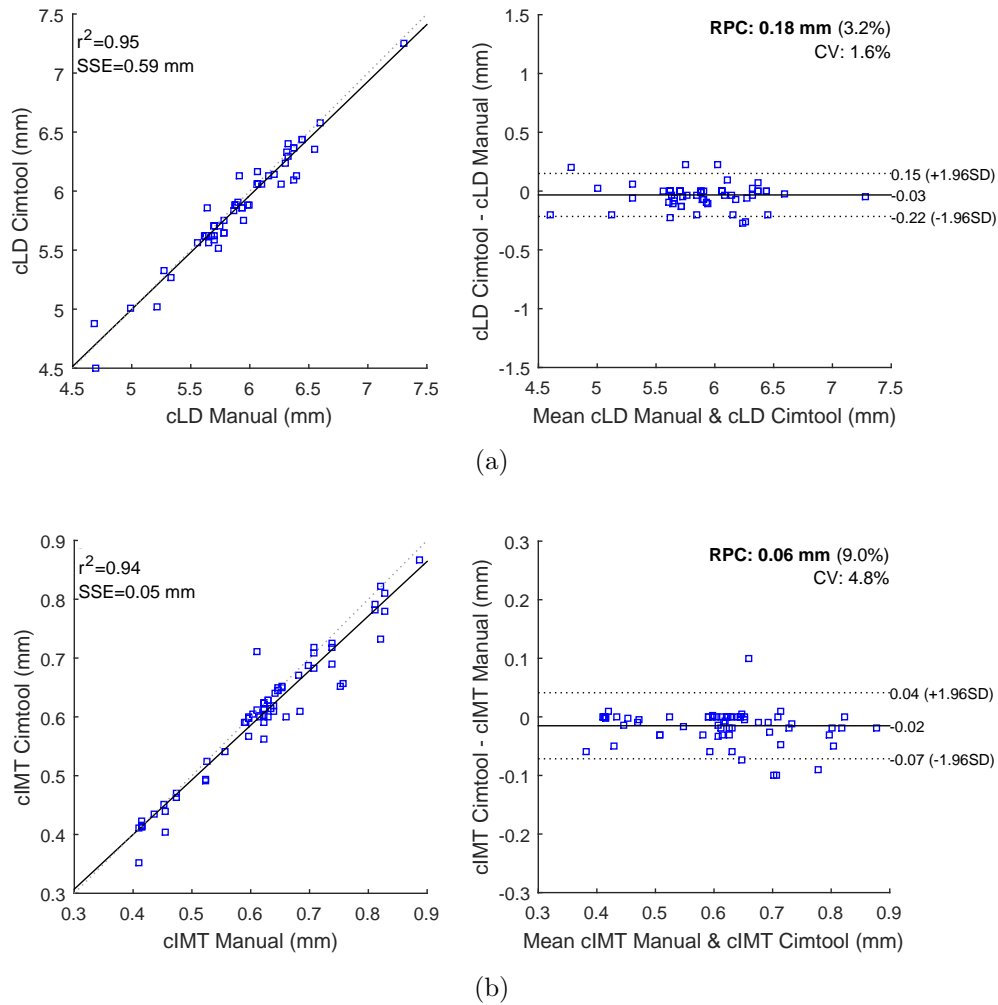


Figura 4.9: Gráficos de Bland-Altman y de correlación. Cada punto en los gráficos corresponde a la media del cLD y el cIMT obtenidos para una imagen. (a) Medidas de cIMT. (b) Medidas de cLD.



caso de medición	tipo	n	media	desvío	mediana	p-valor
cIMT (fantoma)	Manual	225	1.30	0.16	1.30	0.21
	Cimtool	2250	1.29	0.11	1.22	
cIMT (real)	Manual	1050	0.62	0.06	0.56	0.26
	Cimtool	10500	0.59	0.02	0.52	
cLD (fantoma)	Manual	225	11.94	0.31	12	0.36
	Cimtool	2250	11.99	0.26	12.03	
cLD (real)	Manual	1050	5.9	0.56	6.1	0.4
	Cimtool	10500	5.65	0.46	5.7	

Tabla 4.1: Resultados del test de Kruskal-Wallis sobre los cálculos de cLD y cIMT. n indica el número de distancias calculadas para cada método. Todas las medidas se expresan en mm. Los p-valores $> 0,01$ indican que no hay diferencias estadísticamente significativas entre las medidas manuales y las medidas obtenidas con Cimtool.

4.3.2. Validación de resultados

Otro aspecto evaluado fue la variabilidad intra-observador. Una prueba ANOVA comparando las medidas obtenidas para cada indicador mostró que no hay diferencias significativas entre las medidas realizadas por un mismo usuario usando Cimtool (p-valor = 0.77 y p-valor = 0.62 para cLD y cIMT respectivamente). Además, se calculó el coeficiente de variación $C_v = \sigma/|\bar{x}|$ para ambos tipos de mediciones, arrojando un valor de 1.8 % para el cIMT y de 2.1 % para el cLD.

La tabla 4.2 muestra el tiempo que tomaron las mediciones y el número de puntos marcados por imagen para cada método de medición.

Cualitativamente, Cimtool mostró buenos resultados en imágenes reales, algunas de las cuales presentaban baja calidad y/o placa aterosclerótica (ver la Figura 4.10).

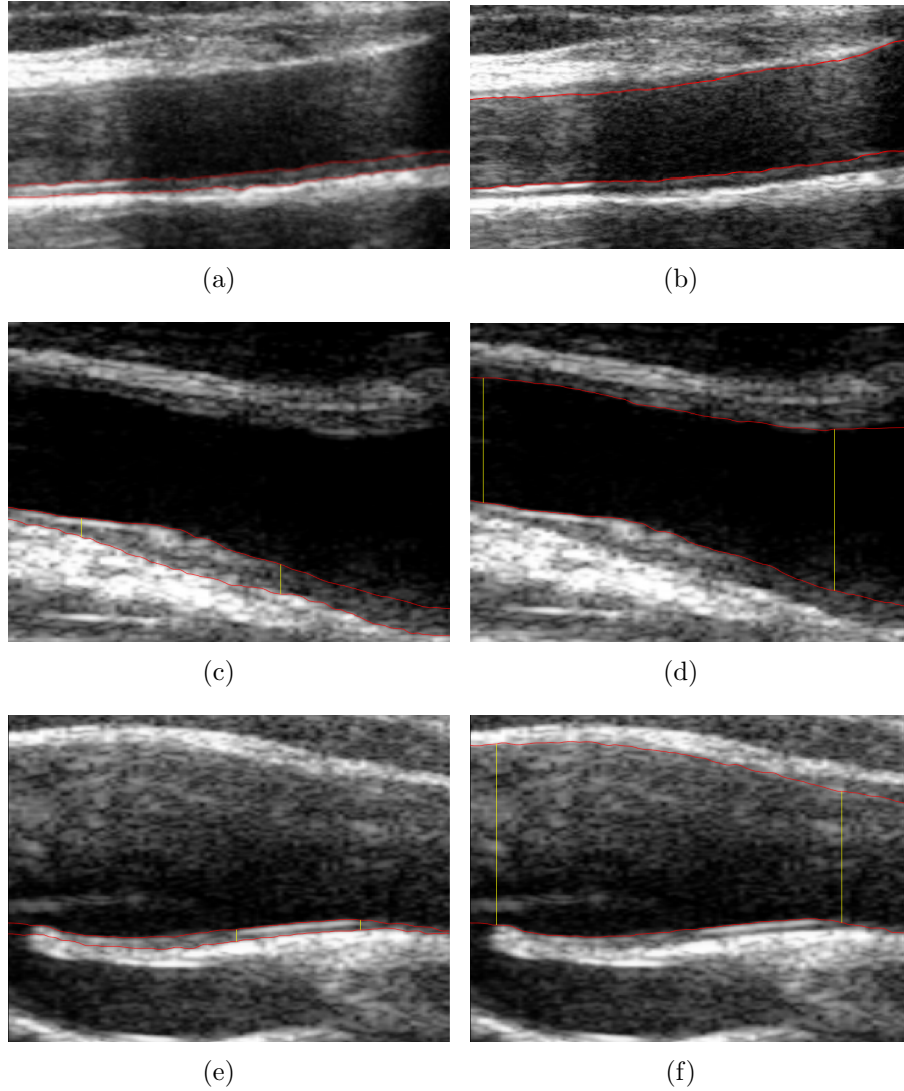


Figura 4.10: Mediciones utilizando Cimttool sobre imágenes reales. (a-c-e) muestra los contornos calculados sobre las interfaces lumen-íntima e íntima-media posterior, para el cálculo del cIMT. (b-d-f) muestra los contornos sobre las interfaces lumen-íntima anterior y posterior, para el cálculo del cLD.



4.4. Discusión

Un análisis estadístico riguroso probó que la herramienta interactiva presentada en este trabajo puede ser usada para medir cIMT y cLD con precisión equivalente a la que se obtiene manualmente en la práctica clínica. Estos dos indicadores son los más ampliamente usados como biomarcadores de riesgo cardiovascular y de estenosis, respectivamente. Analizando las Figuras 4.3 y 4.7, es posible observar el flujo de trabajo para cada imagen utilizando Cimtool y mediante el método manual. En este último, el experto debe colocar tantos puntos como sea posible teniendo cuidado de que todos queden en línea con el punto correspondiente en la otra interfaz, de manera de asegurar un valor de indicador representativo, lo cual dificulta en gran medida la reproducibilidad y hace que se deban colocar y -eventualmente recolocar- muchos más puntos que utilizando Cimtool. Este problema se evidencia en la Figura 4.7(b).

La fuerte correspondencia con los resultandos manuales mostró que Cimtool puede ser usada indistintamente para medir cLD o cIMT. El método de contornos activos fue especialmente útil al respecto, ya que facilita el control sobre la detección de las interfaces, especialmente cuando se presentan bordes poco claros o ruidosos. Los métodos de detección automática presentan problemas cuando las imágenes son de baja calidad o tienen artefactos, casos que son frecuentes cuando

tipo	puntos colocados	distancias computadas	tiempo por imagen	desvío
manual	5100	2550	3.5 m	0.6 m
Cimtool	809	12750	0.9 m	0.2 m

Tabla 4.2: Tabla de aspectos cualitativos. Los usuarios colocaron 5100 puntos para el caso de las mediciones manuales y 809 puntos cuando usaron Cimtool (30 puntos por imagen vs. 9.5 puntos por imagen respectivamente). Los expertos tardaron 3.5 minutos por imagen para medir manualmente mientras que tardaron 0.9 minutos por imagen con Cimtool, en promedio. Se computaron 12750 distancias entre puntos con Cimtool y sólo 2550 con el método manual.



se utilizan equipos de ultrasonido de bajo costo [8, 60, 74, 75].

Cimtool permite computar una cantidad de medidas considerablemente mayor en menos tiempo que manualmente, y además presenta menor desvío estándar (ver Tabla 4.1). Una evaluación intra-observador mostró que Cimtool provee medidas confiables, basado en un test ANOVA realizado sobre medidas repetidas por el mismo usuario experto. El coeficiente de variación y la variabilidad intra-observador fueron más bajos que los registrados en trabajos recientes como los de Ring *et al* [70] y Araki *et al* [6]. Además, los expertos tardaron 75 % menos de tiempo en medir usando Cimtool que manualmente (ver Tabla 4.2).

Los resultados obtenidos mostraron que Cimtool puede ser usada para la evaluación de imágenes reales de carótida como las de la Figura 4.10. En el Capítulo 5 se detalla un caso de uso real de la herramienta presentada.

Cimtool es una herramienta de código abierto y puede ser usada en cualquier computadora estándar. A diferencia de otras aplicaciones usadas para la medición de cIMT y cLD, puede ser descargada gratuitamente accediendo a <https://github.com/manterolaluis/cimtool>. Esto facilita su uso, ampliación y mejora. Cimtool puede ser ejecutada como un código de MATLAB o puede ser compilada para correr como una aplicación en cualquier sistema operativo.

4.5. Conclusiones

Se desarrolló una herramienta interactiva, llamada Cimtool, para medir espesor de íntima-media y diámetro de lumen carotídeos. Esos dos indicadores son los biomarcadores más aceptados para predicción y diagnóstico de riesgo de eventos cardiovasculares y evaluación de estenosis carotídea respectivamente.

Cimtool se basa en un esquema de contornos activos que permite al usuario experto determinar fácilmente si la detección de las interfaces le satisface o no y modificar el resultado en consecuencia.

La herramienta fue validada estadísticamente usando fantasmas desarrollados



para ese propósito e imágenes reales, mostrando una fuerte concordancia con las medidas manuales y robustez frente al ruido característico de las imágenes de ultrasonido obtenidas con ecógrafos de gama baja. A la vez, se realizó un análisis intra-observador que mostró confiabilidad y repetibilidad entre medidas.

Por último, Cimtool es una aplicación de código abierto y está disponible de manera gratuita. Comparada con el método manual, el flujo de medición de la herramienta permite que el usuario tome las medidas en menos tiempo, presentando un menor desvío estándar entre mediciones. El coeficiente de variación y la variabilidad intra-observador fueron más bajas que las reportadas en trabajos con enfoques automáticos, especialmente usando imágenes de baja calidad y/o con artefactos.



Capítulo 5

Intervalos de referencia para espesor íntima-media carotídeo en una población argentina sana de 11 a 81 años de edad

5.1. Resumen

América del sur no registra cálculos de intervalos de referencia (IR) de cIMT documentados y obtenidos de grandes poblaciones. En este capítulo se determinan estos intervalos de referencia sobre una población de niños, adolescentes y adultos sanos de la República Argentina.

Se midió el cIMT en 1012 sujetos sanos no expuestos a factores de riesgo cardiovascular, cuyo rango etario va desde los 11 a los 81 años y de los cuales el 61 % son varones. Primero, se evaluó si era necesario calcular los intervalos de referencia para varones y mujeres a la vez que para carótida izquierda y derecha mediante análisis de covarianza, correlación y Bland & Altman, respectivamente. Luego, se



obtuvieron las ecuaciones de media y desvío estándar para el cIMT izquierdo, derecho y promedio (lcIMT, rcIMT y acIMT respectivamente), utilizando métodos de regresión con el objetivo de obtener curvas de percentiles relacionadas con la edad. Luego de realizar ajustes por diferencias de edad, presión sanguínea, glucemia, colesterol y nivel de triglicéridos, los varones mostraron un valor de acIMT mayor que las mujeres (0.577 ± 0.003 mm vs 0.566 ± 0.004 mm, $p = 0.039$), por lo que se evidenció la necesidad de intervalos de referencia específicos para mujeres y varones, diferenciando también entre carótida derecha e izquierda.

Este estudio provee la mayor base de datos en lo que concierne a intervalos de referencia de cIMT en una población base sana de la República Argentina. A partir de este trabajo, se encuentran disponibles intervalos de normalidad específicos para el cIMT de acuerdo a la edad (rango etario: 11-81 años) y género, para carótida izquierda y derecha.

De este capítulo surge la siguiente publicación:

- Alejandro Díaz, Daniel Bia, Yanina Zócalo, **Hugo Luis Manterola**, Ignacio Larrabide, Lucas Lo Vercio, Mariana del Fresno, Edmundo Cabrera Fischer. Carotid Intima Media Thickness Reference Intervals for a Healthy Argentinean Population Aged 11–81 Years. *International Journal of Hypertension*, 2018. Hindawi. Vol. 2018. DOI: <https://doi.org/10.1155/2018/8086714>. CiteScore Scopus 2016: 1.8. Scimago Journal & Country Rank 2016: Q2.

5.2. Introducción

La detección temprana de daño arterial subclínico tiene una relevancia significativa en la evaluación de riesgos y la identificación de pacientes con riesgo cardiovascular elevado (sujetos vulnerables) que podrían beneficiarse de estrategias preventivas [26]. Existen estrategias de estratificación de riesgo cardiovascular, derivadas de datos poblacionales, en las cuales el riesgo de aterosclerosis depende



de factores que no siempre se presentan homogéneamente en pacientes de diferentes regiones o países. En 1986, el espesor de íntima-media carotídeo (cIMT) fue medido por primera vez en estudios *in vitro* de arterias provenientes de donantes cadavéricos y también no invasivamente en pacientes ambulatorios sanos [65]. Desde entonces, la caracterización de la estructura arterial a través de la evaluación del cIMT se introdujo en la práctica clínica. A su vez, estudios epidemiológicos demostraron el valor de este estudio no invasivo en la prognosis médica. Un valor de cIMT más alto que 0.9 mm se considera como un factor muy importante para el diagnóstico cardiovascular desde la publicación de las *ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension* en 2013 [45]. Recientemente, el trabajo de Amato *et al.* reportó que el cIMT es un predictor independiente de riesgo de eventos vasculares y debería ser incluido en los modelos de riesgo cardiovascular destinados a la estratificación de la población y a la creación de estrategias preventivas [3]. Es interesante remarcar que el valor límite de cIMT mejoró el índice de *Framingham* para la predicción de eventos relacionados a enfermedades coronarias [67]. Además, un consenso europeo reportó que incrementos en el valor de CIMT es un marcador de daño vascular por hipertensión y de incremento de riesgo cardiovascular. Dado que el cIMT es relativamente fácil de medir, su uso clínico para estratificación de pacientes y evaluación de daños en órganos se ha masificado [64].

Se han obtenido percentiles específicos de edad y género para cIMT para grandes poblaciones de sujetos sanos. De esta manera, la influencia de los factores de riesgo cardiovasculares (CRFs) fue cuantificada permitiendo el surgimiento de estudios comparativos entre grupos con diferentes perfiles de riesgo [22]. Algunos estudios epidemiológicos también han incluido datos pediátricos para caracterizar cambios de cIMT relacionados con la edad en poblaciones de niños y adolescentes para la predicción de eventos cardiovasculares [13]. Sin embargo, la etnicidad ha demostrado ser un importante predictor de cambios en el cIMT [81], y a su vez se han encontrado variaciones intergeográficas comparando algunas poblacio-



nes urbanas de América Latina [83]. Estos reportes sugieren que la extrapolación de intervalos de referencia de cIMT desde poblaciones sanas de Europa, Asia o América Latina puede ser peligrosa.

Además de las variaciones geográficas citadas anteriormente, la arteria carótida izquierda se origina desde el arco aórtico, mientras que la derecha se origina desde el tronco braquiocefálico. Esta diferencia origina la hipótesis de que la edad, el género, los factores de riesgo y los factores hemodinámicos pueden tener efectos diferentes dependiendo de la arteria analizada [42]. Por otro lado, se deben tomar algunas consideraciones técnicas con respecto a la metodología de medición, con el objetivo de comparar estudios de diferentes lugares realizados por diferentes personas. Trabajos como los *Reference Values for Arterial Measurements Collaboration group Europe* [22] han resaltado la relevancia de la estandarización de métodos estadísticos para la evaluación de grandes poblaciones.

Según nuestro entender, no se han reportado valores de caracterización de cIMT para grandes poblaciones sanas urbano-rurales en la República Argentina. Teniendo en cuenta esta falta de conocimiento, en este capítulo se reportan los intervalos de referencia y los percentiles de cIMT relacionados con la edad en un gran población sana y no expuesta a factores de riesgo cardiovascular, compuesta por niños, adolescentes y adultos. Se aplicaron en este estudio las mismas consideraciones metodológicas que en *Reference Values for Arterial Measurements Collaboration, group Europe* [22].

5.3. Materiales y Métodos

5.3.1. Estudio poblacional

Este estudio es parte de un proyecto que comenzó en 2010 en la ciudad de Tandil, Buenos Aires, Argentina, que buscaba investigar la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular. Esta información preliminar se puede encontrar en



los trabajos [17–19]. La población de Tandil incluye habitantes nativos y descendientes de europeos, especialmente italianos, españoles, franceses y daneses. Los indicadores socioeconómicos de esta ciudad son comparables a los de otros países del cono sur de América Latina [72, 77].

El protocolo de este estudio cumple con la declaración de Helsinki y las guías para las buenas prácticas médicas de la Agencia de Medicina Europea. Se obtuvo consentimiento escrito de los participantes o sus responsables.

Los sujetos que se consideraron para este estudio fueron personas asintomáticas de Tandil, que se sometieron a una entrevista clínica, extracción de sangre y evaluación antropométrica llevadas a cabo por el mismo grupo de médicos. Las muestras de sangre se obtuvieron luego de 9 a 12 horas de ayuno. Además, se determinaron los niveles de glucemia, lípidos y parámetros de funcionamiento renal. Se realizó también una entrevista clínica a efectos de descartar factores de riesgo cardiovascular. Entonces, los sujetos que se incluyeron en el estudio cumplían con los siguientes criterios: (1) presión sanguínea normal (BP) al momento del examen ($BP < 140/90$ mmHg en adultos y $BP < 90$ en sujetos menores de 16 años) [43], (2) sin historia de enfermedades cardiovasculares, pulmonares o renales; (3) sin historia familiar de hipertensión sistémica; (4) ninguno tomaba medicaciones tales como antidiabéticos o antihipertensivos; (5) tenían valores de glucemia $< 6.11 \text{ mmol/L}$ ($< 110 \text{ mg/dl}$), colesterol en sangre $< 5.17 \text{ mmol/L}$ ($< 200 \text{ mg/dl}$) [45] y niveles de triglicéridos $< 1.69 \text{ mmol/L}$ ($< 150 \text{ mg/dl}$) y, $< 1.5 \text{ mmol/L}$ ($< 130 \text{ mg/dl}$) para sujetos mayores de 18 años y sujetos de entre 10 y 17 años, respectivamente [43, 78].

Fumadores, diabéticos, sujetos con obesidad (índice de masa corporal $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ para adultos o \geq para menores) y sujetos con hipertensión fueron excluidos del estudio. Las medidas de presión sanguínea se obtuvieron mediante un tensiómetro automático (705IT, Omron Healthcare Inc., USA). La presión sanguínea de los adultos se clasificó siguiendo las guías publicadas en [45]; por lo tanto la hipertensión se definió como la presión sanguínea sistólica ≥ 140 mmHg y/o diastólica



≥ 90 mmHg. A su vez, la presión sanguínea en niños se categorizó de acuerdo a los criterios de la Asociación Pediátrica Americana y la Sociedad Europea de Hipertensión [43]. También fueron excluidos los sujetos con placa aterosclerótica en cualquier sector de la arteria carótida.

Basado en este criterio, se definió una población de 1012 personas de 11 a 81 años de edad que se usó para definir intervalos de referencia de cIMT (ver Tabla 5.1).

5.3.2. Medidas de espesor íntima-media carotídeo

Todos los exámenes fueron realizados por un especialista con habilidades certificadas en procedimientos de diagnóstico con escaneo duplex. Todas las mediciones se obtuvieron en una sala silenciosa con temperatura estable (22 ± 1) con el paciente en posición supina, luego de al menos 10 minutos de descanso. Los exámenes se realizaron con el ecógrafo Esaote MyLab 40 ultrasound system (Esaote, Genova, Italia) usando un transductor LA523 como en el resto de este trabajo. El transductor se colocó desde el punto de vista lateral y anterolateral para ver más claramente las interfaces íntima-media.

El protocolo de escaneo comenzó con el examen Doppler y de ultrasonido modo B de la arteria carótida interna y externa izquierda y luego con el mismo examen del lado derecho. Se obtuvieron entonces secuencias de imágenes (ciclos de al menos 5 latidos con señales de ECG) en cada segmento de la arteria carótida izquierda y derecha para el posterior análisis off-line. Estos ciclos de imágenes fueron obtenidos en apnea y sin movimientos de tragado. Usando la herramienta desarrollada y detallada en el Capítulo 4, se tomaron mediciones de cIMT posterior al comienzo y fin de la diástole seleccionando el sector próximo a la bifurcación carotídea [46, 83]. El espesor íntima-media se cuantificó para ambas carótidas en cada sujeto y adicionalmente se calculó el valor promedio entre ambos indicadores. Esta variable se cuantificó como :



$$acIMT = \frac{(rcIMT + lcIMT)}{2}. \quad (5.1)$$

5.3.3. Análisis de los datos

Los datos continuos y categóricos se expresan como «valor promedio \pm desvío estándar» o porcentaje, respectivamente. En este contexto, un p-valor $p < 0,05$ se consideró como estadísticamente significativo para todo el estudio, y se realizó el análisis de los datos siguiendo los pasos que se detallan a continuación.

Primero se evaluó el grado de equivalencia entre rcIMT y lcIMT mediante el estudio de errores promedio, diferencias entre las mediciones y análisis de Bland & Altman para determinar si era necesario definir IR específicos para cada perfil. Como un primer resultado, se concluyó que sí fueron necesarios, como se puede ver en la Tabla 5.2. También se determinaron los IR para los valores de cIMT promedio, lo cual permitió el análisis de los resultados respecto de los datos de otros grupos como los de [83, 84].

En segundo lugar, se evaluó la necesidad de calcular intervalos de normalidad para mujeres y varones por separado. Para esto, se calcularon correlaciones bivariadas simples y punto a punto entre las características de presión sanguínea, demográficas y el valor de cIMT, como se puede apreciar en la Tabla 5.3. Este análisis permitió identificar variables que deberían ser consideradas como cofactores en análisis de covarianza (ANCOVA) para la determinación de la influencia del género. Luego del ajuste por estos cofactores, se examinó la verdadera influencia del género en los resultados (Tabla 5.4). Como consecuencia, se concluyó que los IR específicos para varones y mujeres son necesarios.

En tercer lugar, se obtuvieron ecuaciones en función de la edad para el promedio y el desvío estándar del lcIMT, rcIMT y acIMT. Estas ecuaciones se calcularon mediante métodos de regresión paramétricos basados en polinomios fraccionales como los descriptos por Royston y Wright [71] implementados en la herramienta



MedCalc Software (MedCalc, Ostend, Bélgica). Los resultados obtenidos permitieron estimar promedios y desvíos estándar de cIMT en función de la edad. Por ejemplo, se tiene la ecuación

$$cIMT = a + b * age^p + c * age^q + ..., \quad (5.2)$$

donde a , b , c , ... son los coeficientes y p , q , ... son las potencias estimadas por la regresión para la curva de acIMT. Si tomamos $p = 1$ y $q = 2$, se obtiene una ecuación de la forma $a + b * age + c * age^2$ como en [71]. Luego de esta regresión se evaluaron los residuos para definir el ajuste del modelo, que sería considerado apropiado si los residuos se distribuyeran normalmente con una media de 0 y un desvío estándar de 1. Entonces, se seleccionaron las mejores curvas de acuerdo a coeficientes de curtosis y sesgo. Utilizando las ecuaciones obtenidas para media y desvio estándar, se obtuvieron los percentiles específicos para cada edad de acuerdo a la distribución normal estándar Z (Tablas 5.5, 5.6 y 5.7). Se calcularon curvas para los percentiles de edad 1, 2.5, 5, 10, 25, 50, 75, 90, 95, 97.5 y 99 como $acIMT + Z_p * SD$, donde Z_p asume los valores de -2.3263, -1.9599, -1.6448, -1.2815, -0.6755, 0, 0.6755, 1.2815, 1.6448, 1.9599 y 2.3263, respectivamente. Las ecuaciones resultantes son:

■ Varones

- $acIMT \text{ Mean} = 0.415\,946\,945 + 0.000\,081\,403 * Age^2$
- $acIMT \text{ SD} = 0.059\,010\,065 + 0.000\,010\,936 * Age^2$
- $lcIMT \text{ Mean} = 0.450\,815\,31 + 0.000\,078\,505 * Age^2$
- $lcIMT \text{ SD} = 0.056\,001\,529 + 0.000\,024\,467 * Age^2$
- $rcIMT \text{ Mean} = 0.442\,337\,809 + 0.000\,066\,517 * Age^2$
- $rcIMT \text{ SD} = 0.069\,658\,789 + 0.000\,015\,017 * Age^2$

■ Mujeres



- $\text{acIMT Mean} = 0.404\,023\,579 + 0.000\,082\,031 * \text{Age}^2$
- $\text{acIMT SD} = 0.046\,702\,325 + 0.000\,016\,293 * \text{Age}^2$
- $\text{lcIMT Mean} = 0.404\,650\,458 + 0.000\,093\,708 * \text{Age}^2$
- $\text{lcIMT SD} = 0.054\,233\,452 + 0.000\,021\,13 * \text{Age}^2$
- $\text{rcIMT Mean} = 0.403\,946\,979 + 0.000\,083\,633 * \text{Age}^2$
- $\text{rcIMT SD} = 0.046\,333\,378 + 0.000\,020\,631 * \text{Age}^2$

En estas ecuaciones, los valores de cIMT y edad siempre se expresan en mm y años, respectivamente. Considerando un 80 % de límite de referencia y 95 % de confianza a dos colas, un 10 % de margen de error relativo y considerando que la edad se distribuye equitativamente en la muestra (teniendo en cuenta tres grupos), el mínimo tamaño de muestra requerida es de 136 individuos de acuerdo a [10]. Finalmente, la diferencia matemática entre un percentil particular (el número 75 o el número 90) obtenida para lcIMT y rcIMT se cuantificó y analizó de acuerdo a la edad y al sexo. Este análisis permitió visualizar cómo las diferencias entre percentiles similares obtenidos para la carótida izquierda y derecha se modifican a medida que se incrementa la edad, tanto para varones como para mujeres.

5.4. Resultados

Se analizaron 1012 individuos sanos en este estudio. La Tabla 5.1 incluye los datos de la población total y muestra los resultados separados de acuerdo al género. Comparado con los varones, las mujeres tuvieron apenas mayor edad, y mostraron menor peso, altura, índice de masa corporal, presión sistólica y presión arterial promedio ($p < 0,05$). Los valores de lcIMT fueron siempre más altos que los de rcIMT ($p < 0.05$) tanto para mujeres como varones en toda la población observada (Figura 5.1). El valor de cIMT promedio (acIMT) para el grupo entero fue de $0.573 \pm 0.88 \text{ mm}$, siendo un poco más elevado en las mujeres.



Intervalos de referencia por perfil

La Tabla 5.2 y la Figura 5.2(a) muestran la correlación y el análisis de Bland & Altman calculados para determinar potenciales diferencias entre mediciones (Figura 5.2(b)). Como era esperado, se encontró una correlación positiva significativa ($p < 0.0001$). Además, en términos absolutos y relativos, los valores de lcIMT fueron más altos que los de rcIMT (error promedio = 0.029 mm o 4.64 % con $p < 0.0001$) (ver Figuras 5.2(c) y 5.2(d)). Se halló un error proporcional entre las mediciones de rcIMT y lcIMT, lo cual evidencia la necesidad de intervalos de referencia específicos para cada perfil de la carótida.

Intervalos de referencia por sexo

Como se puede ver en la Tabla 5.3, el acIMT se asocia positivamente con la edad ($r^2 = 0.76$, $p = 0.0001$), el índice de masa corporal, la presión sanguínea, la glucemia, el colesterol y los niveles de triglicéridos. Es necesario remarcar que no había diferencias entre el acIMT de varones y mujeres antes de hacer un ajuste por cofactores, sin embargo luego de hacer ese ajuste en el método ANCOVA utilizado, se encontraron diferencias relacionadas con el sexo (ver Tablas 5.3 y 5.4). Los varones mostraron valores de acIMT más altos que los de las mujeres (0.577 ± 0.003 mm vs. 0.566 ± 0.004 mm, $p = 0.039$). Estas diferencias evidencian la necesidad de un IR diferenciado por sexo. Como se puede apreciar en la Tabla 5.4, las diferencias de acIMT entre varones y mujeres son casi completamente explicadas por la diferencia en índice de masa corporal y presión sanguínea, ya que cuando no se ajusta por esos cofactores, estas diferencias desaparecen.

Análisis de los intervalos de referencia de cIMT

En las Tablas 5.5 y 5.6 se muestra el análisis de los percentiles por edad (cada 5 años) para varones y mujeres respectivamente. Similarmente, en las Tablas 5.11



y 5.12 se muestran los intervalos de referencia de acIMT para cada año de edad. El análisis de percentiles para rcIMT (cada 5 años) para varones y mujeres se muestra en las Tablas 5.7 y 5.8 respectivamente. En las tablas 5.13 y 5.14 se muestran estos datos pero para cada año de edad. Análogamente, el análisis de percentiles de edad (cada 5 años) para lcIMT correspondientes a varones y mujeres se muestra en las Tablas 5.9 y 5.10 respectivamente. El mismo estudio detallado por cada año de edad se muestra en las tablas 5.15 y 5.16. Las Figuras 5.3, 5.4 y 5.5 muestran las líneas de percentiles de acIMT específicos por edad y sexo superpuestas a los datos y la distribución residual de los valores de acIMT de acuerdo a la edad para toda la población clasificados por sexo.

Se puede apreciar que la diferencia entre los percentiles 75 y 90 para lcIMT y rcIMT incrementa con la edad tanto para varones como para mujeres (ver Figura 5.6). El incremento, sin embargo, es más notorio en varones que en mujeres. Sin embargo, mientras los percentiles 75 y 90 mostraron un incremento relacionado con la edad en mujeres, en el caso de los varones se halló una relación inversa antes y después de una edad determinada (entre 35 y 40 años). Como se puede apreciar en la Figura 5.6, el percentil 90 muestra los menores valores en los varones más jóvenes, mientras que en los más viejos exhibe la mayor diferencia entre lcIMT y rcIMT.

5.5. Discusión

La mayoría de los estudios en los que se definieron intervalos de referencia para cIMT incluyen datos obtenidos en análisis de pacientes en diferentes centros retrospectivamente [3, 21, 38, 81]. Por otro lado, las diferencias en los criterios de inclusión/exclusión y otros aspectos metodológicos dificultan la realización de análisis comparativos entre diferentes estudios y a la vez también dificulta la extrapolación de datos de otras poblaciones.

A pesar del ya reconocido valor del cIMT como predictor de riesgo cardio-



vascular, hay una gran ausencia de intervalos de referencia para el cono sur de América Latina. Según nuestro mejor discernimiento, tres grupos han publicado valores de referencia de cIMT en América Latina. El estudio CARMELA reportó valores de normalidad de cIMT obtenidos de una población de 3071 individuos de entre 25 y 64 años, provenientes de 7 ciudades [84]. Por otro lado, se han reportado intervalos de referencia para cIMT basados en poblaciones urbanas sólo en Uruguay [23] y Perú [63].

En este contexto, el estudio presentado en este capítulo muestra intervalos de referencia para cIMT con respecto a la edad y a su vez proveyendo información clínica relevante en términos de la estructura de la pared carótida. Los cambios en los valores de cIMT se han descripto de manera asociada con la edad pero el especialista debería conocer los valores promedio y desvíos tolerados de la población sana a la que pertenece el individuo que está tratando. De esta manera, las interpretaciones sobre el cIMT obtenido de un paciente están mucho mejor fundadas y orientan de mejor manera el diagnóstico y/o las estrategias preventivas.

Este análisis constituye el primer estudio sobre una gran población urbano-rural argentina con el objetivo de determinar valores de referencia de cIMT para personas sanas, no sometidas a factores de riesgo cardíaco y de presión normal. Se debe tener en cuenta que las características demográficas y socioculturales de la zona de Tandil tienen similitudes con las de otras poblaciones de Argentina y Sudamérica [77]. Dicho esto, para la extrapolación de datos de este estudio a otras comunidades, se debe tener en cuenta que las características de la población objetivo sean similares a las de este trabajo.

El número de individuos incluidos en este estudio es similar al de otros trabajos publicados [16], pero con la particularidad de haber considerado un rango etario mayor (de 11 a 81 años). El estudio CARMELA incluyó 3071 adultos sanos de entre 25 y 64 años [84]. Por lo tanto, no se definieron, y en consecuencia no se pueden extrapolar, datos sobre los intervalos de normalidad en adolescentes y ancianos, lo cual es un aspecto no menor ya que sólo la población de ancianos



representa hasta un 15 % de la población total de los países del cono sur [77]. Por otro lado, la cantidad de individuos incluidos en otros reportes es mucho menor que la de este estudio: en Perú, Pastorious *et al.* reportó intervalos de referencia de cIMT para mujeres y varones adultos (de 20 a 80 años) basado en 472 individuos sanos [63]; mientras que Farro *et al.* reportó intervalos para 367 personas de Uruguay, incluyendo adolescentes [23]. En otro caso, el *European Registry of Reference Values for Arterial Measurements Collaboration* reportó valores de cIMT basados en 4234 pacientes. Estos valores fueron obtenidos a partir de un análisis retrospectivo de cIMT calculados en 24 centros europeos de alta complejidad [22]. En este caso, la "población normal" sería en realidad una selección de individuos de diferentes países y regiones, lo cual aleja al paciente de la clínica diaria de los valores de normalidad calculados con estos datos.

Se encontraron diferencias en los valores de cIMT relacionadas con el sexo. Este hallazgo se corresponde con los datos obtenidos y reportados por otros grupos. El *European Reference values of arterial measurements Collaboration group* reportó intervalos de normalidad y percentiles para cada grupo de edad desde 15 hasta 85 años separados por sexo [22]. En el estudio CARMELA también se reportaron cIMT promedio con intervalo de confianza del 95 % para varones y mujeres por separado [84]. Pastorious *et al.*, por su parte, reportó curvas específicas de edad y sexo basadas en 207 varones y 252 mujeres [63].

Asimismo, fueron halladas diferencias en el incremento del valor de cIMT relacionado con la edad dependiendo de si se analizaba la carótida izquierda o derecha. Como se puede apreciar en la Figura 5.6, estas diferencias entre cIMT izquierdo y derecho corresponden a los percentiles 75 y 90 se incrementan con la edad, tanto en mujeres como en varones. Sin embargo, el incremento en las diferencias para en rcIMT y lcIMT asociadas con la edad no se distribuye uniformemente, por lo que se deben considerar algunos aspectos:

- el hallazgo de diferencias entre lcIMT y rcIMT remarca la necesidad de la evaluación separada, tanto clínica como científica.



- las mediciones de cIMT izquierdo y derecho son particularmente necesarias en varones ancianos, teniendo en cuenta que las diferencias entre estos indicadores es más pronunciada en hombres que en mujeres.
- más allá de que los percentiles 75 y 90 muestran un incremento asociado con la edad para ambos sexos, en los varones de edad mediana (35 a 40 años) el percentil 90 muestra los mayores incrementos.

Si se consideran estos aspectos conjuntamente, se enfatiza la necesidad de intervalos de normalidad de cIMT por edad específicos para cada sexo, tanto de la carótida izquierda como de la derecha.

5.5.1. Consideraciones metodológicas

Recientemente, Dalla Pozza *et al.* comentó la falta de recomendaciones universalmente aceptadas sobre cuándo y cómo se debe medir el cIMT en un individuo en particular [13]. Adicionalmente, los autores enfatizaron el hecho de que el análisis de esos datos se debe realizar teniendo en cuenta metodologías validadas y estandarizadas. En este sentido, creemos que este aspecto es muy importante y en consecuencia en este trabajo se aplicó una metodología como la utilizada en el grupo europeo *Reference Values for Arterial Measurements Collaboration* [21, 22].

5.6. Conclusiones

Este capítulo presenta un estudio que provee la base de datos más grande de intervalos de referencia de cIMT para la población urbano-rural de Argentina. Los intervalos de normalidad y percentiles se definieron de acuerdo a la edad y el sexo de los individuos sanos, considerando un rango etario de 11 a 81 años. Adicionalmente, se destaca el reporte de intervalos de normalidad específicos para cIMT de la arteria carótida izquierda y derecha.



Tabla 5.1: MV: valor medio. SD: desvío estándar. PS, PP, PD y P son la presión sistólica, la presión promedio, la presión diastólica y la presión sanguínea. RC es el ritmo cardíaco. ACimt es el valor medio del espesor íntima media en la arteria carótida. ACca es el diámetro medio de la arteria carótida.

	Todos (n = 1012) MV \pm SD	Mujeres (n = 391) MV \pm SD	Varones (n = 621) MV \pm SD	p-valor
Edad (años)	42 \pm 15	43 \pm 14	41 \pm 15	0,026
Peso (kg.)	66,5 \pm 12	57,5 \pm 11	72,5 \pm 12	< 0,001
Altura (cm.)	166 \pm 10,7	160 \pm 10	170 \pm 11	< 0,001
IMC ($kg./m^2$)	24,1 \pm 3,1	22,6 \pm 2,7	25,1 \pm 2,9	< 0,001
CT (mg/dl)	155,5 \pm 23,9	155,2 \pm 23,9	155,7 \pm 24	0,765
Triglicéridos (mg/dl)	74 \pm 22,4	79,7 \pm 23,1	74,1 \pm 21,9	0,789
Glucemia (mg/dl)	82,1 \pm 8,8	82,1 \pm 8,8	82,1 \pm 8,8	0,986
Creatinina (mg/dl)	0,9 \pm 2,5	0,8 \pm 0,1	1,0 \pm 3,1	0,417
Hematocritos (%)	41,7 \pm 2,1	41,7 \pm 2,1	41,7 \pm 2,1	0,824
PS ($mmHg$)	119 \pm 11	155 \pm 12	122 \pm 10	< 0,001
PP($mmHg$)	92 \pm 9	89 \pm 10	93 \pm 8	< 0,001
PD($mmHg$)	73 \pm 8	72 \pm 9	74 \pm 8	0,002
PS ($mmHg$)	46 \pm 8	43 \pm 8	48 \pm 7	< 0,001
RC (lat. por min.)	65 \pm 10	66 \pm 10	65 \pm 9	0,205
ACimt (mm)	0,573 \pm 0,885	0,574 \pm 0,132	0,572 \pm 0,128	0,753
ACca (mm)	6,45 \pm 0,88	6,26 \pm 0,89	6,57 \pm 0,86	< 0,001



Tabla 5.2: EE: error estándar, IC: intervalo de confianza, DE: desvío estándar, LCimt: espesor íntima-media izquierda, RCimt: espesor íntima-media derecha, ACimt: espesor íntima-media promedio. DifImt: LCimt – RCimt.

a) Análisis de regresión (Cimt izquierdo: eje Y, Cimt derecho: eje X)

	r^2	0,4856
	Ecuación de regresión	$y = 0,1694 + 0,7601x$
Ordenada al origen	EE	0,023
	IC 95 %	0,1234 to 0,2154
	p-valor	< 0,001
Pendiente	EE	0,039
	IC 95 %	0,6834 to 0,8368
	p-valor	< 0,001

b) Análisis numérico (Bland&Altman)

	LCimt – RCimt [mm]	DifImt / Promedio(DifImt) [%]
Promedio	0.029	4.641
IC 95 %	0.019 hasta 0.0393	2.9958 hasta 6.2852
p-valor (H_0 : media = 0)	< 0,001	< 0,001
DE	0.104	16.816
Límite inferior	0.104	16.816
IC 95 %	-0.1920 hasta -0.1572	-31.1321 hasta -25.5058
Límite superior	0.233	37.6
IC 95 %	0.2156 hasta 0.2503	34.7867 hasta 40.4130
Ecuación de regresión	$y = -0,02913 + 0,09710x$	$y = -0,5378 + 8,6262x$

Ordenada al origen

Coefficiente	-0.029	-0.538
EE	0.026	4.170
valor t	-1.135	-0.129
p-valor	0.257	0.897
IC 95 %	-0.07958 hasta 0.02132	-8.7351 hasta 7.6595

Pendiente

Coefficiente	0.097	8.626
EE	0.042	6.805
valor t	2.318	1.268
p-valor	0.0209	0.206
IC 95 %	0.01476 hasta 0.1794	-4.7520 hasta 22.0044



Tabla 5.3: Correlación entre el espesor íntima-media promedio y características demográficas, antropométricas y sanguíneas de los sujetos. IMC: Índice de Masa Corporal, PS: Presión Sistólica, PD: Presión Diastólica, PP: Presión Promedio. Un p-valor $< 0,05$ se consideró como estadísticamente significativo.

		ACimt (mm)
Edad(años)	r^2	0.76
	p-valor	$< 0,001$
Sexo(1:mujer, 0:varón)	r^2	-0.01
	p-valor	0,75
IMC($kg./m^2$)	r^2	0.32
	p-valor	$< 0,001$
PS ($mmHg$)	r^2	0.23
	p-valor	$< 0,001$
PD ($mmHg$)	r^2	0.39
	p-valor	$< 0,001$
PP ($mmHg$)	r^2	0.34
	p-valor	$< 0,001$
Glucemia	r^2	0.06
	p-valor	0.05
Colesterol total	r^2	-0.13
	p-valor	$< 0,001$
Triglicéridos	r^2	0.07
	p-valor	$< 0,02$



Tabla 5.4: Comparación del espesor íntima-media promedio por sexo: análisis de covarianza (ANCOVA) ajustado por edad y otros factores de riesgo cardiovascular. P: Promedio, DE: Desvío Estándar, ACimt: espesor íntima-media promedio, IC: intervalo de confianza, IMC: Índice de Masa Corporal, PS: Presión Sistólica, PD: Presión Diastólica.

ACimt sin ajuste				Covariables y su valor de evaluación									
$P \pm DE$	p-val	$P \pm DE$	p-val	IC 95 % Inf.	IC 95 % Sup.	Edad (años)	Colect.	Gluc. <i>mg/dl</i>	Trigl. <i>mg/dl</i>	IMC <i>kg./m²</i>	PS <i>mmHg</i>	PD <i>mmHg</i>	
varón 0,57 ± 0,12 0,57 ± 0,13	0,75	0,57 ± 0,003 0,56 ± 0,004	0,04	0,57 0,55	0,584 0,574	41,91							
varón 0,57 ± 0,12 0,57 ± 0,13	0,75	0,57 ± 0,003 0,56 ± 0,004	0,04	0,57 0,55	0,584 0,574	41,91	155,49	82,131	73,96				
varón 0,57 ± 0,12 0,57 ± 0,13	0,75	0,57 ± 0,003 0,56 ± 0,004	0,32	0,56 0,56	0,582 0,578	41,91				24,12			
varón 0,57 ± 0,12 0,57 ± 0,13	0,75	0,57 ± 0,003 0,56 ± 0,004	0,4	0,56 0,56	0,581 0,578	41,91					119,23	73,21	



Tabla 5.5: Percentiles de espesor íntima-media promedio (mm) para varones sanos.

Edad	1°	2,5°	5°	10°	25°	50°	75°	90°	95°	97,5°	99°
15	0.2913	0.3138	0.3332	0.3555	0.3927	0.4343	0.4758	0.5130	0.5354	0.5547	0.5773
20	0.3011	0.3243	0.3442	0.3673	0.4057	0.4485	0.4913	0.5297	0.5528	0.5727	0.5960
25	0.3136	0.3378	0.3585	0.3824	0.4223	0.4668	0.5113	0.5512	0.5751	0.5959	0.6200
30	0.3290	0.3543	0.3760	0.4010	0.4427	0.4892	0.5357	0.5774	0.6025	0.6242	0.6494
35	0.3472	0.3738	0.3966	0.4229	0.4668	0.5157	0.5646	0.6085	0.6348	0.6576	0.6841
40	0.3682	0.3962	0.4203	0.4481	0.4945	0.5462	0.5979	0.6442	0.6720	0.6961	0.7242
45	0.3920	0.4217	0.4473	0.4768	0.5260	0.5808	0.6356	0.6848	0.7143	0.7398	0.7696
50	0.4186	0.4502	0.4774	0.5088	0.5611	0.6195	0.6778	0.7301	0.7615	0.7887	0.8203
55	0.4480	0.4817	0.5107	0.5442	0.6000	0.6622	0.7244	0.7802	0.8137	0.8427	0.8764
60	0.4801	0.5162	0.5472	0.5829	0.6425	0.7090	0.7755	0.8351	0.8708	0.9018	0.9379
65	0.5151	0.5537	0.5868	0.6250	0.6888	0.7599	0.8309	0.8947	0.9329	0.9661	1.0046
70	0.5529	0.5941	0.6296	0.6705	0.7388	0.8148	0.8909	0.9591	1.0000	1.0355	1.0768
75	0.5935	0.6376	0.6756	0.7194	0.7924	0.8738	0.9553	1.0283	1.0721	1.1101	1.1542
80	0.6368	0.6841	0.7247	0.7716	0.8498	0.9369	1.0241	1.1022	1.1491	1.1898	1.23

Tabla 5.6: Percentiles de espesor íntima-media promedio (mm) para mujeres sanas.

Edad	1°	2,5°	5°	10°	25°	50°	75°	90°	95°	97,5°	99°
15	0.3053	0.3238	0.3396	0.3579	0.3885	0.4225	0.4565	0.4870	0.5053	0.5212	0.5397
20	0.3130	0.3325	0.3493	0.3686	0.4009	0.4368	0.4728	0.5050	0.5244	0.5411	0.5606
25	0.3230	0.3438	0.3617	0.3824	0.4169	0.4553	0.4937	0.5282	0.5489	0.5668	0.5876
30	0.3351	0.3576	0.3769	0.3992	0.4364	0.4779	0.5193	0.5565	0.5788	0.5981	0.6206
35	0.3494	0.3739	0.3949	0.4191	0.4595	0.5045	0.5495	0.5899	0.6142	0.6352	0.6596
40	0.3660	0.3926	0.4156	0.4420	0.4861	0.5353	0.5844	0.6285	0.6550	0.6779	0.7046
45	0.3847	0.4139	0.4390	0.4680	0.5163	0.5701	0.6240	0.6723	0.7012	0.7263	0.7555
50	0.4057	0.4377	0.4653	0.4970	0.5500	0.6091	0.6682	0.7212	0.7529	0.7805	0.8125
55	0.4289	0.4640	0.4943	0.5292	0.5873	0.6522	0.7170	0.7752	0.8101	0.8403	0.8755
60	0.4542	0.4928	0.5260	0.5643	0.6282	0.6993	0.7705	0.8344	0.8726	0.9058	0.9444
65	0.4818	0.5241	0.5606	0.6025	0.6726	0.7506	0.8287	0.8987	0.9407	0.9771	1.0194
70	0.5116	0.5580	0.5978	0.6438	0.7205	0.8060	0.8915	0.9681	1.0141	1.0540	1.1003
75	0.5436	0.5943	0.6379	0.6881	0.7720	0.8654	0.9589	1.0428	1.0930	1.1366	1.1873



Tabla 5.7: Percentiles de espesor íntima-media de carótida derecha (mm) para varones sanos.

Edad	1°	2,5°	5°	10°	25°	50°	75°	90°	95°	97,5°	99°
20	0.2929	0.3206	0.3445	0.3720	0.4178	0.4689	0.5201	0.5659	0.5934	0.6172	0.6450
25	0.3000	0.3290	0.3539	0.3826	0.4305	0.4839	0.5373	0.5852	0.6139	0.6388	0.6678
30	0.3087	0.3392	0.3654	0.3956	0.4460	0.5022	0.5584	0.6088	0.6390	0.6652	0.6957
35	0.3190	0.3512	0.3790	0.4110	0.4643	0.5238	0.6120	0.6688	0.7029	0.7324	0.7667
45	0.3442	0.3809	0.4124	0.4488	0.5094	0.5770	0.6446	0.7053	0.7416	0.7732	0.8098
50	0.3592	0.3985	0.4323	0.4712	0.5362	0.6086	0.6810	0.7460	0.7850	0.8187	0.8580
55	0.3758	0.4180	0.4543	0.4961	0.5658	0.6436	0.7213	0.7910	0.8329	0.8691	0.9113
60	0.3940	0.4393	0.4783	0.5232	0.5982	0.6818	0.7654	0.8404	0.8853	0.9243	0.9696
65	0.4137	0.4625	0.5044	0.5528	0.6335	0.7234	0.8133	0.8940	0.9423	0.9843	1.0330
70	0.4350	0.4875	0.5327	0.5847	0.6715	0.7683	0.8650	0.9518	1.0039	1.0490	1.1015

Tabla 5.8: Percentiles de espesor íntima-media de carótida derecha para mujeres sanas.

Edad	1°	2,5°	5°	10°	25°	50°	75°	90°	95°	97,5°	99°
25	0.3184	0.3401	0.3588	0.3803	0.4162	0.4562	0.4962	0.5321	0.5536	0.5723	0.5940
30	0.3282	0.3520	0.3725	0.3960	0.4354	0.4792	0.5231	0.5624	0.5860	0.6064	0.6302
35	0.3398	0.3661	0.3886	0.4146	0.4580	0.5064	0.5548	0.5982	0.6242	0.6467	0.6730
40	0.3532	0.3823	0.4073	0.4361	0.4842	0.5378	0.5914	0.6394	0.6683	0.6933	0.7223
45	0.3683	0.4006	0.4284	0.4604	0.5138	0.5733	0.6328	0.6862	0.7182	0.7460	0.7783
50	0.3853	0.4211	0.4520	0.4876	0.5469	0.6130	0.6792	0.7385	0.7741	0.8049	0.8408
55	0.4040	0.4438	0.4781	0.5176	0.5835	0.6569	0.7304	0.7963	0.8358	0.8701	0.9099
60	0.4245	0.4686	0.5066	0.5505	0.6236	0.7050	0.7865	0.8596	0.9034	0.9414	0.9856
65	0.4467	0.4956	0.5377	0.5862	0.6671	0.7573	0.8475	0.9284	0.9769	1.0190	1.0679
70	0.4708	0.5248	0.5713	0.6248	0.7142	0.8137	0.9133	1.0027	1.0562	1.1027	1.1567
75	0.4966	0.5561	0.6073	0.6663	0.7647	0.8744	0.9841	1.0825	1.1415	1.1926	1.2521



Tabla 5.9: Percentiles de espesor íntima-media de carótida izquierda (mm) para varones sanos.

Edad	1°	2,5°	5°	10°	25°	50°	75°	90°	95°	97,5°	99°
20	0.3292	0.3533	0.3740	0.3979	0.4378	0.4822	0.5267	0.5665	0.5904	0.6112	0.6353
25	0.3340	0.3601	0.3826	0.4085	0.4517	0.4999	0.5480	0.5912	0.6171	0.6396	0.6657
30	0.3400	0.3685	0.3931	0.4215	0.4688	0.5215	0.5742	0.6215	0.6498	0.6744	0.7030
35	0.3470	0.3785	0.4056	0.4368	0.4889	0.5470	0.6051	0.6572	0.6884	0.7155	0.7470
40	0.3551	0.3899	0.4199	0.4545	0.5122	0.5764	0.6407	0.6984	0.7329	0.7629	0.7978
45	0.3642	0.4029	0.4362	0.4745	0.5385	0.6098	0.6811	0.7451	0.7834	0.8167	0.8553
50	0.3745	0.4174	0.4544	0.4969	0.5679	0.6471	0.7262	0.7972	0.8398	0.8767	0.9197
55	0.3858	0.4335	0.4744	0.5217	0.6005	0.6883	0.7761	0.8549	0.9021	0.9431	0.9908
60	0.3982	0.4510	0.4964	0.5488	0.6361	0.7334	0.8308	0.9181	0.9704	1.0158	1.0686
65	0.4117	0.4701	0.5204	0.5783	0.6748	0.7825	0.8902	0.9867	1.0446	1.0949	1.1533
70	0.4263	0.4908	0.5462	0.6101	0.7167	0.8355	0.9543	1.0609	1.1248	1.1802	1.2447

Tabla 5.10: Percentiles de espesor íntima-media de carótida izquierda para mujeres sanas.

Edad	1°	2,5°	5°	10°	25°	50°	75°	90°	95°	97,5°	99°
25	0.3184	0.3401	0.3588	0.3803	0.4162	0.4562	0.4962	0.5321	0.5536	0.5723	0.5940
30	0.3282	0.3520	0.3725	0.3960	0.4354	0.4792	0.5231	0.5624	0.5860	0.6064	0.6302
35	0.3398	0.3661	0.3886	0.4146	0.4580	0.5064	0.5548	0.5982	0.6242	0.6467	0.6730
40	0.3532	0.3823	0.4073	0.4361	0.4842	0.5378	0.5914	0.6394	0.6683	0.6933	0.7223
45	0.3683	0.4006	0.4284	0.4604	0.5138	0.5733	0.6328	0.6862	0.7182	0.7460	0.7783
50	0.3853	0.4211	0.4520	0.4876	0.5469	0.6130	0.6792	0.7385	0.7741	0.8049	0.8408
55	0.4040	0.4438	0.4781	0.5176	0.5835	0.6569	0.7304	0.7963	0.8358	0.8701	0.9099
60	0.4245	0.4686	0.5066	0.5505	0.6236	0.7050	0.7865	0.8596	0.9034	0.9414	0.9856
65	0.4467	0.4956	0.5377	0.5862	0.6671	0.7573	0.8475	0.9284	0.9769	1.0190	1.0679
70	0.4708	0.5248	0.5713	0.6248	0.7142	0.8137	0.9133	1.0027	1.0562	1.1027	1.1567
75	0.4966	0.5561	0.6073	0.6663	0.7647	0.8744	0.9841	1.0825	1.1415	1.1926	1.2521

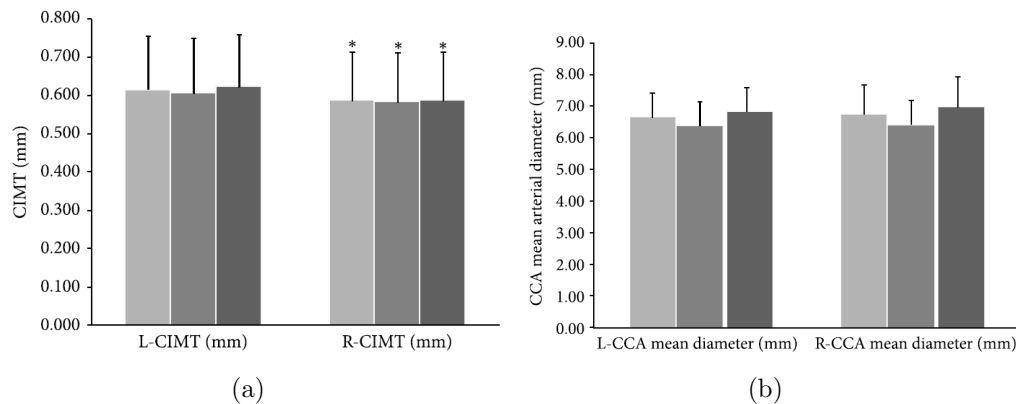


Figura 5.1: (a) cIMT derecho e izquierdo y (b) cLD en varones, mujeres y todos los sujetos. * Diferencia estadísticamente significativa

Apéndice de tablas

Tabla 5.11: Promedio de cIMT (izquierda y derecha) en *mm* para varones sanos.

Edad	1°	2,5°	5°	10°	25°	50°	75°	90°	95°	97,5°	99°
11	0.2854	0.3075	0.3266	0.3485	0.3850	0.4258	0.4666	0.5031	0.5250	0.5440	0.5662
12	0.2867	0.3089	0.3280	0.3500	0.3867	0.4277	0.4686	0.5053	0.5273	0.5464	0.5686
13	0.2881	0.3104	0.3296	0.3517	0.3886	0.4297	0.4708	0.5077	0.5298	0.5490	0.5713
14	0.2896	0.3120	0.3313	0.3535	0.3906	0.4319	0.4732	0.5103	0.5325	0.5518	0.5742
15	0.2913	0.3138	0.3332	0.3555	0.3927	0.4343	0.4758	0.5130	0.5354	0.5547	0.5773
16	0.2930	0.3156	0.3351	0.3576	0.3950	0.4368	0.4785	0.5160	0.5385	0.5579	0.5806
17	0.2948	0.3176	0.3372	0.3598	0.3975	0.4395	0.4815	0.5191	0.5417	0.5613	0.5841
18	0.2968	0.3197	0.3394	0.3622	0.4001	0.4423	0.4846	0.5225	0.5452	0.5649	0.5878
19	0.2989	0.3219	0.3418	0.3646	0.4028	0.4453	0.4879	0.5260	0.5489	0.5687	0.5918
20	0.3011	0.3243	0.3442	0.3673	0.4057	0.4485	0.4913	0.5297	0.5528	0.5727	0.5960
21	0.3033	0.3267	0.3468	0.3700	0.4087	0.4518	0.4950	0.5337	0.5568	0.5770	0.6003
22	0.3058	0.3293	0.3496	0.3729	0.4119	0.4553	0.4988	0.5378	0.5611	0.5814	0.6049
23	0.3083	0.3320	0.3524	0.3760	0.4152	0.4590	0.5028	0.5420	0.5656	0.5860	0.6097
24	0.3109	0.3348	0.3554	0.3791	0.4187	0.4628	0.5070	0.5465	0.5703	0.5908	0.6148
25	0.3136	0.3378	0.3585	0.3824	0.4223	0.4668	0.5113	0.5512	0.5751	0.5959	0.6200
26	0.3165	0.3408	0.3618	0.3859	0.4261	0.4710	0.5158	0.5561	0.5802	0.6011	0.6255
27	0.3195	0.3440	0.3651	0.3894	0.4300	0.4753	0.5205	0.5611	0.5855	0.6066	0.6311
28	0.3225	0.3473	0.3686	0.3932	0.4341	0.4798	0.5254	0.5664	0.5909	0.6122	0.6370
29	0.3257	0.3507	0.3722	0.3970	0.4383	0.4844	0.5305	0.5718	0.5966	0.6181	0.6431
30	0.3290	0.3543	0.3760	0.4010	0.4427	0.4892	0.5357	0.5774	0.6025	0.6242	0.6494
31	0.3324	0.3579	0.3798	0.4051	0.4472	0.4942	0.5411	0.5833	0.6085	0.6304	0.6559
32	0.3360	0.3617	0.3838	0.4093	0.4519	0.4993	0.5467	0.5893	0.6148	0.6369	0.6626
33	0.3396	0.3656	0.3879	0.4137	0.4567	0.5046	0.5525	0.5955	0.6212	0.6436	0.6696
34	0.3434	0.3696	0.3922	0.4182	0.4616	0.5100	0.5584	0.6019	0.6279	0.6505	0.6767
35	0.3472	0.3738	0.3966	0.4229	0.4668	0.5157	0.5646	0.6085	0.6348	0.6576	0.6841
36	0.3512	0.3780	0.4011	0.4277	0.4720	0.5214	0.5709	0.6152	0.6418	0.6649	0.6917
37	0.3553	0.3824	0.4057	0.4326	0.4774	0.5274	0.5774	0.6222	0.6491	0.6724	0.6995

continúa en la página siguiente



continúa desde la página anterior

Edad	1°	2,5°	5°	10°	25°	50°	75°	90°	95°	97,5°	99°
38	0.3595	0.3869	0.4105	0.4376	0.4830	0.5335	0.5840	0.6294	0.6565	0.6801	0.7075
39	0.3638	0.3915	0.4153	0.4428	0.4887	0.5398	0.5909	0.6367	0.6642	0.6880	0.7157
40	0.3682	0.3962	0.4203	0.4481	0.4945	0.5462	0.5979	0.6442	0.6720	0.6961	0.7242
41	0.3727	0.4011	0.4255	0.4536	0.5005	0.5528	0.6051	0.6520	0.6801	0.7045	0.7328
42	0.3774	0.4061	0.4307	0.4592	0.5066	0.5595	0.6124	0.6599	0.6883	0.7130	0.7417
43	0.3821	0.4112	0.4361	0.4649	0.5129	0.5665	0.6200	0.6680	0.6968	0.7218	0.7508
44	0.3870	0.4164	0.4417	0.4708	0.5194	0.5735	0.6277	0.6763	0.7054	0.7307	0.7601
45	0.3920	0.4217	0.4473	0.4768	0.5260	0.5808	0.6356	0.6848	0.7143	0.7398	0.7696
46	0.3971	0.4272	0.4531	0.4829	0.5327	0.5882	0.6437	0.6935	0.7233	0.7492	0.7793
47	0.4023	0.4328	0.4590	0.4892	0.5396	0.5958	0.6519	0.7023	0.7326	0.7588	0.7892
48	0.4076	0.4385	0.4650	0.4956	0.5466	0.6035	0.6604	0.7114	0.7420	0.7685	0.7994
49	0.4130	0.4443	0.4711	0.5021	0.5538	0.6114	0.6690	0.7207	0.7516	0.7785	0.8098
50	0.4186	0.4502	0.4774	0.5088	0.5611	0.6195	0.6778	0.7301	0.7615	0.7887	0.8203
51	0.4242	0.4563	0.4838	0.5156	0.5686	0.6277	0.6868	0.7398	0.7715	0.7991	0.8311
52	0.4300	0.4624	0.4904	0.5225	0.5762	0.6361	0.6959	0.7496	0.7818	0.8097	0.8421
53	0.4359	0.4687	0.4970	0.5296	0.5840	0.6446	0.7052	0.7596	0.7922	0.8205	0.8533
54	0.4419	0.4752	0.5038	0.5368	0.5919	0.6533	0.7147	0.7698	0.8028	0.8315	0.8648
55	0.4480	0.4817	0.5107	0.5442	0.6000	0.6622	0.7244	0.7802	0.8137	0.8427	0.8764
56	0.4542	0.4884	0.5178	0.5517	0.6082	0.6712	0.7343	0.7908	0.8247	0.8541	0.8883
57	0.4605	0.4951	0.5249	0.5593	0.6166	0.6804	0.7443	0.8016	0.8359	0.8657	0.9004
58	0.4669	0.5020	0.5322	0.5670	0.6251	0.6898	0.7545	0.8126	0.8474	0.8775	0.9126
59	0.4735	0.5090	0.5396	0.5749	0.6337	0.6993	0.7649	0.8237	0.8590	0.8896	0.9251
60	0.4801	0.5162	0.5472	0.5829	0.6425	0.7090	0.7755	0.8351	0.8708	0.9018	0.9379
61	0.4869	0.5234	0.5549	0.5911	0.6515	0.7188	0.7862	0.8466	0.8828	0.9143	0.9508
62	0.4938	0.5308	0.5627	0.5994	0.6606	0.7289	0.7971	0.8584	0.8951	0.9269	0.9639
63	0.5008	0.5383	0.5706	0.6078	0.6699	0.7390	0.8082	0.8703	0.9075	0.9398	0.9773
64	0.5079	0.5459	0.5786	0.6163	0.6793	0.7494	0.8195	0.8824	0.9201	0.9528	0.9909
65	0.5151	0.5537	0.5868	0.6250	0.6888	0.7599	0.8309	0.8947	0.9329	0.9661	1.0046
66	0.5224	0.5615	0.5951	0.6339	0.6985	0.7705	0.8426	0.9072	0.9460	0.9796	1.0186
67	0.5299	0.5695	0.6036	0.6428	0.7083	0.7814	0.8544	0.9199	0.9592	0.9932	1.0328
68	0.5374	0.5776	0.6121	0.6519	0.7183	0.7924	0.8664	0.9328	0.9726	1.0071	1.0473
69	0.5451	0.5858	0.6208	0.6612	0.7285	0.8035	0.8785	0.9459	0.9862	1.0212	1.0619
70	0.5529	0.5941	0.6296	0.6705	0.7388	0.8148	0.8909	0.9591	1.0000	1.0355	1.0768
71	0.5608	0.6026	0.6386	0.6800	0.7492	0.8263	0.9034	0.9726	1.0140	1.0500	1.0918
72	0.5688	0.6112	0.6476	0.6897	0.7598	0.8379	0.9161	0.9862	1.0283	1.0647	1.1071
73	0.5769	0.6199	0.6568	0.6994	0.7705	0.8497	0.9290	1.0001	1.0427	1.0796	1.1226
74	0.5851	0.6287	0.6661	0.7093	0.7814	0.8617	0.9420	1.0141	1.0573	1.0947	1.1383
75	0.5935	0.6376	0.6756	0.7194	0.7924	0.8738	0.9553	1.0283	1.0721	1.1101	1.1542
76	0.6019	0.6467	0.6852	0.7296	0.8036	0.8861	0.9687	1.0427	1.0871	1.1256	1.1704
77	0.6105	0.6558	0.6949	0.7399	0.8149	0.8986	0.9822	1.0573	1.1023	1.1413	1.1867
78	0.6191	0.6651	0.7047	0.7503	0.8264	0.9112	0.9960	1.0721	1.1177	1.1573	1.2033
79	0.6279	0.6746	0.7147	0.7609	0.8380	0.9240	1.0099	1.0871	1.1333	1.1734	1.2200
80	0.6368	0.6841	0.7247	0.7716	0.8498	0.9369	1.0241	1.1022	1.1491	1.1898	1.2370
81	0.6458	0.6937	0.7349	0.7825	0.8617	0.9500	1.0384	1.1176	1.1651	1.2063	1.2542

Tabla 5.12: Promedio de cIMT (izquierda y derecha) en mm para mujeres sanas.

Edad	1°	2,5°	5°	10°	25°	50°	75°	90°	95°	97,5°	99°
11	0.3007	0.3186	0.3339	0.3516	0.3811	0.4139	0.4468	0.4763	0.4940	0.5093	0.5272
12	0.3017	0.3197	0.3352	0.3530	0.3827	0.4158	0.4490	0.4787	0.4965	0.5120	0.5299
13	0.3028	0.3210	0.3365	0.3545	0.3845	0.4179	0.4513	0.4813	0.4992	0.5148	0.5329
14	0.3040	0.3223	0.3380	0.3562	0.3864	0.4201	0.4538	0.4840	0.5022	0.5179	0.5362

continúa en la página siguiente



continúa desde la página anterior											
Edad	1°	2,5°	5°	10°	25°	50°	75°	90°	95°	97,5°	99°
15	0.3053	0.3238	0.3396	0.3579	0.3885	0.4225	0.4565	0.4870	0.5053	0.5212	0.5397
16	0.3067	0.3253	0.3413	0.3598	0.3907	0.4250	0.4594	0.4902	0.5087	0.5247	0.5434
17	0.3081	0.3270	0.3432	0.3618	0.3930	0.4277	0.4625	0.4936	0.5123	0.5285	0.5473
18	0.3097	0.3287	0.3451	0.3640	0.3955	0.4306	0.4657	0.4972	0.5161	0.5325	0.5515
19	0.3113	0.3306	0.3471	0.3662	0.3981	0.4336	0.4692	0.5010	0.5201	0.5367	0.5560
20	0.3130	0.3325	0.3493	0.3686	0.4009	0.4368	0.4728	0.5050	0.5244	0.5411	0.5606
21	0.3148	0.3346	0.3516	0.3711	0.4038	0.4402	0.4766	0.5093	0.5288	0.5458	0.5656
22	0.3167	0.3367	0.3539	0.3738	0.4069	0.4437	0.4806	0.5137	0.5335	0.5507	0.5707
23	0.3187	0.3390	0.3564	0.3765	0.4100	0.4474	0.4848	0.5183	0.5384	0.5558	0.5761
24	0.3208	0.3413	0.3590	0.3794	0.4134	0.4513	0.4892	0.5232	0.5435	0.5612	0.5818
25	0.3230	0.3438	0.3617	0.3824	0.4169	0.4553	0.4937	0.5282	0.5489	0.5668	0.5876
26	0.3252	0.3464	0.3645	0.3855	0.4205	0.4595	0.4985	0.5334	0.5544	0.5726	0.5937
27	0.3275	0.3490	0.3675	0.3888	0.4243	0.4638	0.5034	0.5389	0.5602	0.5786	0.6001
28	0.3300	0.3518	0.3705	0.3921	0.4282	0.4683	0.5085	0.5446	0.5662	0.5849	0.6067
29	0.3325	0.3546	0.3737	0.3956	0.4322	0.4730	0.5138	0.5504	0.5724	0.5914	0.6135
30	0.3351	0.3576	0.3769	0.3992	0.4364	0.4779	0.5193	0.5565	0.5788	0.5981	0.6206
31	0.3378	0.3606	0.3803	0.4029	0.4407	0.4829	0.5250	0.5628	0.5854	0.6051	0.6279
32	0.3406	0.3638	0.3838	0.4068	0.4452	0.4880	0.5308	0.5693	0.5923	0.6123	0.6355
33	0.3434	0.3670	0.3874	0.4108	0.4498	0.4934	0.5369	0.5759	0.5994	0.6197	0.6433
34	0.3464	0.3704	0.3911	0.4149	0.4546	0.4989	0.5431	0.5828	0.6067	0.6273	0.6513
35	0.3494	0.3739	0.3949	0.4191	0.4595	0.5045	0.5495	0.5899	0.6142	0.6352	0.6596
36	0.3526	0.3774	0.3988	0.4234	0.4645	0.5103	0.5561	0.5972	0.6219	0.6433	0.6681
37	0.3558	0.3811	0.4028	0.4279	0.4697	0.5163	0.5629	0.6048	0.6298	0.6516	0.6769
38	0.3591	0.3848	0.4070	0.4325	0.4750	0.5225	0.5699	0.6125	0.6380	0.6601	0.6859
39	0.3625	0.3887	0.4112	0.4372	0.4805	0.5288	0.5771	0.6204	0.6464	0.6689	0.6951
40	0.3660	0.3926	0.4156	0.4420	0.4861	0.5353	0.5844	0.6285	0.6550	0.6779	0.7046
41	0.3696	0.3967	0.4200	0.4470	0.4919	0.5419	0.5920	0.6369	0.6638	0.6871	0.7143
42	0.3732	0.4009	0.4246	0.4520	0.4978	0.5487	0.5997	0.6454	0.6728	0.6966	0.7242
43	0.3770	0.4051	0.4293	0.4572	0.5038	0.5557	0.6076	0.6542	0.6821	0.7063	0.7344
44	0.3808	0.4095	0.4341	0.4626	0.5100	0.5628	0.6157	0.6631	0.6915	0.7162	0.7449
45	0.3847	0.4139	0.4390	0.4680	0.5163	0.5701	0.6240	0.6723	0.7012	0.7263	0.7555
46	0.3888	0.4185	0.4441	0.4736	0.5228	0.5776	0.6324	0.6816	0.7111	0.7367	0.7665
47	0.3929	0.4232	0.4492	0.4793	0.5294	0.5852	0.6411	0.6912	0.7212	0.7473	0.7776
48	0.3970	0.4279	0.4545	0.4851	0.5361	0.5930	0.6499	0.7010	0.7316	0.7581	0.7890
49	0.4013	0.4328	0.4598	0.4910	0.5430	0.6010	0.6590	0.7110	0.7421	0.7692	0.8006
50	0.4057	0.4377	0.4653	0.4970	0.5500	0.6091	0.6682	0.7212	0.7529	0.7805	0.8125
51	0.4102	0.4428	0.4709	0.5032	0.5572	0.6174	0.6776	0.7315	0.7639	0.7920	0.8246
52	0.4147	0.4480	0.4766	0.5095	0.5645	0.6258	0.6871	0.7421	0.7751	0.8037	0.8370
53	0.4193	0.4532	0.4824	0.5159	0.5720	0.6344	0.6969	0.7530	0.7865	0.8157	0.8496
54	0.4241	0.4586	0.4883	0.5225	0.5796	0.6432	0.7069	0.7640	0.7982	0.8279	0.8624
55	0.4289	0.4640	0.4943	0.5292	0.5873	0.6522	0.7170	0.7752	0.8101	0.8403	0.8755
56	0.4338	0.4696	0.5004	0.5359	0.5952	0.6613	0.7273	0.7866	0.8221	0.8530	0.8888
57	0.4387	0.4753	0.5067	0.5429	0.6032	0.6705	0.7378	0.7982	0.8344	0.8658	0.9023
58	0.4438	0.4810	0.5130	0.5499	0.6114	0.6800	0.7485	0.8101	0.8469	0.8789	0.9161
59	0.4490	0.4869	0.5195	0.5570	0.6197	0.6896	0.7594	0.8221	0.8597	0.8923	0.9302
60	0.4542	0.4928	0.5260	0.5643	0.6282	0.6993	0.7705	0.8344	0.8726	0.9058	0.9444
61	0.4596	0.4989	0.5327	0.5717	0.6368	0.7093	0.7818	0.8468	0.8858	0.9196	0.9589
62	0.4650	0.5051	0.5395	0.5792	0.6455	0.7194	0.7932	0.8595	0.8992	0.9336	0.9737
63	0.4705	0.5113	0.5464	0.5869	0.6544	0.7296	0.8048	0.8723	0.9128	0.9479	0.9887
64	0.4761	0.5177	0.5534	0.5946	0.6634	0.7400	0.8167	0.8854	0.9266	0.9624	1.0039
65	0.4818	0.5241	0.5606	0.6025	0.6726	0.7506	0.8287	0.8987	0.9407	0.9771	1.0194
66	0.4876	0.5307	0.5678	0.6105	0.6819	0.7614	0.8408	0.9122	0.9549	0.9920	1.0351
67	0.4935	0.5374	0.5751	0.6187	0.6913	0.7723	0.8532	0.9258	0.9694	1.0071	1.0511
68	0.4994	0.5441	0.5826	0.6269	0.7009	0.7833	0.8658	0.9397	0.9841	1.0225	1.0672
69	0.5055	0.5510	0.5902	0.6353	0.7106	0.7946	0.8785	0.9538	0.9990	1.0381	1.0837
70	0.5116	0.5580	0.5978	0.6438	0.7205	0.8060	0.8915	0.9681	1.0141	1.0540	1.1003
71	0.5178	0.5650	0.6056	0.6524	0.7305	0.8175	0.9046	0.9827	1.0295	1.0701	1.1173

continúa en la página siguiente



continúa desde la página anterior

Edad	1°	2,5°	5°	10°	25°	50°	75°	90°	95°	97,5°	99°
72	0.5241	0.5722	0.6135	0.6612	0.7407	0.8293	0.9179	0.9974	1.0450	1.0864	1.1344
73	0.5305	0.5795	0.6215	0.6700	0.7510	0.8412	0.9314	1.0123	1.0608	1.1029	1.1518
74	0.5370	0.5868	0.6297	0.6790	0.7614	0.8532	0.9450	1.0274	1.0768	1.1196	1.1694
75	0.5436	0.5943	0.6379	0.6881	0.7720	0.8654	0.9589	1.0428	1.0930	1.1366	1.1873
76	0.5503	0.6019	0.6462	0.6974	0.7827	0.8778	0.9730	1.0583	1.1094	1.1538	1.2054
77	0.5570	0.6095	0.6547	0.7067	0.7936	0.8904	0.9872	1.0740	1.1261	1.1713	1.2238
78	0.5639	0.6173	0.6632	0.7162	0.8046	0.9031	1.0016	1.0900	1.1430	1.1889	1.2423

Tabla 5.13: Percentiles de cIMT derecha en *mm* para varones sanos.

Edad	1°	2,5°	5°	10°	25°	50°	75°	90°	95°	97,5°	99°
20	0.2929	0.3206	0.3445	0.3720	0.4178	0.4689	0.5201	0.5659	0.5934	0.6172	0.6450
21	0.2942	0.3222	0.3462	0.3739	0.4201	0.4717	0.5232	0.5694	0.5971	0.6212	0.6491
22	0.2956	0.3238	0.3480	0.3759	0.4226	0.4745	0.5265	0.5731	0.6011	0.6253	0.6535
23	0.2970	0.3254	0.3499	0.3781	0.4251	0.4775	0.5299	0.5770	0.6052	0.6296	0.6581
24	0.2985	0.3272	0.3518	0.3803	0.4278	0.4807	0.5335	0.5810	0.6095	0.6341	0.6628
25	0.3000	0.3290	0.3539	0.3826	0.4305	0.4839	0.5373	0.5852	0.6139	0.6388	0.6678
26	0.3016	0.3309	0.3560	0.3850	0.4334	0.4873	0.5412	0.5896	0.6186	0.6437	0.6730
27	0.3033	0.3328	0.3582	0.3875	0.4364	0.4908	0.5453	0.5941	0.6234	0.6488	0.6783
28	0.3050	0.3349	0.3605	0.3901	0.4395	0.4945	0.5495	0.5988	0.6284	0.6541	0.6839
29	0.3068	0.3370	0.3629	0.3928	0.4427	0.4983	0.5539	0.6037	0.6336	0.6596	0.6897
30	0.3087	0.3392	0.3654	0.3956	0.4460	0.5022	0.5584	0.6088	0.6390	0.6652	0.6957
31	0.3106	0.3414	0.3679	0.3985	0.4495	0.5063	0.5631	0.6140	0.6446	0.6711	0.7019
32	0.3126	0.3438	0.3706	0.4015	0.4530	0.5105	0.5679	0.6194	0.6503	0.6771	0.7083
33	0.3147	0.3462	0.3733	0.4045	0.4567	0.5148	0.5729	0.6250	0.6563	0.6834	0.7149
34	0.3168	0.3487	0.3761	0.4077	0.4605	0.5192	0.5780	0.6308	0.6624	0.6898	0.7217
35	0.3190	0.3512	0.3790	0.4110	0.4643	0.5238	0.5833	0.6367	0.6687	0.6964	0.7287
36	0.3212	0.3539	0.3820	0.4143	0.4683	0.5285	0.5887	0.6428	0.6751	0.7032	0.7359
37	0.3235	0.3566	0.3850	0.4178	0.4725	0.5334	0.5943	0.6490	0.6818	0.7102	0.7433
38	0.3259	0.3594	0.3881	0.4213	0.4767	0.5384	0.6001	0.6554	0.6886	0.7174	0.7509
39	0.3283	0.3622	0.3914	0.4250	0.4810	0.5435	0.6060	0.6621	0.6957	0.7248	0.7587
40	0.3308	0.3651	0.3947	0.4287	0.4855	0.5488	0.6120	0.6688	0.7029	0.7324	0.7667
41	0.3334	0.3681	0.3981	0.4325	0.4900	0.5542	0.6183	0.6758	0.7103	0.7402	0.7749
42	0.3360	0.3712	0.4015	0.4365	0.4947	0.5597	0.6246	0.6829	0.7178	0.7481	0.7833
43	0.3387	0.3744	0.4051	0.4405	0.4995	0.5653	0.6311	0.6902	0.7256	0.7563	0.7920
44	0.3414	0.3776	0.4087	0.4446	0.5044	0.5711	0.6378	0.6976	0.7335	0.7646	0.8008
45	0.3442	0.3809	0.4124	0.4488	0.5094	0.5770	0.6446	0.7053	0.7416	0.7732	0.8098
46	0.3471	0.3843	0.4162	0.4531	0.5146	0.5831	0.6516	0.7131	0.7499	0.7819	0.8191
47	0.3501	0.3877	0.4201	0.4575	0.5198	0.5893	0.6587	0.7211	0.7584	0.7908	0.8285
48	0.3531	0.3913	0.4241	0.4620	0.5252	0.5956	0.6660	0.7292	0.7671	0.7999	0.8381
49	0.3561	0.3948	0.4282	0.4666	0.5306	0.6020	0.6735	0.7375	0.7759	0.8092	0.8480
50	0.3592	0.3985	0.4323	0.4712	0.5362	0.6086	0.6810	0.7460	0.7850	0.8187	0.8580
51	0.3624	0.4023	0.4365	0.4760	0.5419	0.6153	0.6888	0.7547	0.7942	0.8284	0.8683
52	0.3657	0.4061	0.4408	0.4809	0.5477	0.6222	0.6967	0.7635	0.8036	0.8383	0.8787
53	0.3690	0.4100	0.4452	0.4859	0.5536	0.6292	0.7047	0.7725	0.8131	0.8484	0.8894
54	0.3724	0.4139	0.4497	0.4909	0.5597	0.6363	0.7129	0.7817	0.8229	0.8587	0.9002
55	0.3758	0.4180	0.4543	0.4961	0.5658	0.6436	0.7213	0.7910	0.8329	0.8691	0.9113
56	0.3793	0.4221	0.4589	0.5013	0.5721	0.6509	0.7298	0.8006	0.8430	0.8798	0.9225
57	0.3829	0.4263	0.4636	0.5067	0.5784	0.6585	0.7385	0.8103	0.8533	0.8906	0.9340
58	0.3865	0.4306	0.4684	0.5121	0.5849	0.6661	0.7473	0.8201	0.8638	0.9016	0.9457
59	0.3902	0.4349	0.4733	0.5176	0.5915	0.6739	0.7562	0.8301	0.8744	0.9129	0.9575
60	0.3940	0.4393	0.4783	0.5232	0.5982	0.6818	0.7654	0.8404	0.8853	0.9243	0.9696

continúa en la página siguiente



continúa desde la página anterior

Edad	1°	2,5°	5°	10°	25°	50°	75°	90°	95°	97,5°	99°
61	0.3978	0.4438	0.4834	0.5290	0.6050	0.6898	0.7746	0.8507	0.8963	0.9359	0.9819
62	0.4017	0.4484	0.4885	0.5348	0.6120	0.6980	0.7841	0.8613	0.9076	0.9477	0.9944
63	0.4056	0.4530	0.4937	0.5407	0.6190	0.7063	0.7937	0.8720	0.9190	0.9597	1.0071
64	0.4096	0.4577	0.4990	0.5467	0.6262	0.7148	0.8034	0.8829	0.9305	0.9719	1.0199
65	0.4137	0.4625	0.5044	0.5528	0.6335	0.7234	0.8133	0.8940	0.9423	0.9843	1.0330
66	0.4179	0.4673	0.5099	0.5590	0.6408	0.7321	0.8233	0.9052	0.9543	0.9968	1.0463
67	0.4221	0.4723	0.5155	0.5653	0.6483	0.7409	0.8335	0.9166	0.9664	1.0096	1.0598
68	0.4263	0.4773	0.5211	0.5717	0.6560	0.7499	0.8439	0.9282	0.9787	1.0225	1.0735
69	0.4307	0.4824	0.5268	0.5781	0.6637	0.7590	0.8544	0.9399	0.9912	1.0357	1.0874
70	0.4350	0.4875	0.5327	0.5847	0.6715	0.7683	0.8650	0.9518	1.0039	1.0490	1.1015
71	0.4395	0.4928	0.5386	0.5914	0.6795	0.7777	0.8758	0.9639	1.0167	1.0625	1.1158
72	0.4440	0.4981	0.5445	0.5981	0.6875	0.7872	0.8868	0.9762	1.0298	1.0763	1.1303
73	0.4486	0.5034	0.5506	0.6050	0.6957	0.7968	0.8979	0.9886	1.0430	1.0902	1.1450

Tabla 5.14: Percentiles de cIMT derecha en *mm* para mujeres sanas.

Edad	1°	2,5°	5°	10°	25°	50°	75°	90°	95°	97,5°	99°
23	0.3150	0.3360	0.3540	0.3748	0.4095	0.4482	0.4869	0.5216	0.5424	0.5604	0.5814
24	0.3167	0.3380	0.3564	0.3775	0.4128	0.4521	0.4914	0.5267	0.5479	0.5662	0.5876
25	0.3184	0.3401	0.3588	0.3803	0.4162	0.4562	0.4962	0.5321	0.5536	0.5723	0.5940
26	0.3203	0.3423	0.3613	0.3832	0.4198	0.4605	0.5012	0.5377	0.5596	0.5786	0.6007
27	0.3221	0.3446	0.3640	0.3863	0.4235	0.4649	0.5064	0.5436	0.5659	0.5852	0.6077
28	0.3241	0.3470	0.3667	0.3894	0.4273	0.4695	0.5117	0.5496	0.5723	0.5920	0.6149
29	0.3261	0.3495	0.3695	0.3927	0.4313	0.4743	0.5173	0.5559	0.5790	0.5991	0.6224
30	0.3282	0.3520	0.3725	0.3960	0.4354	0.4792	0.5231	0.5624	0.5860	0.6064	0.6302
31	0.3304	0.3546	0.3755	0.3995	0.4396	0.4843	0.5290	0.5691	0.5931	0.6140	0.6382
32	0.3327	0.3574	0.3786	0.4031	0.4440	0.4896	0.5352	0.5760	0.6005	0.6218	0.6465
33	0.3350	0.3602	0.3819	0.4069	0.4485	0.4950	0.5415	0.5832	0.6082	0.6299	0.6551
34	0.3374	0.3631	0.3852	0.4107	0.4532	0.5006	0.5480	0.5906	0.6161	0.6382	0.6639
35	0.3398	0.3661	0.3886	0.4146	0.4580	0.5064	0.5548	0.5982	0.6242	0.6467	0.6730
36	0.3423	0.3691	0.3921	0.4187	0.4630	0.5123	0.5617	0.6060	0.6325	0.6556	0.6823
37	0.3449	0.3723	0.3958	0.4229	0.4681	0.5184	0.5688	0.6140	0.6411	0.6646	0.6919
38	0.3476	0.3755	0.3995	0.4272	0.4733	0.5247	0.5761	0.6223	0.6499	0.6739	0.7018
39	0.3504	0.3788	0.4033	0.4316	0.4787	0.5312	0.5836	0.6307	0.6590	0.6835	0.7119
40	0.3532	0.3823	0.4073	0.4361	0.4842	0.5378	0.5914	0.6394	0.6683	0.6933	0.7223
41	0.3561	0.3857	0.4113	0.4407	0.4898	0.5445	0.5993	0.6484	0.6778	0.7033	0.7330
42	0.3590	0.3893	0.4154	0.4455	0.4956	0.5515	0.6074	0.6575	0.6875	0.7136	0.7439
43	0.3621	0.3930	0.4196	0.4503	0.5015	0.5586	0.6157	0.6669	0.6975	0.7242	0.7551
44	0.3652	0.3968	0.4240	0.4553	0.5076	0.5659	0.6241	0.6764	0.7078	0.7350	0.7666
45	0.3683	0.4006	0.4284	0.4604	0.5138	0.5733	0.6328	0.6862	0.7182	0.7460	0.7783
46	0.3716	0.4045	0.4329	0.4656	0.5201	0.5809	0.6417	0.6962	0.7289	0.7573	0.7903
47	0.3749	0.4086	0.4375	0.4709	0.5266	0.5887	0.6508	0.7065	0.7399	0.7688	0.8025
48	0.3783	0.4127	0.4422	0.4763	0.5332	0.5966	0.6600	0.7169	0.7510	0.7806	0.8150
49	0.3817	0.4169	0.4471	0.4819	0.5400	0.6047	0.6695	0.7276	0.7624	0.7926	0.8278
50	0.3853	0.4211	0.4520	0.4876	0.5469	0.6130	0.6792	0.7385	0.7741	0.8049	0.8408
51	0.3889	0.4255	0.4570	0.4933	0.5539	0.6215	0.6890	0.7496	0.7860	0.8175	0.8541
52	0.3925	0.4299	0.4621	0.4992	0.5611	0.6301	0.6991	0.7610	0.7981	0.8302	0.8677
53	0.3963	0.4345	0.4673	0.5052	0.5684	0.6389	0.7093	0.7725	0.8104	0.8433	0.8815
54	0.4001	0.4391	0.4727	0.5113	0.5759	0.6478	0.7198	0.7843	0.8230	0.8565	0.8956
55	0.4040	0.4438	0.4781	0.5176	0.5835	0.6569	0.7304	0.7963	0.8358	0.8701	0.9099
56	0.4079	0.4486	0.4836	0.5239	0.5912	0.6662	0.7412	0.8085	0.8489	0.8838	0.9245
57	0.4119	0.4535	0.4892	0.5304	0.5991	0.6757	0.7522	0.8210	0.8621	0.8979	0.9394

continúa en la página siguiente



continúa desde la página anterior

Edad	1°	2,5°	5°	10°	25°	50°	75°	90°	95°	97,5°	99°
58	0.4160	0.4584	0.4949	0.5370	0.6071	0.6853	0.7635	0.8336	0.8757	0.9121	0.9545
59	0.4202	0.4635	0.5007	0.5437	0.6153	0.6951	0.7749	0.8465	0.8894	0.9266	0.9699
60	0.4245	0.4686	0.5066	0.5505	0.6236	0.7050	0.7865	0.8596	0.9034	0.9414	0.9856
61	0.4288	0.4739	0.5127	0.5574	0.6320	0.7151	0.7983	0.8729	0.9176	0.9564	1.0015
62	0.4332	0.4792	0.5188	0.5644	0.6406	0.7254	0.8103	0.8864	0.9321	0.9717	1.0177
63	0.4376	0.4846	0.5250	0.5716	0.6493	0.7359	0.8225	0.9002	0.9468	0.9872	1.0342
64	0.4421	0.4901	0.5313	0.5788	0.6581	0.7465	0.8349	0.9142	0.9617	1.0029	1.0509
65	0.4467	0.4956	0.5377	0.5862	0.6671	0.7573	0.8475	0.9284	0.9769	1.0190	1.0679
66	0.4514	0.5013	0.5442	0.5937	0.6762	0.7683	0.8603	0.9428	0.9923	1.0352	1.0851
67	0.4561	0.5070	0.5508	0.6013	0.6855	0.7794	0.8732	0.9574	1.0079	1.0517	1.1026
68	0.4610	0.5129	0.5575	0.6090	0.6949	0.7907	0.8864	0.9723	1.0238	1.0685	1.1204
69	0.4658	0.5188	0.5643	0.6169	0.7045	0.8021	0.8998	0.9874	1.0399	1.0855	1.1384
70	0.4708	0.5248	0.5713	0.6248	0.7142	0.8137	0.9133	1.0027	1.0562	1.1027	1.1567
71	0.4758	0.5309	0.5783	0.6329	0.7240	0.8255	0.9271	1.0182	1.0728	1.1202	1.1753
72	0.4809	0.5371	0.5854	0.6411	0.7340	0.8375	0.9410	1.0339	1.0896	1.1379	1.1941
73	0.4861	0.5433	0.5926	0.6494	0.7441	0.8496	0.9552	1.0499	1.1067	1.1559	1.2132
74	0.4913	0.5497	0.5999	0.6578	0.7543	0.8619	0.9695	1.0661	1.1240	1.1742	1.2325
75	0.4966	0.5561	0.6073	0.6663	0.7647	0.8744	0.9841	1.0825	1.1415	1.1926	1.2521
76	0.5020	0.5626	0.6148	0.6749	0.7752	0.8870	0.9988	1.0991	1.1592	1.2114	1.2720
77	0.5075	0.5693	0.6224	0.6837	0.7859	0.8998	1.0137	1.1159	1.1772	1.2304	1.2922
78	0.5130	0.5759	0.6301	0.6925	0.7967	0.9128	1.0289	1.1330	1.1954	1.2496	1.3126

Tabla 5.15: Percentiles de cIMT izquierda en mm para varones sanos.

Edad	1°	2,5°	5°	10°	25°	50°	75°	90°	95°	97,5°	99°
20	0.3292	0.3533	0.3740	0.3979	0.4378	0.4822	0.5267	0.5665	0.5904	0.6112	0.6353
21	0.3301	0.3545	0.3756	0.3998	0.4403	0.4854	0.5306	0.5710	0.5953	0.6163	0.6408
22	0.3310	0.3558	0.3772	0.4019	0.4430	0.4888	0.5346	0.5758	0.6004	0.6218	0.6466
23	0.3320	0.3572	0.3789	0.4040	0.4458	0.4923	0.5389	0.5807	0.6057	0.6275	0.6527
24	0.3330	0.3587	0.3807	0.4062	0.4487	0.4960	0.5434	0.5859	0.6113	0.6334	0.6591
25	0.3340	0.3601	0.3826	0.4085	0.4517	0.4999	0.5480	0.5912	0.6171	0.6396	0.6657
26	0.3351	0.3617	0.3846	0.4109	0.4549	0.5039	0.5529	0.5969	0.6232	0.6461	0.6726
27	0.3363	0.3633	0.3866	0.4134	0.4582	0.5080	0.5579	0.6027	0.6295	0.6528	0.6798
28	0.3375	0.3650	0.3887	0.4160	0.4616	0.5124	0.5631	0.6087	0.6360	0.6597	0.6873
29	0.3387	0.3667	0.3909	0.4187	0.4651	0.5168	0.5686	0.6150	0.6428	0.6669	0.6950
30	0.3400	0.3685	0.3931	0.4215	0.4688	0.5215	0.5742	0.6215	0.6498	0.6744	0.7030
31	0.3413	0.3704	0.3955	0.4244	0.4725	0.5263	0.5800	0.6282	0.6570	0.6821	0.7112
32	0.3426	0.3723	0.3979	0.4273	0.4765	0.5312	0.5860	0.6351	0.6645	0.6901	0.7198
33	0.3440	0.3743	0.4004	0.4304	0.4805	0.5363	0.5921	0.6422	0.6722	0.6983	0.7286
34	0.3455	0.3764	0.4029	0.4336	0.4846	0.5416	0.5985	0.6496	0.6802	0.7068	0.7376
35	0.3470	0.3785	0.4056	0.4368	0.4889	0.5470	0.6051	0.6572	0.6884	0.7155	0.7470
36	0.3485	0.3806	0.4083	0.4402	0.4933	0.5526	0.6118	0.6650	0.6968	0.7245	0.7566
37	0.3501	0.3829	0.4111	0.4436	0.4978	0.5583	0.6187	0.6730	0.7055	0.7337	0.7665
38	0.3517	0.3852	0.4139	0.4471	0.5025	0.5642	0.6259	0.6812	0.7144	0.7432	0.7766
39	0.3534	0.3875	0.4169	0.4508	0.5073	0.5702	0.6332	0.6897	0.7235	0.7529	0.7871
40	0.3551	0.3899	0.4199	0.4545	0.5122	0.5764	0.6407	0.6984	0.7329	0.7629	0.7978
41	0.3568	0.3924	0.4230	0.4583	0.5172	0.5828	0.6484	0.7073	0.7425	0.7732	0.8087
42	0.3586	0.3949	0.4262	0.4622	0.5223	0.5893	0.6563	0.7164	0.7524	0.7837	0.8200
43	0.3604	0.3975	0.4294	0.4662	0.5276	0.5960	0.6644	0.7257	0.7625	0.7944	0.8315
44	0.3623	0.4002	0.4328	0.4703	0.5330	0.6028	0.6726	0.7353	0.7728	0.8054	0.8433
45	0.3642	0.4029	0.4362	0.4745	0.5385	0.6098	0.6811	0.7451	0.7834	0.8167	0.8553
46	0.3662	0.4057	0.4397	0.4788	0.5441	0.6169	0.6897	0.7550	0.7942	0.8282	0.8677

continúa en la página siguiente



continúa desde la página anterior

Edad	1°	2,5°	5°	10°	25°	50°	75°	90°	95°	97,5°	99°
47	0.3682	0.4085	0.4432	0.4832	0.5499	0.6242	0.6986	0.7653	0.8052	0.8399	0.8802
48	0.3703	0.4114	0.4469	0.4877	0.5558	0.6317	0.7076	0.7757	0.8165	0.8519	0.8931
49	0.3724	0.4144	0.4506	0.4923	0.5618	0.6393	0.7168	0.7864	0.8280	0.8642	0.9062
50	0.3745	0.4174	0.4544	0.4969	0.5679	0.6471	0.7262	0.7972	0.8398	0.8767	0.9197
51	0.3767	0.4205	0.4582	0.5017	0.5742	0.6550	0.7358	0.8083	0.8518	0.8895	0.9333
52	0.3789	0.4237	0.4622	0.5065	0.5806	0.6631	0.7456	0.8196	0.8640	0.9025	0.9473
53	0.3812	0.4269	0.4662	0.5115	0.5871	0.6713	0.7556	0.8312	0.8765	0.9158	0.9615
54	0.3835	0.4301	0.4703	0.5165	0.5937	0.6797	0.7658	0.8429	0.8892	0.9293	0.9760
55	0.3858	0.4335	0.4744	0.5217	0.6005	0.6883	0.7761	0.8549	0.9021	0.9431	0.9908
56	0.3882	0.4369	0.4787	0.5269	0.6073	0.6970	0.7867	0.8671	0.9153	0.9572	1.0058
57	0.3907	0.4403	0.4830	0.5322	0.6144	0.7059	0.7974	0.8795	0.9287	0.9714	1.0211
58	0.3932	0.4438	0.4874	0.5377	0.6215	0.7149	0.8083	0.8922	0.9424	0.9860	1.0367
59	0.3957	0.4474	0.4919	0.5432	0.6287	0.7241	0.8195	0.9050	0.9563	1.0008	1.0525
60	0.3982	0.4510	0.4964	0.5488	0.6361	0.7334	0.8308	0.9181	0.9704	1.0158	1.0686
61	0.4009	0.4547	0.5011	0.5545	0.6436	0.7429	0.8423	0.9314	0.9848	1.0311	1.0850
62	0.4035	0.4585	0.5058	0.5603	0.6512	0.7526	0.8539	0.9449	0.9994	1.0467	1.1017
63	0.4062	0.4623	0.5106	0.5662	0.6590	0.7624	0.8658	0.9586	1.0142	1.0625	1.1186
64	0.4090	0.4662	0.5154	0.5722	0.6668	0.7724	0.8779	0.9726	1.0293	1.0786	1.1358
65	0.4117	0.4701	0.5204	0.5783	0.6748	0.7825	0.8902	0.9867	1.0446	1.0949	1.1533
66	0.4146	0.4741	0.5254	0.5844	0.6830	0.7928	0.9026	1.0011	1.0602	1.1114	1.1710
67	0.4174	0.4782	0.5305	0.5907	0.6912	0.8032	0.9152	1.0157	1.0760	1.1283	1.1890
68	0.4204	0.4823	0.5356	0.5971	0.6996	0.8138	0.9281	1.0306	1.0920	1.1453	1.2073
69	0.4233	0.4865	0.5409	0.6035	0.7081	0.8246	0.9411	1.0456	1.1083	1.1626	1.2258
70	0.4263	0.4908	0.5462	0.6101	0.7167	0.8355	0.9543	1.0609	1.1248	1.1802	1.2447
71	0.4294	0.4951	0.5516	0.6167	0.7254	0.8466	0.9677	1.0764	1.1415	1.1981	1.2638
72	0.4324	0.4994	0.5570	0.6235	0.7343	0.8578	0.9813	1.0921	1.1585	1.2161	1.2831
73	0.4356	0.5039	0.5626	0.6303	0.7433	0.8692	0.9951	1.1080	1.1757	1.2345	1.3028

Tabla 5.16: Percentiles de cIMT izquierda en *mm* para mujeres sanas.

Edad	1°	2,5°	5°	10°	25°	50°	75°	90°	95°	97,5°	99°
23	0.3021	0.3260	0.3466	0.3704	0.4100	0.4542	0.4984	0.5380	0.5618	0.5824	0.6064
24	0.3041	0.3285	0.3494	0.3735	0.4138	0.4586	0.5035	0.5437	0.5679	0.5888	0.6131
25	0.3063	0.3310	0.3523	0.3768	0.4177	0.4632	0.5088	0.5496	0.5741	0.5954	0.6201
26	0.3086	0.3337	0.3553	0.3802	0.4217	0.4680	0.5143	0.5558	0.5807	0.6023	0.6274
27	0.3110	0.3365	0.3584	0.3837	0.4259	0.4730	0.5200	0.5622	0.5875	0.6095	0.6350
28	0.3134	0.3394	0.3617	0.3874	0.4303	0.4781	0.5259	0.5689	0.5946	0.6169	0.6428
29	0.3160	0.3423	0.3650	0.3912	0.4348	0.4835	0.5321	0.5757	0.6019	0.6246	0.6510
30	0.3186	0.3454	0.3685	0.3951	0.4395	0.4890	0.5385	0.5829	0.6095	0.6326	0.6594
31	0.3213	0.3486	0.3721	0.3992	0.4444	0.4947	0.5451	0.5902	0.6173	0.6408	0.6681
32	0.3241	0.3519	0.3758	0.4034	0.4494	0.5006	0.5519	0.5978	0.6254	0.6493	0.6771
33	0.3270	0.3553	0.3796	0.4077	0.4545	0.5067	0.5589	0.6057	0.6338	0.6581	0.6864
34	0.3300	0.3588	0.3836	0.4122	0.4598	0.5130	0.5661	0.6138	0.6424	0.6671	0.6960
35	0.3331	0.3624	0.3877	0.4168	0.4653	0.5194	0.5736	0.6221	0.6512	0.6765	0.7058
36	0.3362	0.3661	0.3918	0.4215	0.4710	0.5261	0.5812	0.6307	0.6603	0.6861	0.7160
37	0.3395	0.3699	0.3961	0.4264	0.4768	0.5329	0.5891	0.6395	0.6697	0.6959	0.7264
38	0.3428	0.3739	0.4006	0.4314	0.4827	0.5400	0.5972	0.6486	0.6794	0.7061	0.7371
39	0.3462	0.3779	0.4051	0.4365	0.4888	0.5472	0.6055	0.6579	0.6892	0.7165	0.7481
40	0.3498	0.3820	0.4098	0.4418	0.4951	0.5546	0.6141	0.6674	0.6994	0.7271	0.7594
41	0.3534	0.3863	0.4145	0.4472	0.5015	0.5622	0.6228	0.6772	0.7098	0.7381	0.7710
42	0.3571	0.3906	0.4194	0.4527	0.5081	0.5700	0.6318	0.6872	0.7205	0.7493	0.7828
43	0.3609	0.3950	0.4244	0.4583	0.5149	0.5779	0.6409	0.6975	0.7314	0.7608	0.7950

continúa en la página siguiente



continúa desde la página anterior

Edad	1°	2,5°	5°	10°	25°	50°	75°	90°	95°	97,5°	99°
44	0.3647	0.3996	0.4296	0.4641	0.5218	0.5861	0.6503	0.7080	0.7426	0.7725	0.8074
45	0.3687	0.4043	0.4348	0.4701	0.5289	0.5944	0.6599	0.7187	0.7540	0.7846	0.8201
46	0.3728	0.4090	0.4402	0.4761	0.5361	0.6029	0.6698	0.7297	0.7657	0.7969	0.8331
47	0.3769	0.4139	0.4457	0.4823	0.5435	0.6117	0.6798	0.7410	0.7776	0.8094	0.8464
48	0.3811	0.4188	0.4513	0.4887	0.5510	0.6206	0.6901	0.7524	0.7898	0.8223	0.8600
49	0.3855	0.4239	0.4570	0.4951	0.5587	0.6296	0.7005	0.7642	0.8023	0.8354	0.8738
50	0.3899	0.4291	0.4628	0.5017	0.5666	0.6389	0.7112	0.7761	0.8150	0.8488	0.8880
51	0.3944	0.4344	0.4688	0.5084	0.5746	0.6484	0.7221	0.7883	0.8280	0.8624	0.9024
52	0.3990	0.4398	0.4749	0.5153	0.5828	0.6580	0.7333	0.8008	0.8412	0.8763	0.9171
53	0.4036	0.4452	0.4810	0.5223	0.5911	0.6679	0.7446	0.8134	0.8547	0.8905	0.9321
54	0.4084	0.4508	0.4873	0.5294	0.5996	0.6779	0.7562	0.8264	0.8685	0.9050	0.9474
55	0.4133	0.4565	0.4938	0.5367	0.6083	0.6881	0.7679	0.8395	0.8825	0.9197	0.9630
56	0.4182	0.4623	0.5003	0.5441	0.6171	0.6985	0.7799	0.8529	0.8967	0.9347	0.9788
57	0.4232	0.4683	0.5070	0.5516	0.6261	0.7091	0.7921	0.8666	0.9112	0.9500	0.9950
58	0.4284	0.4743	0.5138	0.5593	0.6352	0.7199	0.8045	0.8805	0.9260	0.9655	1.0114
59	0.4336	0.4804	0.5207	0.5671	0.6445	0.7308	0.8172	0.8946	0.9410	0.9813	1.0281
60	0.4389	0.4866	0.5277	0.5750	0.6540	0.7420	0.8300	0.9090	0.9563	0.9974	1.0451
61	0.4443	0.4929	0.5348	0.5831	0.6636	0.7533	0.8431	0.9236	0.9719	1.0137	1.0624
62	0.4497	0.4994	0.5421	0.5913	0.6734	0.7649	0.8564	0.9385	0.9877	1.0304	1.0800
63	0.4553	0.5059	0.5494	0.5996	0.6833	0.7766	0.8699	0.9536	1.0037	1.0472	1.0978
64	0.4610	0.5126	0.5569	0.6081	0.6934	0.7885	0.8836	0.9689	1.0200	1.0644	1.1160
65	0.4667	0.5193	0.5645	0.6167	0.7036	0.8006	0.8975	0.9845	1.0366	1.0818	1.1344
66	0.4726	0.5261	0.5722	0.6254	0.7140	0.8128	0.9117	1.0003	1.0534	1.0995	1.1531
67	0.4785	0.5331	0.5801	0.6342	0.7246	0.8253	0.9260	1.0164	1.0705	1.1175	1.1721
68	0.4845	0.5402	0.5880	0.6432	0.7353	0.8380	0.9406	1.0327	1.0879	1.1358	1.1914
69	0.4906	0.5473	0.5961	0.6524	0.7462	0.8508	0.9554	1.0492	1.1055	1.1543	1.2110
70	0.4968	0.5546	0.6043	0.6616	0.7572	0.8638	0.9704	1.0660	1.1233	1.1730	1.2308
71	0.5031	0.5620	0.6126	0.6710	0.7684	0.8770	0.9856	1.0830	1.1414	1.1921	1.2510
72	0.5094	0.5694	0.6211	0.6806	0.7798	0.8904	1.0011	1.1003	1.1598	1.2114	1.2714
73	0.5159	0.5770	0.6296	0.6902	0.7913	0.9040	1.0167	1.1178	1.1784	1.2310	1.2921
74	0.5225	0.5847	0.6383	0.7000	0.8030	0.9178	1.0326	1.1356	1.1973	1.2509	1.3131
75	0.5291	0.5925	0.6471	0.7099	0.8148	0.9318	1.0487	1.1536	1.2165	1.2710	1.3344
76	0.5358	0.6004	0.6560	0.7200	0.8268	0.9459	1.0650	1.1718	1.2359	1.2914	1.3560
77	0.5426	0.6084	0.6650	0.7302	0.8390	0.9602	1.0815	1.1903	1.2555	1.3121	1.3779
78	0.5495	0.6165	0.6741	0.7405	0.8513	0.9748	1.0982	1.2090	1.2754	1.3330	1.4000

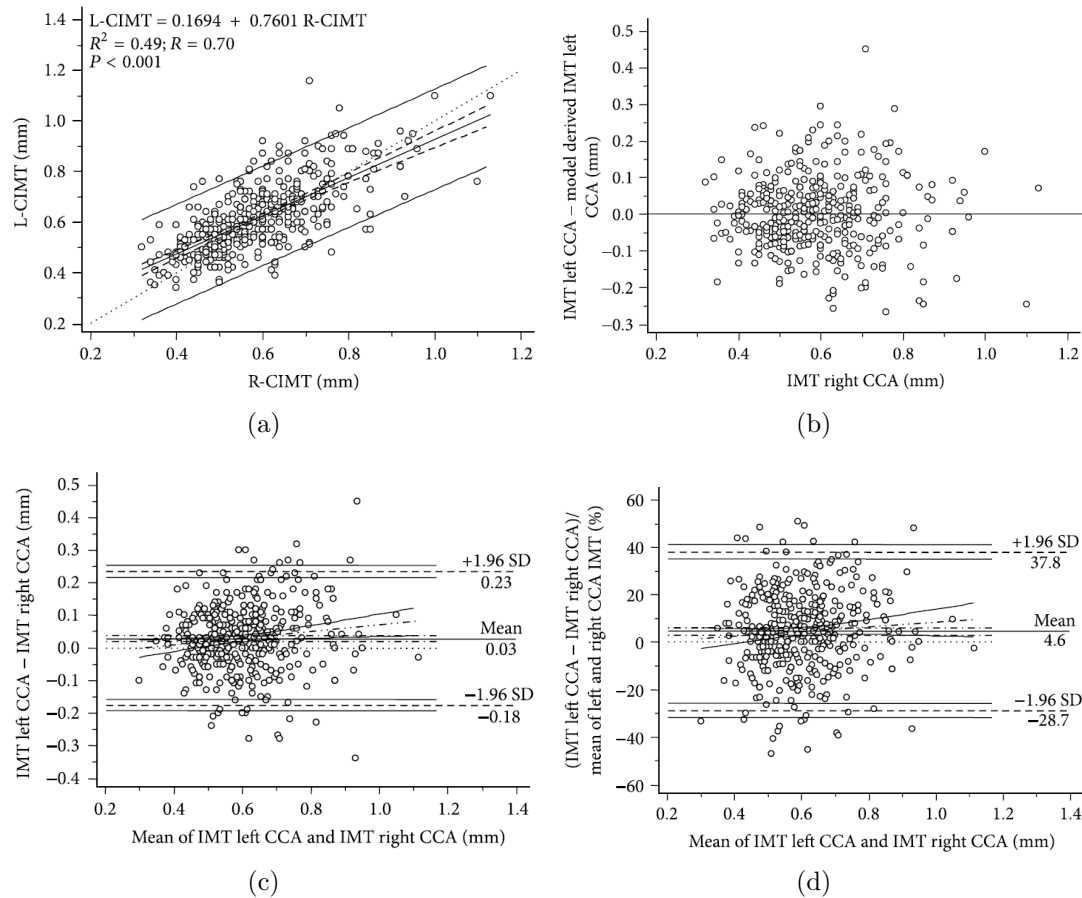


Figura 5.2: (a) Asociación entre el cIMT izquierdo y derecho mediante análisis de regresión simple (b) Diferencias entre el lcIMT predicho y el lcIMT observado al aplicar la ecuación de regresión que se muestra en la Figura 5.2(a) (c) Diferencias absolutas entre el cIMT derecho y el izquierdo (Bland&Altman) (d) Diferencias relativas entre el cIMT derecho y el izquierdo (Bland&Altman).

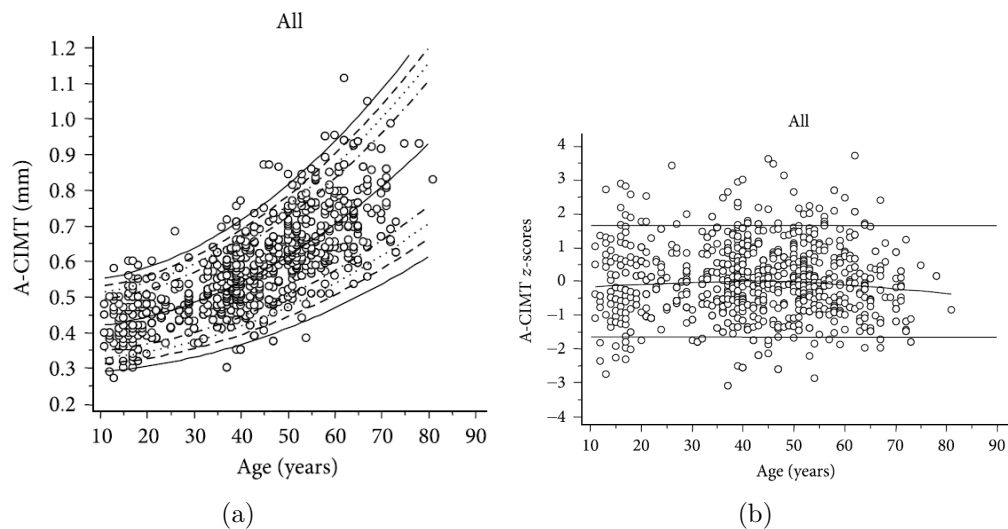


Figura 5.3: (a) Percentiles por edad del cIMT para toda la población analizada ($n = 1012$) (b) Distribución residual del análisis del cIMT por edad.

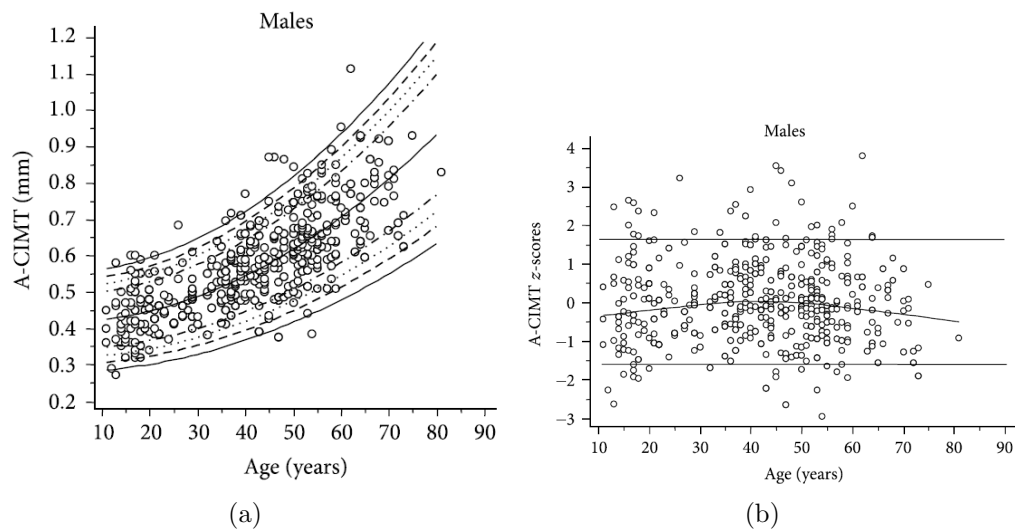


Figura 5.4: (a) Percentiles de cIMT de acuerdo a la edad en varones (b) Distribución residual del análisis del cIMT por edad en varones.

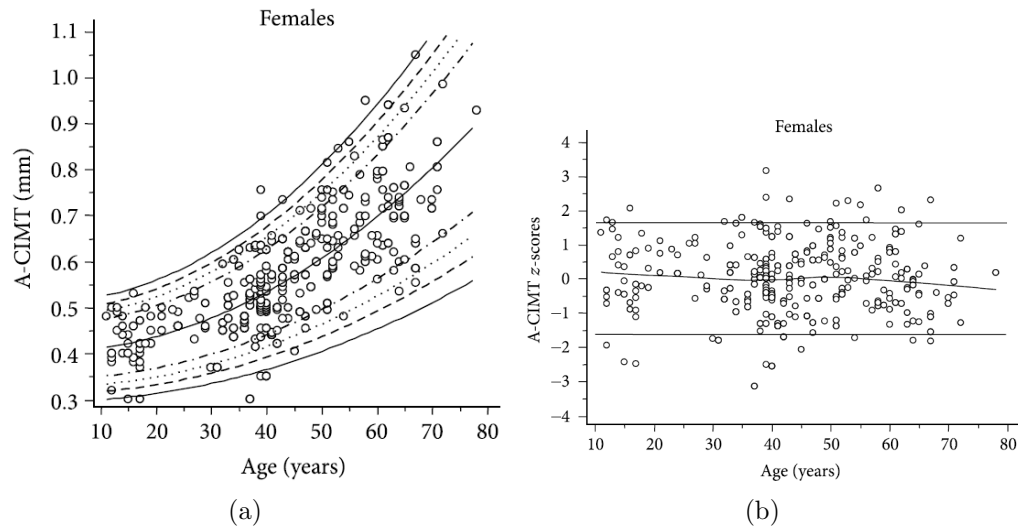


Figura 5.5: (a) Percentiles de cIMT de acuerdo a la edad en mujeres (b) Distribución residual del análisis del cIMT por edad en mujeres.

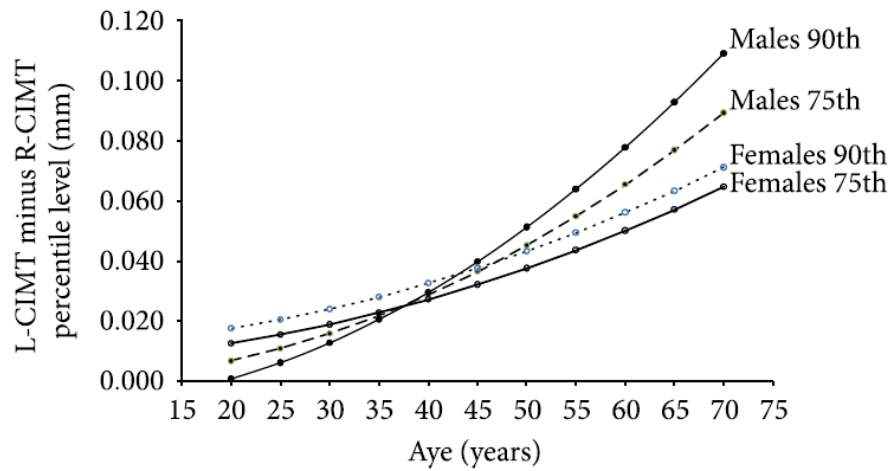


Figura 5.6: Diferencias de percentiles (75 y 90) entre el lcIMT y el rcIMT de acuerdo a la edad y el sexo.



Capítulo 6

Análisis de propiedades mecánicas y computacionales para la elastografía vascular no invasiva

6.1. Resumen

Se considera que la mayoría de los eventos cardiovasculares mortales se producen por lesiones mayormente asintomáticas. Es por esto que es muy deseable el análisis y detección tempranos de indicios de estas lesiones. En este capítulo se estudia un método conocido como Estimador lagrangiano de *speckle* o LSME (por su sigla en inglés: *Lagrangian Speckle Model Estimator*) para hallar un tensor de tensión que describa el movimiento del tejido entre dos estados de la arteria durante un ciclo de pulso cardíaco, de modo de detectar regiones más rígidas de lo normal. Luego, se evalúa este tensor usando imágenes de ultrasonido generadas por computadora, variando ciertos parámetros mecánicos y computacionales.



De este capítulo surge la siguiente publicación:

- **Hugo Luis Manterola**, Mariana del Fresno, Ignacio Larrabide. An analysis of mechanical and computational properties for noninvasive vascular elastography. 2015. *11th International Symposium on Medical Information Processing and Analysis*. Vol. 9681, p. 968113. International Society for Optics and Photonics.

6.2. Introducción

Un gran número de personas sufren de episodios cardiovasculares tales como enfermedad de la arteria coronaria o aterosclerosis [28]. Junto con el avance de la edad, estas condiciones patológicas a menudo provocan cambios en la rigidez de los tejidos arteriales y la aparición de placas ateroscleróticas, derivando en derrames cerebrales o infartos de miocardio [52]. La necesidad de métodos para el diagnóstico preventivo de estos eventos dio lugar al estudio de la deformación mediante imágenes (o *strain imaging*). Este tipo de estudio pretende caracterizar las propiedades elásticas de tejidos biológicos usando imágenes de ultrasonido.

La elastografía por ultrasonido fue inicialmente descrita como el análisis cuantitativo de las distribuciones de tensión en tejidos blandos [62]. Al menos dos adquisiciones de ultrasonido se requieren para medir la tensión en un tejido: una mientras el tejido está en un estado inicial y otra cuando el tejido está deformado, ya sea por alguna fuerza externa o por una contracción activa como por ejemplo el latido del corazón. Estos dos estados se denominan “estado de predeformación” y “estado de postdeformación”, respectivamente.

En general, cuando un tejido es sometido a movimientos tales como rotaciones, cizallamientos, contracciones, etc., se provocan cambios en los patrones de *speckle* que reflejan esos movimientos. Desde el punto de vista del modelado del problema, estos cambios pueden ser pensados como el resultado de dos mecanismos sobre el patrón de *speckle*: su movimiento y el cambio de su morfología.



Originalmente, la elastografía vascular era invasiva. Las imágenes se obtenían intravascularmente utilizando un catéter al que se le montaba un dispositivo de ultrasonido [69]. Esto provocaba que su aplicación clínica estuviera reducida a ser una herramienta complementaria a las ecografías o a los procedimientos endovasculares en general. Esta técnica también se ha aplicado en estudios *in-vitro* para caracterizar tejidos vasculares [44]. De todos modos, la elastografía es un enfoque prometedor para la cuantización de las propiedades mecánicas de las paredes vasculares.

Para superar las dificultades que plantea este método, se han desarrollado técnicas para el análisis no invasivo de las tensiones en la pared de la arteria carótida y también de las placas que se desarrollan eventualmente sobre ella [30, 37, 50]. Estos trabajos muestran que se pueden obtener estimaciones relativamente precisas de las tensiones en las paredes arteriales, a pesar de que la frecuencia que se utiliza en las ecografías no invasivas normalmente es de dos a cuatro veces más baja que la de las ecografías invasivas. Además, la señal de ultrasonido emitida en el caso no invasivo necesita penetrar varias capas de tejido (piel, grasa, músculo, etc.) hasta llegar a las estructuras de interés. Como consecuencia, los vasos que se pueden analizar en este enfoque se limitan a los superficiales, como por ejemplo la arteria carótida o la femoral.

Por otro lado, en el enfoque endovascular, tanto el movimiento del tejido como la señal de ultrasonido se propagan en una dirección radial, mientras que en el enfoque no invasivo el ultrasonido se propaga axialmente. Esta diferencia provoca que no se pueda utilizar un estimador unidimensional para estimar confiablemente el movimiento del tejido, sino que se debe utilizar un tensor de dos dimensiones [50].

En este sentido, la elastografía vascular no invasiva (por sus siglas en inglés: NIVE) es una estrategia para analizar las propiedades mecánicas de los tejidos blandos que actualmente está siendo investigada, sobre todo en lo que respecta a la tensión y elasticidad de paredes arteriales. Sin embargo, este procedimiento se

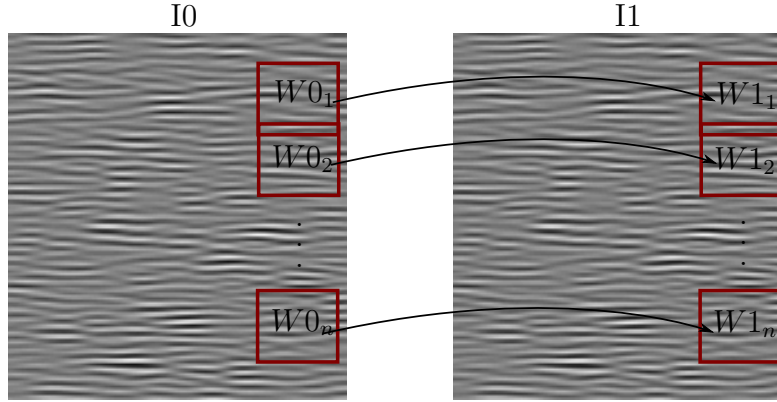


Figura 6.1: Correspondencia de las ventanas de procesamiento. Cada imagen se divide en varias ventanas que se superponen entre sí.

ve afectado por parámetros mecánicos (como la frecuencia del transductor) o por parámetros computacionales específicos del algoritmo de análisis. El objetivo del presente capítulo es analizar la sensibilidad de la NIVE ante variaciones en estos parámetros y los efectos en la confiabilidad de los resultados obtenidos utilizando imágenes de ultrasonido sintéticas.

6.3. Metodología

Como se mencionó anteriormente, para calcular de manera aceptable el movimiento de los tejidos es necesario un estimador de dos dimensiones. En este trabajo, se utilizó el propuesto por Maurice *et al* [49]. Este estimador se denomina originalmente *Lagrangian speckle model estimator* (LSME) y permite computar directamente un tensor de cizallamiento-tensión sin tener que derivar los campos de desplazamiento. En este contexto, el ruido se estudia como si fuera una propiedad material del tejido, derivando en un modelo lagrangiano de movimiento de patrones *speckle* dentro de regiones de interés pequeñas de tensión constante (ROIs), como se ve en la Figura 6.1. En estas ROIs, el movimiento se estima como si fuera una transformación afín, por lo que el estimador se puede formular como



un problema de minimización no lineal, donde se busca la mejor coincidencia entre el estado de predeformación y el de postdeformación. Esta técnica involucra una “restauración” del estado postdeformación que será explicada más adelante en este capítulo. Cuando se encuentra la mejor coincidencia, se recuperan cuatro valores por ROI: la tensión lateral, el cizallamiento lateral, la tensión axial y el cizallamiento axial. Estos valores representan el tensor de dos dimensiones que caracteriza a la deformación.

El LSME se compone de dos modelos: uno de movimiento de tejido y otro de formación de la imagen. Ambos se describen a continuación.

6.3.1. Modelo de movimiento de tejido

Es importante remarcar que dentro de las ROIs el movimiento de tejido entre dos imágenes consecutivas dentro de un intervalo de tiempo δ_t corto, dependiendo de la presión sanguínea, se puede asumir afín. Por lo tanto, este movimiento se puede expresar de la siguiente manera:

$$\begin{bmatrix} x' \\ y' \end{bmatrix} = \overbrace{\begin{bmatrix} \epsilon_{t1} \\ \epsilon_{t2} \end{bmatrix}}^{T_r} + \overbrace{\begin{bmatrix} \epsilon_1 & \epsilon_3 \\ \epsilon_2 & \epsilon_4 \end{bmatrix}}^T * \begin{bmatrix} x \\ y \end{bmatrix}, \quad (6.1)$$

donde T_r es un vector de traslación y T es una transformación geométrica lineal de coordenadas $[x, y]$. Como consecuencia, la tensión se define usualmente como el gradiente de un campo de desplazamiento:

$$\begin{bmatrix} d1 \\ d2 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} x' - x \\ y' - y \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \epsilon_{t1} \\ \epsilon_{t2} \end{bmatrix} + \overbrace{\begin{bmatrix} \epsilon_1 - 1 & \epsilon_3 \\ \epsilon_2 & \epsilon_4 - 1 \end{bmatrix}}^{\Delta} * \begin{bmatrix} x \\ y \end{bmatrix}. \quad (6.2)$$

El tensor de deformación puede ser definido en términos de componentes Δ



$$\mu_{ij} = \frac{1}{2} [\Delta_{ij} + \Delta_{ji}], \quad (6.3)$$

donde, asumiendo que la señal de ultrasonido se propaga axialmente, μ_{11} y μ_{22} son las tensiones lateral y axial, y $\mu_{12} = \mu_{21}$ son el cizallamiento lateral y axial. Estos componentes potencialmente pueden permitir la detección de heterogeneidades en la pared arterial, como por ejemplo la presencia de lípidos y placas duras. μ_{22} se conoce normalmente como el **elastograma** del movimiento arterial, representando un mapa de la rigidez vascular. Este capítulo se enfoca en el estudio de este mapa en particular.

6.3.2. Formación de la imagen

Como lo estableció el trabajo de Kallel *et al*, una imagen de ultrasonido se puede generar como una convolución bidimensional \otimes entre la función de punto de propagación característica del sistema de ultrasonido utilizado, (*point-spread function* o PSF) $P(x, y)$, y la función de impedancia acústica $Z(x, y)$ [34]. Normalmente, $P(x, y)$ se implementa como un *kernel* de Gabor (también conocido como *wavelet* de Morlet) y $Z(x, y)$ como una matriz de ruido blanco gaussiano. Por lo tanto, la imagen $I(x, y)$ se genera como sigue:

$$I(x, y) = P(x, y) \otimes Z(x, y)_T. \quad (6.4)$$

El modelo presentado en la sección 6.3.1 se usa entonces para simular sobre la imagen el movimiento del tejido. Para aplicar la transformación T en el tejido (es decir, aplicar el movimiento), se debe aplicar la transformación inversa T^{-1} sobre las coordenadas de la matriz $Z(x, y)$, a la cual se trata como si fuera una imagen. Por lo tanto, para un movimiento en un plano, el modelo bidimensional de formación de la imagen queda dado por:

$$I'(x, y) = P(x, y) \otimes Z(x, y)_{T^{-1}}, \quad (6.5)$$



donde $Z(x, y)_{T^{-1}}$ es una transformación de $Z(x, y)$ al aplicar T^{-1} . La implementación de este método requiere interpolación bidimensional de las coordenadas de la matriz $Z(x, y)$, lo que fue resuelto utilizando el método de *splines*.

6.3.3. Estimador lagrangiano de *speckle*

El LSME es un estimador basado y formado por los modelos de formación de imagen y movimiento de tejido detallados anteriormente, y puede ser formulado como un problema de minimización no lineal. Para este trabajo se utilizó el algoritmo de minimización de cuadrados mínimos que provee Matlab como parte de sus herramientas de optimización [47]. Este método computa iterativamente la matriz T para encontrar la mejor coincidencia dentro de una secuencia de imágenes, resultando en un tensor tal como el que se describe en las Ecuaciones 6.1 y 6.2. Además, como se muestra en la Figura 6.1, para cada ventana de procesamiento de $I(x, y)$, su ventana correspondiente en $I'(x, y)$ se procesa previamente para compensar eventuales traslaciones del tejido, representadas por ϵ_{t1} y ϵ_{t2} (ver Ecuación 6.1). Este proceso consiste en aplicar una registración basada en correlaciones bidimensionales entre las dos ventanas para producir una versión de $I'(x, y)$ que tenga eventuales traslaciones compensadas, llamada $I_{reg}(x, y)$. Luego de este procesamiento, la transformación T_i se aplica sobre $I_{reg}(x, y)$ hasta que se llega a la convergencia. Para la primera iteración, el tensor inicial de tensión se define como la matriz identidad de 2x2 (ver Figura 6.3(a)). Luego, en cada iteración del algoritmo, se aplica un kernel gaussiano sobre el resultado de realizar $|I(x, y) - I'_{reg}(x, y)_T|^2$. Luego de la convergencia, se obtiene una matriz de 2x2 para cada ventana analizada que contiene las tensiones laterales y axiales y los cizallamientos tanto axiales como laterales. Cada componente de estas matrices conforma los mapas de tensión y cizallamiento que mejor describen el movimiento que transformó a $I(x, y)$ en $I'(x, y)$.

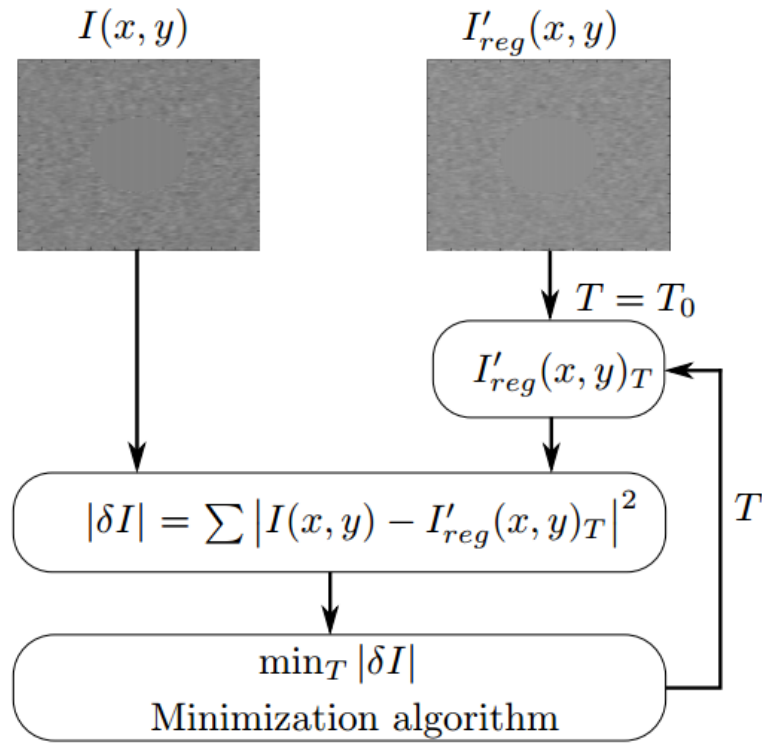


Figura 6.2: LSME. La transformación T_i se aplica sobre $I_{reg}(x, y)$ hasta que δI converge, recuperando finalmente el tensor de deformación T .



6.3.4. Evaluación del método

Para evaluar la confiabilidad de la estimación obtenida mediante la aplicación del LSME, se simuló el movimiento arterial en una vista axial, considerando que no hay presencia de placas, de manera similar a la propuesta de Mercure *et al* [56]. La geometría y la cinemática del corte arterial se simularon de acuerdo a un cilindro colocado dentro de un medio elástico. Asumiendo que el medio es infinito, al menos relativamente al tamaño del cilindro, los componentes de la matriz de deformación están dados por la Ecuación (6.6).

Para simular el movimiento pulsátil de este vaso cilíndrico y homogéneo de radio interno R_i y radio externo R_o , se dieron los siguientes valores a la matriz de transformación Δ :

$$\Delta = \begin{bmatrix} c \frac{y^2 - x^2}{(x^2 + y^2)^2} & -2c \frac{xy}{(x^2 + y^2)^2} \\ -2c \frac{yx}{(x^2 + y^2)^2} & c \frac{x^2 - y^2}{(x^2 + y^2)^2} \end{bmatrix}, \quad (6.6)$$

con

$$c = \frac{3}{2} P_b \left[E_1 \left(\frac{1}{R_i^2} - \frac{1}{R_o^2} \right) + \frac{E_2}{R_o^2} \right]^{-1},$$

donde P_b representa la presión sanguínea y E_1 y E_2 representan el módulo elástico dentro de la pared simulada y en el medio externo, respectivamente. Después de esto, se resolvieron las Ecuaciones 6.4 y 6.5, obteniendo $I(x, y)$ y $I'(x, y)$, respectivamente (ver Figura 6.3(a)). Se consideró un ritmo cardíaco de 70 latidos por minuto en P_b , y un medio externo diez veces menos elástico que la pared del vaso para definir E_1 y E_2 . Además, el espesor de la pared arterial se seteo en 1.5 mm.

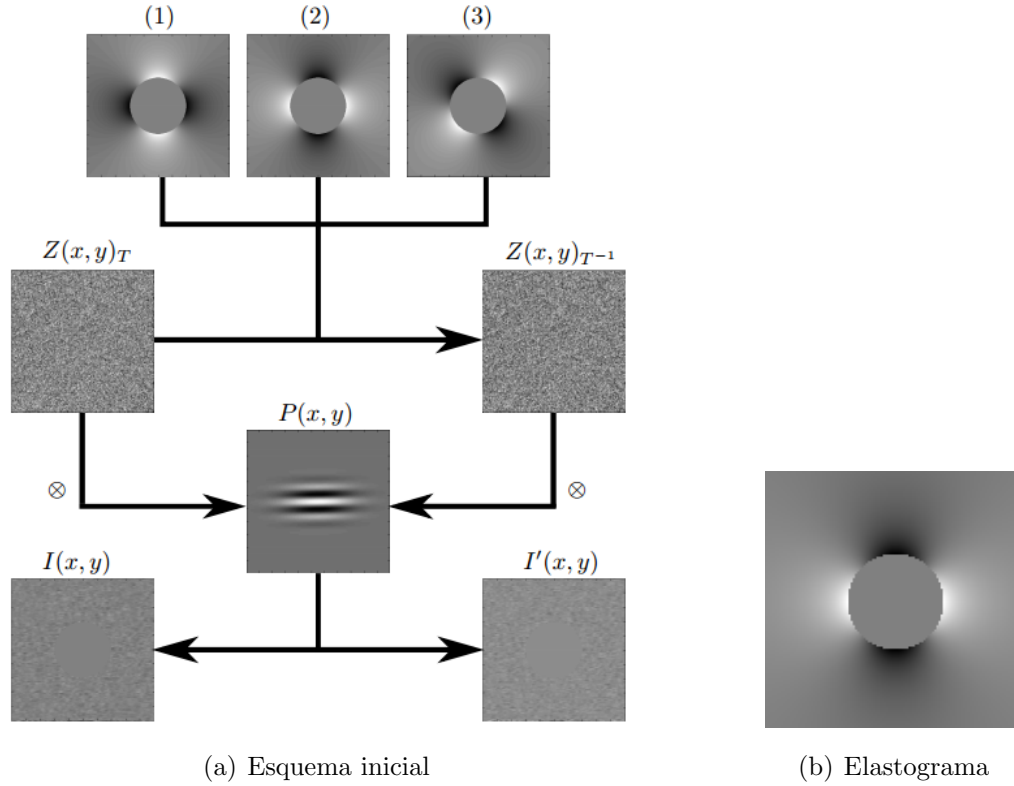


Figura 6.3: (a) Esquema inicial. (1), (2), (3) son, respectivamente, los componentes laterales, axiales y de cizallamiento del tensor de deformación que transforman $Z(x, y)_T$ en $Z(x, y)_{T-1}$. $P(x, y)$ es la PSF y \otimes es el operador de convolución 2D. (b) Elastograma. Este es el mapa de tensiones axiales resultante de la dinámica pulsátil de un vaso cilíndrico homogéneo.

La formación de la imagen, como se explicó en la Sección 6.3.2, se puede observar en la Figura 6.3(a). El elastograma teórico (es decir el mapa de tensión axial) resultante de esta dinámica se puede apreciar en la Figura 6.3(b). La máscara circular central corresponde al área del lumen, donde se asume que los movimientos pre y postdeformación no tienen correlación.

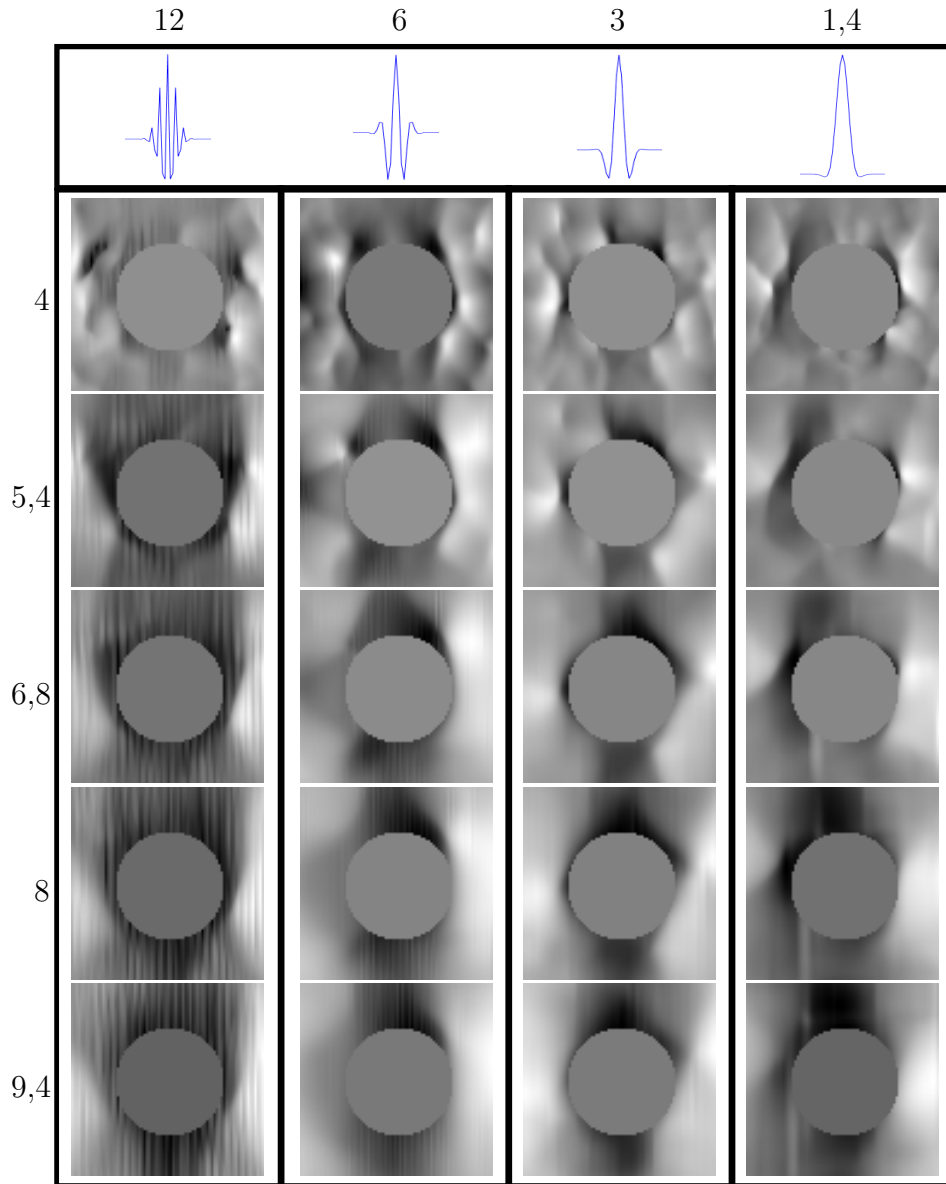


Figura 6.4: Resultados de la aplicación de LSME. Las filas representan diferentes frecuencias para la PSF, es decir la frecuencia base del transductor, en MHz (la forma de la función se ilustra en la primera fila). Las columnas indican diferentes tamaños cuadrados de ROI en mm . Cada mapa presenta una máscara central representando el lumen, donde no hay correlación entre los movimientos de un estado al otro.

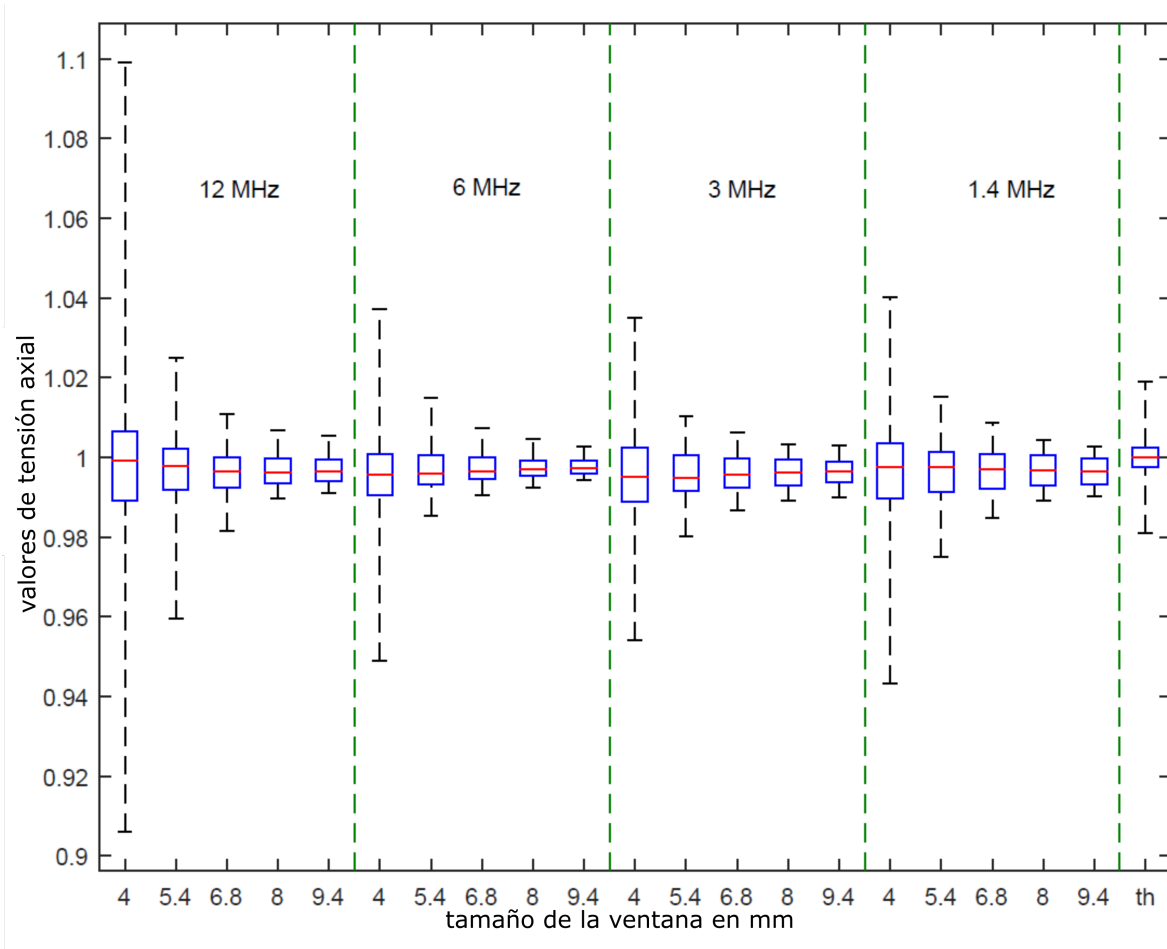


Figura 6.5: Por cada elastograma obtenido se muestra un boxplot. El boxplot que está marcado como "th" corresponde a la solución analítica.

6.4. Resultados

El LSME fue aplicado sobre $I'(x, y)$ (ver Ecuación 6.5) para recuperar el tensor de tensión involucrado en el movimiento de tejido. El tamaño de $I(x, y)$, y consecuentemente el de $I'(x, y)$, se estableció a $20mm \times 20mm$. Los mapas de tensión axial se muestran en la Figura 6.4. Los experimentos se realizaron varian-



do el tamaño de la ventana de procesamiento y también la frecuencia de la PSF, lo que representa la forma de la señal que emite un transductor de ultrasonido. Es importante remarcar que los mapas de tensión no resultan siempre del mismo tamaño, dado que cuando menor es el tamaño de la ventana más valores se obtienen, lo cual resulta en mapas de mayor tamaño. Con el propósito de tener mayor claridad, las imágenes se muestran como si tuvieran todas el tamaño de la que resultó de analizar las ventanas de mayor tamaño, es decir, las más pequeñas.

La comparación de los rangos de valores de tensión obtenidos con los que genera la Ecuación 6.6 se muestran en la Figura 6.5. En esta figura se muestra un boxplot por cada mapa resultante, agrupados por frecuencia, a la vez que el boxplot correspondiente al elastograma teórico que se muestra en la Figura 6.3(b).

6.5. Discusión

Cualitativamente, la Figura 6.4 muestra cómo los patrones de tensión axial son similares a los teóricos, teniendo en cuenta las variaciones de frecuencia. A mayores valores de frecuencia se encuentran los mayores niveles de ruido en los mapas resultantes. Este efecto es aún más notorio a medida que aumenta el tamaño de las ventanas, como se puede apreciar en la última fila de la columna más a la izquierda en la Figura 6.4. Por otro lado, las ventanas más pequeñas provocaron patrones de tensión heterogéneos pero preservan mejor la curva de decaimiento de tensión que se observa en el elastograma teórico. En las regiones cercanas al lumen, las ventanas de procesamiento afectan tanto al vaso sanguíneo como al lumen. El análisis de los píxeles que corresponden al vaso muestra valores de tensión coherentes con el modelo presentado en la sección 6.3.4 mientras que el análisis de los que se encuentran en el lumen presentan valores que no se correlacionan con el movimiento pulsátil. Consecuentemente, los elastogramas que se deriven de estas estimaciones pueden tener artefactos en las regiones internas de las paredes del vaso. Para evitar el bias introducido por el lumen, se debería



despreciar la contribución de dichos píxeles al cálculo de los valores de tensión para esas ventanas en particular.

Con respecto al análisis cuantitativo, la Figura 6.5 muestra las variaciones de tensión para cada caso analizado. Sin importar la frecuencia, el rango de valores de la tensión se muestra inversamente proporcional al tamaño de la ventana de procesamiento considerada. Esto se debe a que el procesamiento de ventanas de mayor tamaño provoca una atenuación de los valores de tensión debido a que se considera una porción de imagen más amplia, donde las pequeñas variaciones que provoca el pulso se diluyen. A medida que aumenta el valor de frecuencia, se presentan más valores fuera de rango, lo que se relaciona con el ruido presente en los mapas que se muestran en la primera columna de la Figura 6.4.

Particularmente, los mejores resultados se obtuvieron para ventanas de $5.4mm \times 5.4mm$, para todas las frecuencias estudiadas. El uso de una PSF con una frecuencia central de 1.4 MHz mostró valores de tensión que están en el mismo rango que los de la solución exacta (ver Ecuación 6.6).

6.6. Conclusiones

Se implementó un estimador de movimiento vascular pulsátil para caracterizar el pulso de la pared arterial en un corte axial. Dos parámetros principales se tuvieron en cuenta para analizar la sensibilidad del método. Aún cuando los resultados no son concluyentes, el estudio de la influencia de estos parámetros es de vital importancia para refinar el enfoque no invasivo de la detección de riesgo de accidentes vasculares.

El método, sin embargo, debería ser evaluado en imágenes reales de radiofrecuencia (RF) de arterias carótidas adquiridas en un plano de eje corto axial. De esta manera, sería posible analizar los valores normales de tensión mecánica vascular de alguna población determinada, sin pérdida de resolución en las imágenes.



Capítulo 7

Conclusiones

En esta tesis se realizó un desarrollo incremental orientado a la asistencia al diagnóstico de enfermedades vasculares mediante el ultrasonido no invasivo de la arteria carótida.

En el Capítulo 3, se presentó el desarrollo de modelos sintéticos de carótida para la validación de mediciones en imágenes de ultrasonido. La búsqueda de los materiales adecuados para la construcción y composición de los fantasmas teniendo en cuenta las restricciones de costo y calidad no fue sencilla. Finalmente se encontró una combinación de materiales que permitió la fabricación de modelos relativamente personalizables y durables, con espesores y configuraciones variables. Además, pudieron soportar la presión mecánica de un transductor de ultrasonido aplicado sobre ellos de la misma manera en que se aplica sobre tejido humano. Por otro lado, las similitudes de estos modelos con el tejido real en cuanto a su visualización mediante ultrasonido podrían permitir su uso en la capacitación de operarios en el manejo básico de equipamiento de ultrasonido.

Por otra parte, se desarrolló una herramienta interactiva, llamada Cimtool, para medir espesor de íntima-media y diámetro de lumen carotídeos, cuyas características se describen a lo largo del Capítulo 4. Esos dos indicadores son los biomarcadores más aceptados para predicción y diagnóstico de riesgo de eventos



cardiovasculares y evaluación de estenosis carotídea respectivamente. Cimtool se basa en un esquema de contornos activos que permite al usuario determinar fácilmente si la detección de las interfaces le satisface o no y modificar el resultado en consecuencia. La herramienta fue validada estadísticamente usando fantomas desarrollados para ese propósito e imágenes reales, mostrando una fuerte concordancia con las medidas manuales y robustez frente al ruido característico de las imágenes de ultrasonido obtenidas con ecógrafos de gama baja. A la vez, se realizó un análisis intra-observador que mostró confiabilidad y repetibilidad entre medidas. Cimtool es una aplicación de código abierto y está disponible de manera gratuita. Comparada con el método manual, el flujo de medición de la herramienta permite que el usuario tome mayor cantidad de medidas en menos tiempo, presentando un menor desvío estándar entre mediciones. El coeficiente de variación y la variabilidad intra-observador fueron más bajas que las reportadas en trabajos con enfoques automáticos, especialmente usando imágenes de baja calidad y/o con artefactos. Si bien la tolerancia de la herramienta al ruido propio de las imágenes de ultrasonido es alta, una calibración automática de los parámetros de los contornos activos de acuerdo a la continuidad de las interfaces en la imagen y una mejor estimación de la curva podría facilitar el trabajo del profesional al tener que colocar menos puntos para las mediciones. Por otro lado, aunque la instalación de la herramienta es sencilla, se requiere la instalación del entorno de ejecución de Matlab, por lo que se puede analizar la implementación en otro lenguaje que permita una instalación más monolítica. Por último, la técnica utilizada en el desarrollo de esta herramienta podría ser utilizada como paso de calibración de resultados en un enfoque de medición automático, sobre todo en imágenes especialmente ruidosas, como las que se obtienen con equipamiento de ultrasonido de gama baja o media.

Posteriormente, en el Capítulo 5, se presentó un estudio en el que se utilizó la herramienta desarrollada en esta tesis, el cual provee la base de datos más grande de intervalos de referencia de cIMT para la población urbano-rural de Argentina.



Los intervalos de normalidad y percentiles se definieron de acuerdo a la edad y el sexo de los individuos sanos, considerando un rango etario de 11 a 81 años. Adicionalmente, se reportaron intervalos de normalidad específicos para cIMT de la arteria carótida izquierda y derecha. Este análisis constituyó el primer estudio sobre una gran población urbano-rural argentina, más específicamente de la zona rioplatense, con el objetivo de determinar valores de referencia de cIMT para personas sanas, no sometidas a factores de riesgo cardíaco y de presión normal. El número de individuos incluidos en este estudio es similar al de otros trabajos publicados, aunque se consideró un rango etario mayor que en esos casos (de 11 a 81 años). Se definieron los intervalos de normalidad en adolescentes y ancianos, lo cual es un aspecto no menor ya que sólo la población de ancianos representa hasta un 15 % de la población total de los países sudamericanos. En consonancia con lo presupuesto, se encontraron diferencias en los valores de cIMT relacionadas con el sexo. Asimismo, fueron halladas diferencias en el incremento del valor de cIMT relacionado con la edad dependiendo de si se analizaba la carótida izquierda o derecha, las cuales se incrementan con la edad, tanto en mujeres como en varones. Además, se evidenció que el incremento en estas asociado con la edad y/o con el sexo no se distribuyen uniformemente, por lo que se remarca la necesidad de la evaluación separada por estos factores, tanto clínica como científica.

Finalmente, se implementó un estimador de movimiento vascular pulsátil para caracterizar el pulso de la pared arterial en un corte axial, el cual se aborda en el Capítulo 6. Dos parámetros principales se tuvieron en cuenta para analizar la sensibilidad del método. Aún cuando los resultados no son concluyentes, el estudio de la influencia de estos parámetros es de vital importancia para refinar el enfoque no invasivo de la detección de riesgo de accidentes vasculares. El método, sin embargo, debe ser evaluado en imágenes reales de radiofrecuencia (RF) de arterias carótidas adquiridas en un plano de eje corto axial. De esta manera se tendrá acceso a la relevancia de la técnica en imágenes reales en un formato sin pérdida de resolución y será posible analizar los valores normales de tensión mecánica



vascular de alguna población determinada. Por otro lado, si bien el algoritmo de minimización utilizado en la estimación del *speckle* es robusto y se utiliza comúnmente en la literatura, sería interesante el análisis de los resultados del uso de otros algoritmos más sofisticados. Por último, sería deseable la incorporación de artefactos arteriales en la estimación del movimiento vascular, como por ejemplo depósitos de grasa o calcificaciones, de modo de analizar el comportamiento del algoritmo ante cambios locales en la deformación mecánica de la pared arterial.



Bibliografía

- [1] John G Abbott y FL Thurstone. Acoustic speckle: Theory and experimental analysis. *Ultrasonic imaging*, 1(4):303–324, 1979.
- [2] Fikri M Abu-Zidan, Ashraf F Hefny, y Peter Corr. Clinical ultrasound physics. *Journal of Emergencies, Trauma and Shock*, 4(4):501, 2011.
- [3] Mauro Amato, Fabrizio Veglia, Ulf de Faire, Philippe Giral, Rainer Rauramaa, Andries J Smit, Sudhir Kurl, Alessio Ravani, Beatrice Frigerio, Daniela Sansaro, et al. Carotid plaque-thickness and common carotid int show additive value in cardiovascular risk prediction and reclassification. *Atherosclerosis*, 2017.
- [4] Viren R Amin. Ultrasonic attenuation estimation for tissue characterization. *PhD thesis*, 1989.
- [5] Tadashi Araki, Nobutaka Ikeda, Nilanjan Dey, Suvojit Acharjee, Filippo Molinari, Luca Saba, Elisa Cuadrado Godia, Andrew Nicolaides, y Jasjit S Suri. Shape-based approach for coronary calcium lesion volume measurement on intravascular ultrasound imaging and its association with carotid intima-media thickness. *Journal of Ultrasound in Medicine.*, 34(3):469–482, 2015.
- [6] Tadashi Araki, Asheed M Kumar, P Krishna Kumar, Ajay Gupta, Luca Saba, Jeny Rajan, Francesco Lavra, Aditya M Sharma, Shoaib Shafique, An-



- drew Nicolaides, et al. Ultrasound-based automated carotid lumen diameter/stenosis measurement and its validation system. *Journal for Vascular Ultrasound*, 40(3):120–134, 2016.
- [7] Álvaro Avezum, Juarez Braga, Italo Souza Santos, Hélio P Guimarães, José A Marin-neto, y Leopoldo S Piegas. Cardiovascular disease in south america: current status and opportunities for prevention. *Heart.*, 95(18):1475–1482, 2009.
- [8] M Consuelo Bastida-Jumilla, Rosa M Menchón-Lara, Juan Morales-Sánchez, Rafael Verdú-Monedero, Jorge Larrey-Ruiz, y José Luis Sancho-Gómez. Segmentation of the common carotid artery walls based on a frequency implementation of active contours. *Journal of digital imaging.*, 26(1):129–139, 2013.
- [9] M Consuelo Bastida-Jumilla, Rosa-María Menchón-Lara, Juan Morales-Sánchez, Rafael Verdú-Monedero, Jorge Larrey-Ruiz, y José-Luis Sancho-Gómez. Frequency-domain active contours solution to evaluate intima-media thickness of the common carotid artery. *Biomedical Signal Processing and Control.*, 16:68–79, 2015.
- [10] Carine A Bellera y James A Hanley. A method is presented to plan the required sample size when estimating regression-based reference limits. *Journal of clinical epidemiology*, 60(6):610–615, 2007.
- [11] Michiel L Bots, Damiano Baldassarre, Alain Simon, Eric De Groot, Daniel H O’Leary, Ward Riley, John J Kastelein, y Diederick E Grobbee. Carotid intima-media thickness and coronary atherosclerosis: weak or strong relations? *European heart journal.*, 28(4):398–406, 2007.
- [12] Ronald O Bude y Ronald S Adler. An easily made, low-cost, tissue-like ultrasound phantom material. *Journal of Clinical Ultrasound*, 1995.



-
- [13] Robert Dalla Pozza, Doris Ehringer-Schetitska, Peter Fritsch, Eero Jokinen, Andreas Petropoulos, Renate Oberhoffer, et al. Intima media thickness measurement in children: A statement from the association for european paediatric cardiology (aepc) working group on cardiovascular prevention endorsed by the association for european paediatric cardiology. *Atherosclerosis*, 238(2):380–387, 2015.
- [14] CL De Korte, EI Cespedes, AFW Van der Steen, B Norder, y K Te Nijenhuis. Elastic and acoustic properties of vessel mimicking material for elasticity imaging. *Ultrasonic imaging*, 19(2):112–126, 1997.
- [15] Silvia Delsanto, Filippo Molinari, Pierangela Giustetto, William Liboni, Sergio Badalamenti, y Jasjit S Suri. Characterization of a completely user-independent algorithm for carotid artery segmentation in 2-d ultrasound images. *IEEE Transactions on Instrumentation and Measurement*, 56(4):1265–1274, 2007.
- [16] Hester M Den Ruijter, Sanne AE Peters, Todd J Anderson, Annie R Britton, Jacqueline M Dekker, Marinus J Eijkemans, Gunnar Engström, Gregory W Evans, Jacqueline De Graaf, Diederick E Grobbee, et al. Common carotid intima-media thickness measurements in cardiovascular risk prediction: a meta-analysis. *Jama*, 308(8):796–803, 2012.
- [17] Alejandro Díaz, Cintia Galli, Matías Tringler, Agustín Ramírez, y Edmundo Ignacio Cabrera Fischer. Reference values of pulse wave velocity in healthy people from an urban and rural argentinean population. *International journal of hypertension*, 2014, 2014.
- [18] Alejandro Diaz, Matías Tringler, Cintia Galli, Agustín Ramirez, y Edmundo Ignacio Cabrera Fischer. Arterial stiffness in a rural population of argentina: Pilot study. *High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention*, 22(4):403–409, 2015.



-
- [19] Alejandro Diaz, Matias Tringler, John D Molina, Maria C Díaz, Virginia Geronimi, Dario Aguera, y Maria S Grenovero. Blood pressure control and arterial hypertension in children and adolescents from a rural population in argentina: preliminary data from vela proyect. *Archivos argentinos de pediatria*, 108(1):68–70, 2010.
 - [20] Marsha L Eigenbrodt, Gregory W Evans, Kathryn M Rose, Zoran Bursac, Richard E Tracy, Jawahar L Mehta, y David J Couper. Bilateral common carotid artery ultrasound for prediction of incident strokes using intima-media thickness and external diameter: an observational study. *Cardiovascular ultrasound*, 11(1):22, 2013.
 - [21] Lian Engelen, Jelle Bossuyt, Isabel Ferreira, Luc M van Bortel, Koen D Reesink, Patrick Segers, Coen D Stehouwer, Stephane Laurent, Pierre Boutouyrie, Reference Values for Arterial Measurements Collaboration, et al. Reference values for local arterial stiffness. part a: carotid artery. *Journal of hypertension*, 33(10):1981–1996, 2015.
 - [22] Lian Engelen, Isabel Ferreira, Coen D Stehouwer, Pierre Boutouyrie, Stéphane Laurent, y Reference Values for Arterial Measurements Collaboration. Reference intervals for common carotid intima-media thickness measured with echotracking: relation with risk factors. *European heart journal*, 34(30):2368–2380, 2012.
 - [23] Ignacio Farro, Daniel Bia, Yanina Zócalo, Juan Torrado, Federico Farro, Lucía Florio, Ricardo Lluberas, y Ricardo L Armentano. Aging-related changes and reference values for the carotid intima-media thickness in a uruguayan population. En *Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC), 2012 Annual International Conference of the IEEE*, págs. 5622–5625. IEEE, 2012.
 - [24] Myra K Feldman, Sanjeev Katyal, y Margaret S Blackwood. Us artifacts. *Radiographics*, 29(4):1179–1189, 2009.



-
- [25] Gérard Finet, Eric Maurincomme, JH C Reiber, L Savalle, Isabelle Magnin, y J Beaune. Evaluation of an automatic intraluminal edge detection technique for intravascular ultrasound images. *Japanese circulation journal*, 62(2):115–121, 1998.
- [26] Valentin Fuster. The vulnerable patient. 2015.
- [27] Alan S Go. Heart disease and stroke statistics-2013 update: a report from the american heart association (vol 127, pg e6, 2013). *Circulation*, 127(23):E841–E841, 2013.
- [28] Go, A., Mozaffarian, D., Roger, V., Benjamin, E., Berry, J., Blaha, M., Dai, S., Ford, E., Fox, C., Franco, S. et al. Heart disease and stroke statistics–2014 update: a report from the american heart association. *Circulation - Summary e28*, 129(3), (2014).
- [29] Spyretta Golemati, John Stoitsis, Emmanouil G Sifakis, Thomas Balkizas, y Konstantina S Nikita. Using the hough transform to segment ultrasound images of longitudinal and transverse sections of the carotid artery. *Ultrasound in medicine & biology*, 33(12):1918–1932, 2007.
- [30] Hansen, HHG., Lopata, R., Idzenga, T., De Korte, CL. Full 2d displacement vector and strain tensor estimation for superficial tissue using beam-steered ultrasound imaging. *Physics in Medicine and biology*, 55(11):3201–3218, (2010).
- [31] Göran K Hansson. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *New England Journal of Medicine*, 352(16):1685–1695, 2005.
- [32] Nobutaka Ikeda, Ajay Gupta, Nilanjan Dey, Soumyo Bose, Shoaib Shafique, Tadashi Arak, Elisa Cuadrado Godia, Luca Saba, John R Laird, Andrew



-
- Nicolaides, et al. Improved correlation between carotid and coronary atherosclerosis syntax score using automated ultrasound carotid bulb plaque int measurement. *Ultrasound in medicine & biology.*, 41(5):1247–1262, 2015.
- [33] Nobutaka Ikeda, Norihiro Kogame, Raisuke Iijima, Masato Nakamura, y Kaoru Sugi. Impact of carotid artery ultrasound and ankle-brachial index on prediction of severity of syntax score. *Circulation Journal.*, 77(3):712–716, 2013.
- [34] Kallel, F., Bertrand, M., Meunier, J. Speckle motion artifact under tissue rotation. *Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control, IEEE Transactions on*, 41(1):105–122, (1994).
- [35] John L Kendall, Stephen R Hoffenberg, y R Stephen Smith. History of emergency and critical care ultrasound: the evolution of a new imaging paradigm. *Critical care medicine*, 35(5):S126–S130, 2007.
- [36] Richard Klabunde. *Cardiovascular physiology concepts*. Lippincott Williams & Wilkins, 2011.
- [37] Larsson, M., Kremer, F., Claus, P., Kuznetsova, T., Brodin, L-A., D’hooge, J. Ultrasound-based radial and longitudinal strain estimation of the carotid artery: a feasibility study. *IEEE transactions on ultrasonics, ferroelectrics, and frequency control*, 58(10):2244–2251, (2011).
- [38] Ximing Liao, Giuseppe D Norata, Joseph F Polak, Coen DA Stehouwer, Alberico Catapano, Tatjana Rundek, Marat Ezhov, Dirk Sander, Simon G Thompson, Matthias W Lorenz, et al. Normative values for carotid intima media thickness and its progression: Are they transferrable outside of their cohort of origin? *European journal of preventive cardiology*, 23(11):1165–1173, 2016.



-
- [39] Lucas Lo Vercio, José Ignacio Orlando, Mariana del Fresno, y Ignacio Larrabide. Assessment of image features for vessel wall segmentation in intravascular ultrasound images. *International journal of computer assisted radiology and surgery.*, págs. 1–11, 2016.
 - [40] Christos P Loizou y Constantinos S Pattichis. Despeckle filtering algorithms and software for ultrasound imaging. *Synthesis lectures on algorithms and software in engineering*, 1(1):1–166, 2008.
 - [41] SA López-Haro, L Leija, L Favari, y A Vera. Measurement of ultrasonic properties into biological tissues in the hyperthermia temperature range. *Physics Procedia*, 3(1):551–558, 2010.
 - [42] X Luo, Y Yang, T Cao, y Z Li. Differences in left and right carotid intima-media thickness and the associated risk factors. *Clinical radiology*, 66(5):393–398, 2011.
 - [43] Empar Lurbe, Enrico Agabiti-Rosei, J Kennedy Cruickshank, Anna Dominiczak, Serap Erdine, Asle Hirth, Cecilia Invitti, Mieczyslaw Litwin, Giuseppe Mancia, Denes Pall, et al. 2016 european society of hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. *Journal of hypertension*, 34(10):1887–1920, 2016.
 - [44] Majdouline, Y., Ohayon, J., Keshavarz-Motamed, Z., Cardinal, M-H., Garcia, D., Allard, L., Lerouge, S., Arsenault, F., Soulez, G., Cloutier, G. Endovascular shear strain elastography for the detection and characterization of the severity of atherosclerotic plaques: In vitro validation and in vivo evaluation. *Ultrasound in medicine & biology*, 40(5):890–903, (2014).
 - [45] Giuseppe Mancia, Guy De Backer, Anna Dominiczak, Renata Cifkova, Robert Fagard, Giuseppe Germano, Guido Grassi, Anthony M Heagerty, Svein E Kjeldsen, Stephane Laurent, et al. 2007 guidelines for the management



-
- of arterial hypertension: The task force for the management of arterial hypertension of the european society of hypertension (esh) and of the european society of cardiology (esc). *European heart journal*, 28(12):1462–1536, 2007.
- [46] Hugo Luis Manterola, Lucas Lo Vercio, Alejandro Díaz, Pamela Alejandra Pardini, María Victoria Waks Serra, Mariana del Fresno, y Ignacio Larrabide. Low-cost phantoms for validating measurements in ultrasound vascular images. *Proceedings of SPIE, 12th International Symposium on Medical Information Processing and Analysis.*, 10160:1–8, 2017. doi:10.1117/12.2255750. URL <http://dx.doi.org/10.1117/12.2255750>.
- [47] MATLAB. *Matlab (R2015a)*. The MathWorks Inc., Natick, Massachusetts, (2015).
- [48] MATLAB. *version 8.5 (R2015)*. The MathWorks Inc., Natick, Massachusetts, 2015.
- [49] Maurice, R., Bertrand, M. Lagrangian speckle model and tissue-motion estimation-theory [ultrasonography]. *Medical Imaging, IEEE Transactions on*, 18(7):593–603, (1999).
- [50] Maurice, R., Ohayon, J., Frétnigny, Y., Bertrand, M., Soulez, G., Cloutier, G. Noninvasive vascular elastography: theoretical framework. *Medical Imaging, IEEE Transactions on*, 23(2):164–180, (2004).
- [51] Kate McCloskey, Anne-Louise Ponsonby, John B Carlin, Kim Jachno, Michael Cheung, Michael R Skilton, Jane Koleff, Peter Vuillermin, y David Burgner. Reproducibility of aortic intima-media thickness in infants using edge-detection software and manual caliper measurements. *Cardiovascular ultrasound.*, 12(1):1–8, 2014.
- [52] McEniery, C. and Wilkinson, I. and Avolio, A. Age, hypertension and arterial



- function. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 34(7):665–671, (2007).
- [53] Tim McInerney y Demetri Terzopoulos. Deformable models in medical image analysis: a survey. *Medical image analysis.*, 1(2):91–108, 1996.
- [54] Tim McInerney y Demetri Terzopoulos. T-snakes: Topology adaptive snakes. *Medical image analysis*, 4(2):73–91, 2000.
- [55] WRITING GROUP MEMBERS, Alan S Go, Dariush Mozaffarian, Véronique L Roger, Emelia J Benjamin, Jarett D Berry, Michael J Blaha, Shifan Dai, Earl S Ford, Caroline S Fox, et al. Heart disease and stroke statistics—2014 update: a report from the american heart association. *circulation*, 129(3):e28, 2014.
- [56] Mercure, E., Cloutier, G., Schmitt, C., Maurice, R. Performance evaluation of different implementations of the lagrangian speckle model estimator for non-invasive vascular ultrasound elastography. *Medical physics*, 35(7):3116–3126, (2008).
- [57] Filippo Molinari, Kristen M Meiburger, Luca Saba, U Rajendra Acharya, Mario Ledda, Andrew Nicolaides, y Jasjit S Suri. Constrained snake vs. conventional snake for carotid ultrasound automated int measurements on multi-center data sets. *Ultrasonics*, 52(7):949–961, 2012.
- [58] Filippo Molinari, Guang Zeng, y Jasjit S Suri. A state of the art review on intima-media thickness (imt) measurement and wall segmentation techniques for carotid ultrasound. *Computer methods and programs in biomedicine*, 100(3):201–221, 2010.
- [59] Melanie Nichols, Nick Townsend, Peter Scarborough, y Mike Rayner. *European cardiovascular disease statistics*. European Heart Network, 2012.



-
- [60] Andrew Nicolaides, Kirk W Beach, Efthymoulos Kyriacou, y Constantinos S Pattichis. *Ultrasound and carotid bifurcation atherosclerosis*. Springer Science & Business Media, New York, 2011.
- [61] Steven E Nissen, John C Gurley, Cindy L Grines, David C Booth, Rick McClure, Martin Berk, Charles Fischer, y Anthony N DeMaria. Intravascular ultrasound assessment of lumen size and wall morphology in normal subjects and patients with coronary artery disease. *Circulation*, 84(3):1087–1099, 1991.
- [62] Ophir, J. and Cespedes, I. and Ponnekanti, H. and Yazdi, Y. and Li, X. Elastography: a quantitative method for imaging the elasticity of biological tissues. *Ultrasonic imaging*, 13(2):111–134, (1991).
- [63] Catherine A Pastorius, Josefina Medina-Lezama, Fernando Corrales-Medina, Antonio Bernabé-Ortiz, Roberto Paz-Manrique, Belissa Salinas-Najarro, Zuhair A Khan, Junichiro Takahashi, Gen Toshima, Humberto Zea-Diaz, et al. Normative values and correlates of carotid artery intima-media thickness and carotid atherosclerosis in andean-hispanics: The prevencion study. *Atherosclerosis*, 211(2):499–505, 2010.
- [64] Pasquale Perrone-Filardi, Antonio Coca, Maurizio Galderisi, Stefania Paolillo, Francisco Alpendurada, Giovanni De Simone, Erwan Donal, Thomas Kahan, Giuseppe Mancina, Josep Redon, et al. Noninvasive cardiovascular imaging for evaluating subclinical target organ damage in hypertensive patients: a consensus article from the european association of cardiovascular imaging, the european society of cardiology council on hypertension and the european society of hypertension. *Journal of hypertension*, 35(9):1727–1741, 2017.
- [65] Paolo Pignoli, Elena Tremoli, Andrea Poli, Pierluigi Oreste, y Rodolfo Pao-



-
- letti. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *circulation*, 74(6):1399–1406, 1986.
- [66] Tamie L Poepping, Hristo N Nikolov, Meghan L Thorne, y David W Holdsworth. A thin-walled carotid vessel phantom for doppler ultrasound flow studies. *Ultrasound in medicine & biology*, 30(8):1067–1078, 2004.
- [67] Joseph F Polak, Michael J Pencina, Allison Meisner, Karol M Pencina, Lisa S Brown, Philip A Wolf, y Ralph B D’Agostino. Associations of carotid artery intima-media thickness (imt) with risk factors and prevalent cardiovascular disease. *Journal of ultrasound in medicine.*, 29(12):1759–1768, 2010.
- [68] Seema Pursnani, Marie Diener-West, y A Richey Sharrett. The effect of aging on the association between coronary heart disease risk factors and carotid intima media thickness: An analysis of the atherosclerosis risk in communities (aric) cohort. *Atherosclerosis.*, 233(2):441–446, 2014.
- [69] Richards, M. and Doyley, M. Non-rigid image registration based strain estimator for intravascular ultrasound elastography. *Ultrasound in medicine & biology*, 39(3):515–533, (2013).
- [70] M Ring, MJ Eriksson, T Jogestrand, y K Caidahl. Ultrasound measurements of carotid intima–media thickness by two semi-automated analysis systems. *Clinical physiology and functional imaging*, 36(5):389–395, 2016.
- [71] Patrick Royston y Eileen M Wright. A method for estimating age-specific reference intervals (‘normal ranges’) based on fractional polynomials and exponential transformation. *Journal of the Royal Statistical Society: Series A (Statistics in Society)*, 161(1):79–101, 1998.
- [72] Adolfo L Rubinstein, Vilma E Irazola, Matias Calandrelli, Natalia Elorriaga, Laura Gutierrez, Fernando Lanás, Jose A Manfredi, Nora Mores, Hector



-
- Olivera, Rosana Poggio, et al. Multiple cardiometabolic risk factors in the southern cone of latin america: A population-based study in argentina, chile, and uruguay. *International journal of cardiology*, 183:82–88, 2015.
- [73] Linda K Ryan y F Stuart Foster. Tissue equivalent vessel phantoms for intravascular ultrasound. *Ultrasound in medicine & biology*, 23(2):261–273, 1997.
- [74] Luca Saba, João Miguel Sanches, Luís Mendes Pedro, y Jasjit S Suri. *Multi-modality atherosclerosis imaging and diagnosis*. Springer, New York, 2014.
- [75] J. M. Sanchez, A. F. Lanes, y J. S. Suri. *Ultrasound Imaging*. Springer, New York, 2012.
- [76] Piotr Sobieszczyk y Joshua Beckman. Carotid artery disease. *Circulation.*, 114(7):244–247, 2006.
- [77] Luciano A Sposato, Mariano L Coppola, Juan Altamirano, Brenda Borrego Guerrero, Jorge Casanova, Maximiliano De Martino, Alejandro Díaz, Valery L Feigin, Fernando Funaro, María E Gradillone, et al. Program for the epidemiological evaluation of stroke in tandil, argentina (prevista) study: rationale and design. *International Journal of Stroke*, 8(7):591–597, 2013.
- [78] Sathanur R Srinivasan, Maria G Frontini, Jihua Xu, y Gerald S Berenson. Utility of childhood non–high-density lipoprotein cholesterol levels in predicting adult dyslipidemia and other cardiovascular risks: the bogalusa heart study. *Pediatrics*, 118(1):201–206, 2006.
- [79] Jasjit S Suri, Chun Yuan, y David L Wilson. *Plaque imaging: pixel to molecular level, First Ed.*, tomo 113. IOS Press, Amsterdam, 2005.
- [80] Roberto Tafani, Mariana Roggeri, Gastón Chiesa, Nuri Gaspio, María Luz



- Tafari, y Raul Caminati. Argentina. tendencias en indicadores de salud. primera decada del milenio. *Revista de Salud Pública*, 15(2):70–82, 2011.
- [81] Matthew C Tattersall, Amanda Gasset, Claudia E Korcarz, Adam D Gepner, Joel D Kaufman, Kiang J Liu, Brad C Astor, Lianne Sheppard, Richard A Kronmal, y James H Stein. Predictors of carotid thickness and plaque progression during a decade. *Stroke*, 45(11):3257–3262, 2014.
- [82] Janet M Torpy, Cassio Lynm, y Richard M Glass. Percutaneous coronary intervention. *JAMA*, 291(6):778–778, 2004.
- [83] P-J Touboul, MG Hennerici, S Meairs, H Adams, P Amarenco, N Bornstein, L Csiba, M Desvarieux, S Ebrahim, R Hernandez Hernandez, et al. Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004–2006–2011). *Cerebrovascular Diseases.*, 34(4):290–296, 2012.
- [84] Pierre-Jean Touboul, Eric Vicaud, Julien Labreuche, Monica Acevedo, Victor Torres, Jesus Ramirez-Martinez, Raul Vinueza, Honorio Silva, Beatriz Champagne, Rafael Hernandez-Hernandez, et al. Common carotid artery intima-media thickness: the cardiovascular risk factor multiple evaluation in latin america (carmela) study results. *Cerebrovascular Diseases*, 31(1):43–50, 2011.
- [85] Mike Wells y Lara Goldstein. The polony phantom: a cost-effective aid for teaching emergency ultrasound procedures. *International journal of emergency medicine*, 3(2):115–118, 2010.
- [86] WHO, ed. *Noncommunicable diseases country profiles 2014*. World Health Organization, Geneva, Switzerland, 2014. ISBN 978 92 4 150750 9.
- [87] WHO. *World Health Organization Cardiovascular diseases*. Last accessed September 2017, 2016. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/>.



- [88] John CM Wikstrand. Methodological considerations of ultrasound measurement of carotid artery intima-media thickness and lumen diameter. En *Ultrasound and Carotid Bifurcation Atherosclerosis*, págs. 165–176. Springer, 2011.